

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Основные принципы ведения
неврологических пациентов
в период пандемии COVID-19**

**Роль ультразвукового исследования
плечевого сплетения при синдроме
верхней апертуры**

**Спинально-бульбарная мышечная атрофия
как мультисистемная патология
с поражением мотонейронов и мышц**

**Клинико-генетическая характеристика
врожденных мышечных дистрофий**

NEUROMUSCULAR

TOM 10

2 0 2 0

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru,
www.abvpress.ru
Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор М.С. Пахомова
Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шупраева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных
материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая
может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Нервно-мышечные болезни.
2020. Том 10. № 1. 1–100.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 7500 экз.
www.nmb.elpub.ru

1
ТОМ 10
'20

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дружинина Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, член-корреспондент РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Андони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

Editorial office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor L.M. Boriskina
Boriskina.lidiya@gmail.com

Proofreader M.S. Pakhomova

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance*

*of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264 dated 17 March 2011).*

**If materials are reprinted in whole or in part,
reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2020. Volume 10. No 1. 1-100.

© PH «ABV-Press», 2020

Pressa Rossii catalogue index:
90986
Printed at the Mediacolor LLC
7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

1
Vol. 10
'20

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Druzhinina Evgenia S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl', Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>П.А. Чаусова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков</i> Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1)	10
<i>О.Е. Агранович</i> Использование ботулинотерапии в комплексном лечении детей с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения (обзор литературы)	22
<i>С.В. Копишинская, Н.О. Жаринова, И.А. Величко, Н.Г. Жукова, В.В. Буцев, И.В. Коробейников, А.А. Гасанова, А.С. Аракелян, О.В. Петручик, А.Н. Паюдис</i> Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19	31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Д.С. Дружинин, С.С. Никитин, Л.М. Борискина, Е.С. Дружинина, М.Л. Новиков, А.А. Елисеева</i> Роль ультразвукового исследования плечевого сплетения при синдроме верхней апертуры	43
<i>А.Н. Халмурзина, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, Д.И. Руденко, В.В. Крючкова</i> Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте	53
<i>М.А. Назарова, П.А. Новиков, В.В. Никулин, Г.Е. Иванова</i> Диагностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления после инсульта	64

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.А. Левченко, А.Л. Чухрова, О.А. Шагина</i> Клинико-генетические характеристики X-сцепленной умственной отсталости 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене <i>DDX3X</i> (OMIM:300958)	75
<i>Е.О. Иванова, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин</i> Спинально-бульбарная мышечная атрофия как мультисистемная патология с поражением мотонейронов и мышц: обзор литературы и описание клинического случая	81
<i>Т.В. Маркова, А.О. Боровиков, Е.Р. Лозиер, А.А. Исаев, В.С. Каймонов, Е.А. Померанцева, Ф.А. Коновалов, О.А. Шагина, Е.Л. Дадали</i> Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии 66-го типа (обзор литературы и собственное наблюдение)	88
<i>М.В. Овсяк</i> Опыт применения актовегина у пациента с когнитивными расстройствами при сахарном диабете (клиническое наблюдение)	93

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	99
-------------------------------------	----

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- P.A. Chausova, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov*
Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (Part 1). 10
- O.E. Agranovich*
Botulinum therapy using in the complex treatment of children with the result of the brachial plexus intranatal injury (literature review). 22
- S.V. Kopishinskaya, N.O. Zharinova, I.A. Velichko, N.G. Zhukova, V.V. Bucev, I.V. Korobejnikov, A.A. Gasanova, A.S. Arakelyan, O.V. Petruchik, A.N. Payudis*
Basic principles for the management of neurological patients during the COVID-19 pandemic. 31

ORIGINAL REPORTS

- D.S. Druzhinin, S.S. Nikitin, L.M. Boriskina, E.S. Druzhinina, M.L. Novikov, A.A. Eliseeva*
The role of the ultrasound examination of the brachial plexus in thoracic outlet syndrome. 43
- A.N. Khalmurzina, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, D.I. Rudenko, V.V. Kryuchkova*
Analysis of clinical manifestations and diagnosis of late-onset myasthenia gravis 53
- M.A. Nazarova, P.A. Novikov, V.V. Nikulin, G.E. Ivanova*
Diagnostic capabilities of transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after a stroke 64

CLINICAL CASE

- E.L. Dadali, T.V. Markova, O.A. Levchenko, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina*
Clinical and genetic characteristics of X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene (OMIM:300958). 75
- E.O. Ivanova, E.Yu. Fedotov, S.N. Illarioshkin*
Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: literature review and a case report 81
- T.V. Markova, A.O. Borovikov, E.R. Lozier, A.A. Isaev, V.S. Kaimonov, E.A. Pomerantseva, F.A. Kononov, O.A. Schagina, E.L. Dadali*
Clinical and genetic characteristics of the early 66th type epileptic encephalopathy (literature review and own observation) 88
- M.V. Ovsyuk*
Experience of actovegin use in a patient with cognitive impairment in diabetes mellitus (clinical case). 93

INFORMATION FOR AUTHORS 99

Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1)

П.А. Чаусова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Полина Александровна Чаусова polinaalex85@gmail.com

Врожденные мышечные дистрофии представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний, которые клинически характеризуются мышечной гипотонией, прогрессирующей мышечной слабостью и дистрофическими изменениями в мышцах. Перекрывающиеся клинические симптомы и большое число генов, которые необходимо проанализировать для установления конкретной формы заболевания у пациента, затрудняют диагностику. Молекулярно-генетический этап диагностики включает различные методы, в зависимости от клинической гипотезы, и их применение не утратило актуальность даже в эпоху массового параллельного секвенирования. Помимо анализа последовательности ДНК в диагностике врожденных мышечных дистрофий значительную роль также может играть анализ экспрессии мышечного белка. В обзоре мы рассмотрим наиболее важные этиологические, патофизиологические, клинические и лабораторные данные основных форм врожденных мышечных дистрофий, известных на сегодняшний день.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, генетическое разнообразие, молекулярная диагностика

Для цитирования: Чаусова П.А., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 1). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):10–21.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-10-21



Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (Part 1)

P.A. Chaushova, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Congenital muscular dystrophy is an extremely heterogeneous group of hereditary neuromuscular diseases that are clinically characterized by muscular hypotonia, progressive muscle weakness, and dystrophic changes in the muscles. Overlapping clinical symptoms and many genes that have to be analyzed to determine the specific form of the disease in the patient make diagnosis difficult. The molecular genetic stage of diagnosis includes many different methods depending on the clinical hypothesis and their application has not lost its relevance even in the era of massive parallel sequencing. In addition to DNA sequence analysis, the analysis of muscle protein expression can also play a significant role in the diagnosis of congenital muscular dystrophy. In the review, we will consider the most important etiological, pathophysiological, clinical and laboratory data of the main forms of congenital muscular dystrophy known today.

Key words: congenital muscular dystrophy, genetic diversity, molecular diagnostics

For citation: Chaushova P.A., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V. Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (Part 1). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(1):10–21. (In Russ.).

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевания характеризуются мышечной гипотонией, возникающей с рождения или в раннем детстве, мышечной слабостью, контрактурами, повышенным или нормальным уровнем креатинфосфокиназы (КФК), признаками первично-мышечного поражения на электромиографии и дистрофическими изменениями в мышцах, выявляемыми при проведении биопсии.

В некоторых случаях могут развиваться трудности с кормлением и респираторные осложнения. При ВМД поражается скелетная мускулатура, но при некоторых формах могут страдать сердце, головной мозг и глаза. При ВМД во время проведения мышечной биопсии определяется дистрофический процесс (даже если он не ярко выражен) без гистологических признаков другого нервно-мышечного заболевания. Однако все равно существует частичное совпадение между ВМД и врожденными миопатиями на клиническом, морфологическом и генетическом уровнях. Например, мутации в генах *RYR1* и *SEPN1* могут вызывать

как расстройства, относящиеся к врожденным миопатиям, так и к ВМД.

Прогресс в области молекулярной технологии за последние несколько лет позволяет идентифицировать все новые гены, ответственные за развитие ВМД. По данным OMIM сегодня известно около 30 генов, участвующих в развитии ВМД: *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *COL12A1*, *ITGA7*, *LAMA2*, *LMNA*, *CHKB*, *RYR1*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *ISPD*, *POMGNT2*, *DAG1*, *RXYLT1/TMEM5*, *B3GLNT2*, *POMK*, *B4GAT1*, *GMPPB*, *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *SEPN1*, *TRIP4* [1]. Помимо них некоторые авторы выделяют еще несколько генов, которые принимают участие в развитии ВМД (*SYNE1*, *TCAP*, *DNM*, *PLEC1*, *GFPT1*, *MICU1*, *TTN*, *INPP5k*), но, согласно классификации OMIM, они не входят в группу генов, вызывающих ВМД, поэтому в данном обзоре они рассматриваться не будут. В первой части обзора мы рассмотрим историю описания группы ВМД, классификацию, эпидемиологию и основные формы ВМД за исключением дистрогликанопатий. Во второй части будет отдельно рассмотрена большая группа ВМД — дистрогликанопатии, а также будет описана молекулярно-генетическая диагностика ВМД.

История

Врожденная мышечная дистрофия впервые была описана в 1903 г. F.E. Batten, который наблюдал пациентов с нервно-мышечным заболеванием, клинически проявляющимся с рождения или в раннем детстве. «Данное заболевание характеризуется малыми размерами, нехваткой силы, потерей мышечного тонуса во всем теле без локализованной атрофии или гипотрофией в отдельных мышцах или группах мышц (...). Болезнь медленно прогрессирует, поскольку ребенок может развиваться, учиться сидеть и даже стоять с поддержкой. Ребенок обычно начинает говорить в нормальном возрасте и часто опережает свое интеллектуальное развитие по годам. Как правило, эти дети никогда не научатся ходить и используют какой-то странный метод передвижения» [2]. Этот фенотип близко соответствует тому, который сегодня известен как мерозин-негативная форма ВМД. В 1930 г. O. Ulrich дал столь же подробное описание фенотипа, который он назвал «склеротоническая мышечная дистрофия» из-за сочетания сниженного мышечного тонуса, общей слабости и контрактур. В настоящее время известно, что данное состояние вызвано дефицитом коллагена VI и получило название «болезнь Ульриха». В 1960 г. в Японии F. Yukiyo опубликовал работы, в которых была описана форма ВМД с нарушением формирования мозга и умственной отсталостью. В 1973 г. В. Дубовиц описал клинический фенотип синдрома ригидного позвоночника, часть которого, как известно сегодня, вызвана патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *SEPN1*. В 1977 г. P. Santavouri в финской по-

пуляции описал болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга. A.E. Walker в 1942 г. и M. Warburg в 1978 г. описали сочетание тяжелых мальформаций глаз и головного мозга, которое R. Williams и V. Caviness в 1984 г. назвали синдромом Уолкер—Варбурга. Также была признана связь этого состояния с синдромом Фукуямы, а соответственно и с ВМД. Это подтвердил W. Dobyns и предложил диагностические критерии синдрома Уолкера—Варбурга в 1989 г. Он также обозначил мальформации коры головного мозга как лиссэнцефалию II типа. Молекулярная история ВМД начинается с описания F. Tome в 1994 г. дефицита мерозина/ламинина-2 и впервые произведенного молекулярного подтверждения ВМД в гене *LAMA2* группой Pascale Guicheney's в 1995 г. [2].

Классификация

Клиническое и генетическое разнообразие заболеваний, отнесенных к группе ВМД, привело к созданию разных типов классификаций. До сих пор не существует единой классификации ВМД. В 1995 г. E. Parano и соавт. выделили 4 основные группы ВМД, разбитые на несколько подгрупп по клиническим признакам [3]. В 2004 г. F. Muntoni и T. Voit предложили свою классификацию, которая базировалась на комбинации клинических, биохимических и генетических данных. В ней ВМД были разбиты на 3 основные группы в зависимости от локализации и функции поврежденных белков [4]. А в 2014 г. C.G. Bonnemann и соавт. предложили более полную классификацию, основанную на типах и функциях вовлеченных в процесс белков с кратким описанием клинических параметров и показателей лабораторных исследований каждой из форм [5]. В 2015 г. P. Kang и соавт. [3, 6] в отчете Подкомитета по разработке рекомендаций Американской академии неврологии выделили 3 основные категории ВМД и отдельные редкие формы ВМД, которые не вписывались ни в одну из них. Помимо предложенных классификаций ВМД можно разделить по локализации в клетке мутированного белка [7]: в экстрацеллюлярном матриксе, базальной мембране и сарколемме, эндоплазматическом ретикулуме, ядерной оболочке или мембране митохондрий, по нарушению гликозилирования α -дистрогликана (рис. 1) [8]. И в связи с лавинообразным накоплением данных по новым формам заболеваний и их этиопатогенезу, клиническим особенностям разных форм ВМД, структуре и функциям ассоциированных белков все чаще предлагаются новые классификации группы ВМД. Предложенные сегодня в нескольких обзорных статьях схемы классификации представлены в табл. 1 [9, 10]. Однако уже в скором будущем данная классификация будет так же уточняться и расширяться. Помимо этого, по данным OMIM, существуют еще схемы классификации дистрогликанопатий, о чем будет рассказано в соответствующем разделе [1].

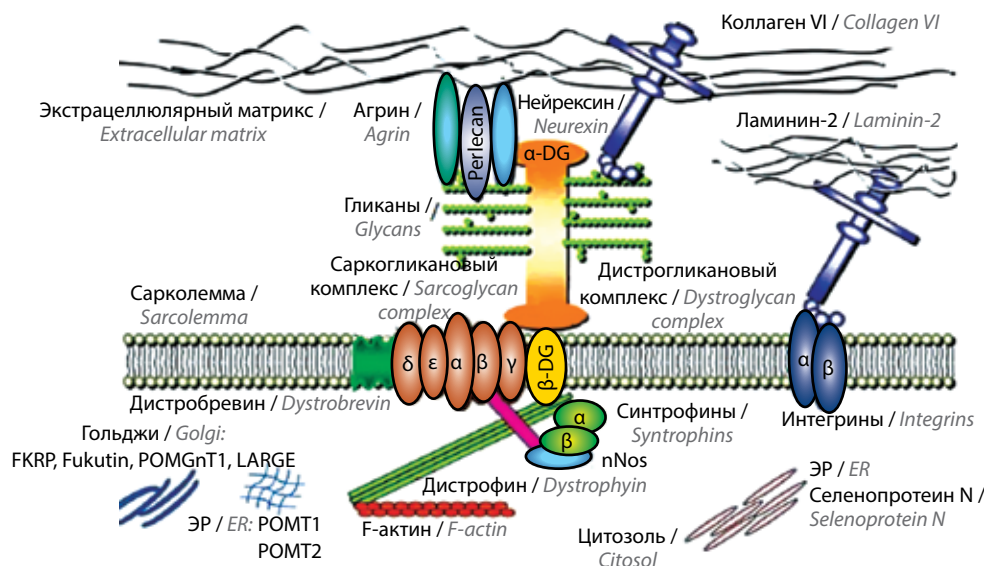


Рис. 1. Схематическое изображение основных белков, участвующих в развитии врожденных мышечных дистрофий: ламинин α -2, интегрин α 7, коллаген VI, α -дистрогликан, гликозилтрансферазы POMT1, POMT2, POGnT1, фукутин, FKRP и LARGE, селенопротеин-N. ЭР – эндоплазматический ретикулум (адаптировано из [8] с разрешения авторов)

Fig. 1. Schematic representation of the main proteins involved in congenital muscular dystrophies, their localization and interactions: laminin α -2, integrin α 7, collagen VI, α -dystroglycan, glycosyltransferases POMT1, POMT2, POGnT1, fukutin, FKRP and LARGE, and selenoprotein-N. ER – endoplasmic reticulum (adapted from [8] with the authors permission)

Таблица 1. Классификация врожденных мышечных дистрофий

Table 1. Classification of congenital muscular dystrophies

Группа ВМД CMD group	Заболевание Disease	Аббревиатура Abbreviation	Ген Gen
Дефекты структурных белков Defects of structural proteins	ВМД с первичным дефицитом мерозина Merosin deficient CMD	MDC1A	LAMA2
	Болезнь Ульриха, тип 1 Ulrich's disease, type 1	UCMD1	COL6A1, COL6A2, COL6A3
	Интегрин α 7-зависимая ВМД Integrin α 7-deficient CMD	—	ITGA7
	ВМД с буллезным эпидермолизом CMD with epidermolysis bullosa	—	PLEC
Дефекты гликозилирования α -дистрогликана Defects of α -glycosylation	Синдром Уокера–Варбурга Walker–Walburg syndrome	WWS	Множественные гены Multiple genes
	Болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга Muscle-eye brain disease	MEB	Множественные гены Multiple genes
	ВМД Фукуямы Fukuyama CMD	FCMD	FKTN
	Другие фенотипы, связанные с мутациями в генах гликозилирования Other phenotypes associated with mutations in glycosyltransferase genes	—	Множественные гены Multiple genes
Дефекты белков эндоплазматического ретикулума и ядра Defects of proteins of the endoplasmic reticulum and nucleus	Синдром ригидного позвоночника Rigid spine syndrome	RSMD1	SELENON1
		RSMD	SECISBP2
	LMNA-дефицитная ВМД LMNA-deficient CMD	MDCL	LMNA
Дефекты митохондриального мембранного белка Mitochondrial membrane protein	ВМД с митохондриальными структурными нарушениями CMD with mitochondrial structural abnormalities	MDCMC	CHKB

Примечание. ВМД – врожденная мышечная дистрофия (здесь и в табл. 2).

Note. CMD – congenital muscular dystrophy (here and in the table 2).

Таблица 2. Распространенность основных форм врожденных мышечных дистрофий в разных странах

Table 2. The prevalence rate of the main forms of congenital muscular dystrophies in different countries

Группа ВМД CMD group	Китай L. Ge и соавт. [9] China L. Ge et al. [9]	Италия A. Graziano и соавт. [11] Italy A. Graziano et al. [11]	Великобритания F.L. Norwood и соавт. [12], M. Sframeli и соавт. [13] Great Britain F.L. Norwood et al. [12], M. Sframeli et al. [13]	Япония M. Okada и соавт. [14] Japan M. Okada et al. [14]	Тайвань W. Liang и соавт. [15] Taiwan W. Liang et al. [15]	Финляндия C. Diesen и соавт. [16] Finland C. Diesen et al. [16]
ЛАМА2-связанные ВМД LAMA2-related CMD	36,4 %	24,1 %	37,4 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
COL6-связанные ВМД COL6-related CMD	23,2 %	20,24 %	15,7 %	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 2-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take second place in frequency	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency	Нет данных No data
Дистрогликанопатии Dystroglycanopathy	21 %	40,18 %	26,5 %	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency	Нет данных No data	Статистических данных нет. По упоминанию в литературе занимают 1-е место по частоте There are no statistics By references in literature, they take first place in frequency
LMNA-связанные ВМД LMNA-related CMD	12,5 %	5,96 %	8,8 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Синдром ригидного позвоночника Rigid spine syndrome	2,4 %	6,25 %	11,65 %	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Эпидемиология

Распространенность ВМД плохо изучена и, возможно, была недооценена в ранее опубликованных работах из-за ограничения доступных диагностических средств. В среднем она составляет около 1 на 100 тыс. новорожденных. Как сообщают A. Graziano и соавт., общая распространенность ВМД в Италии составляет 0,563 на 100 тыс. [11]. В северной Англии, по сообщению F.L. Norwood и соавт., 0,89 на 100 тыс. [12]. По последним данным L. Ge и соавт., в Китае распространенность варьирует от 0,017 на 100 тыс. в Северо-Западном регионе, до 0,083 на 100 тыс. в Пекине [9]. И хотя основные формы в большинстве изученных популяций повторяются, их представленность может значительно варьировать. Данные по частоте встречаемости основных форм ВМД в мире представлены в табл. 2.

Основные формы врожденной мышечной дистрофии

Мерозин-негативная врожденная мышечная дистрофия (MDC1A, OMIM 607855)

Эта форма ВМД связана с первичным дефицитом мерозина и занимает одно из ведущих мест по распространенности в Европе. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Данная форма обусловлена мутациями в гене *LAMA2*, который кодирует $\alpha 2$ -ламинин субъединицу гетеротримерного внеклеточного белка ламинин-211, известного как ламинин-2, или мерозин. Другие субъединицы белка включают $\beta 1$ (LAMB1) и $\gamma 1$ (LAMC1, ранее называемую субъединицу $\beta 2$) (рис. 2).

Ламинин-211 связывается с гликозилированным α -дистрогликаном (DAG1), интегрином $\alpha 7/\beta 1$ и с другими рецепторами поверхности мышечных клеток, включая синдеканы и сульфатиды. Ламинин является мозаичным белком с несколькими доменами,

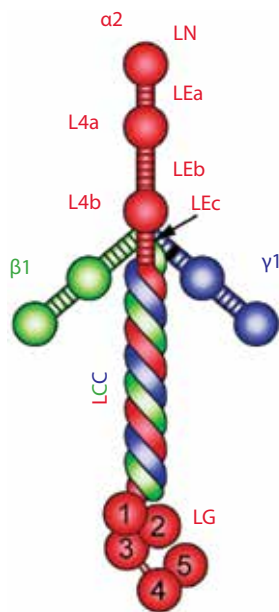


Рис. 2. Гетеротримерная структура ламинина-211. Цепь ламинина- $\alpha 2$ обозначена красным, $\beta 1$ и $\gamma 1$ — зеленым и синим. $\alpha 2$ -цепь состоит из N-концевого глобулярного домена (LN), tandem стержневых доменов эпидермального фактора роста (LEa, LEb, LEc), которые разделяют LN-, L4a- и L4b-глобулярные домены, домена ламининовой спирали (LCC), который сплетается с доменами LCC $\beta 1$ - и $\gamma 1$ -цепей и C-концевых ламининовых глобулярных доменов (LG) (адаптировано из [17] с разрешения авторов)

Fig. 2. Laminin-211 heterotrimeric structure. Laminin- $\alpha 2$ chain is depicted in red, $\beta 1$ in green and $\gamma 1$ in blue. Laminin $\alpha 2$ -chain consists of: the N-terminal globular domain (LN); tandem rod domains of epidermal growth factor (LEa, LEb, LEc), separating the LN, L4a and L4b globular domains; the laminin coiled-coil (LCC) domain that tangles with the LCC domains of the $\beta 1$ and $\gamma 1$ chains; and the C-terminal laminin globular (LG) domains (adapted from [17] with the authors permission)

необходимыми для правильной сборки и функционирования базальной мембраны, также он участвует во множестве биологических функций, включая клеточную адгезию, дифференцировку, пролиферацию, миграцию и клеточную выживаемость. В настоящее время точно установлено, что ламинин-211 — основная изоформа ламинина в базальной мембране скелетных мышц человека (а также в шванновских клетках, головном мозге), и выявление мутаций цепи $\alpha 2$ -ламнина при тяжелой форме врожденной мышечной дистрофии (мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия, MDC1A) показало важность ламинина-211 для нормального функционирования мышц [17, 18].

Сам ген *LAMA2* картирован на длинном плече 6-й хромосомы в положении 22.33 (6q22.33) и состоит из 65 экзонов. На сегодняшний день описано 408 патогенных/вероятно патогенных вариантов в данном гене, из них 41,2 % приходится на долю миссенс/нонсенс-мутаций, 18,4 % — на мутации сайта сплайсинга, 21,3 % — на долю малых делеций, 7,3 % — на малые инсерции, 0,2 % — на небольшие инделы, 8,6 % — на протяженные делеции, 2,0 % — на протяженные инсерции и 1,0 % приходится на долю комплексных перестроек [19].

В 2018 г. J. Oliveira и соавт. указали на то, что наиболее частыми причинами возникновения тяжелой формы заболевания являются патогенные варианты, приводящие к преждевременному завершению синтеза белка, находящиеся в гомозиготном/компаунд гетерозиготном состоянии. При этом в биоптате мышечной ткани будет полностью отсутствовать ламинин. В то время как миссенс-варианты обычно корректируют с частичным дефицитом мерозина и вызывают менее тяжелое течение болезни [20]. При этом, согласно данным С. G. Bonneman и соавт., делеции без сдвига рамки считывания, затрагивающие N-концевой G-домен, который критичен для связывания изоформ ламинина с α -дистрогликаном и интегринами, приводят к тяжелому фенотипу, даже если мерозин частично присутствует в базальной мембране [5].

Клиническая картина зависит от полного или частичного дефицита мерозина. При полном отсутствии ламинина заболевание манифестирует в первые недели жизни и является очень тяжелой формой, с наличием глубокой мышечной гипотонии с рождения и генерализованной мышечной слабостью, которая сопровождается контрактурами в локтевых, бедренных, коленных и голеностопных суставах. Помимо этого, присутствуют кифоз, сколиоз, увеличение уровня креатинфосфокиназы, задержка моторного развития. Пациенты могут сидеть без поддержки, но при этом только немногие могут самостоятельно передвигаться. Серьезными осложнениями при данной форме ВМД являются дыхательная недостаточность и трудности с питанием. Инфекция дыхательных путей может возникнуть в 1-е десятилетие жизни или позже, являясь наиболее распространенной причиной смерти у больных. Нарушение питания имеет комплексный генез и связано со слабостью сосания, жевания, дисфункцией кишечной моторики, ортодонтной патологией и является причиной нарушения роста, гипо- и амиотрофии.

Так как $\alpha 2$ -ламнин-цепь экспрессируется не только в скелетных мышцах, но и в сердечной мышце, центральной и периферической нервных системах, то эти ткани также поражаются при мерозин-негативной ВМД. У большинства больных после 1-го года жизни обнаруживаются аномалии белого вещества, которые легко диагностируются с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Но эти изменения, видимо, не связаны с конкретными функциональными нарушениями. Когнитивное развитие не затрагивается, за исключением случаев с вовлечением морфологических структур головного мозга, что бывает крайне редко. Эпилепсия является более частым осложнением при данной форме ВМД. Тяжелая сердечная недостаточность встречается редко, но дисфункция левого желудочка отмечается примерно у 30 % больных [17].

При частичном дефиците мерозина клинические проявления зависят от степени дефицита белка. При умеренной степени расстройства питания и дыхания

могут отсутствовать или быть минимальными. При этом симптоматика может быть ошибочной и состоять из признаков ригидности позвоночника или вовлечения поясной мускулатуры, что позволяет ее рассматривать как мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса, или поясно-конечностную мышечную дистрофию [7].

Диагностика мерозин-негативной ВМД включает клинический осмотр, лабораторные исследования (наличие повышенного уровня КФК), МРТ головного мозга, биопсию мышечной ткани (наличие абсолютного или частичного дефицита мерозина (частичный дефицит мерозина также может наблюдаться при дистрогликанопатиях)), молекулярное исследование гена *LAMA2*.

Болезнь Ульриха (UCMD1, Ulrich congenital muscular dystrophy 1, OMIM 254090)

Мышечные дистрофии, связанные с дефицитом коллагена VI типа в экстрацеллюлярном матриксе, представлены 2 формами, которые находятся на противоположных концах клинического спектра, – ВМД Ульриха (UCMD1, OMIM 254090) и миопатией Бетлема (BTNLM1, OMIM 158810). Типы наследования данного заболевания – аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный.

Коллаген VI типа принадлежит к чрезвычайно разнообразному по структуре и функциям семейству коллагенов, которое является наиболее распространенным семейством компонентов внеклеточного матрикса. Сегодня известно о 28 подтипах коллагена. К ним относятся: фибриллярные коллагены, нитевидные коллагены, коллагены, связывающие фибриллы, коллагены FACIT (Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple helices), трансмембранные коллагены и коллагены, формирующие сеть.

Коллаген VI типа – один из подтипов коллагена, который фактически присутствует во всех видах соединительной ткани. Он широко распространен в экстрацеллюлярном матриксе и считается образующим сеть коллагеном, так как формирует бисерные сети микрофибрилл, которые закрепляют крупные интерстициальные структуры и через которые он способен взаимодействовать с другими компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной мембраны. Он регулирует жесткость и механические свойства экстрацеллюлярного матрикса, участвует в передаче сигналов клеточного цикла, способствует поддержанию гомеостаза тканей и влияет на некоторые внутриклеточные процессы, такие как апоптоз, аутофагия, клеточная дифференцировка, опухолевая прогрессия, поляризация макрофагов. Таким образом, коллаген VI типа играет важную роль в процессах восстановления, развитии и архитектуре тканей. Он представляет собой внеклеточный белок, который чаще всего состоит из 3 генетически гетерогенных полипептидных цепей – $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), хотя 2 из 3 не-

давно идентифицированных цепей – $\alpha 5$ (VI), $\alpha 6$ (VI) в некоторых случаях могут заменить $\alpha 3$ (VI) цепь ($\alpha 4$ (VI) в результате эволюции у человека не синтезируется). Каждая цепь состоит из тройной спирали, фланкированной N- и C-концевыми глобулярными доменами, которые имеют общую гомологию с доменами фактора фон Виллебранда типа A (VWA). Каждая из цепей $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI) и $\alpha 3$ (VI) имеет 2 C-концевых A-домена (C1 и C2), в то же время $\alpha 1$ (VI) и $\alpha 2$ (VI) имеют 1 N-концевой A-домен (N1), тогда как $\alpha 3$ (VI) имеет до 10 N-концевых A-доменов в зависимости от альтернативного сплайсинга. Также все цепи имеют единственный остаток Cys в домене тройной спирали, который важен для стабилизации дальнейшей сборки протеина [21]. Во время биосинтеза белка 3 цепи собираются вместе, образуя тройные спиральные мономеры, которые затем собираются в димеры и тетрамеры. Тетрамеры выделяются клеткой в экстрацеллюлярном матриксе и выстраиваются по всей длине, образуя микрофибриллы (см. рис. 1, рис. 3) [21].

В течение более 20 лет считалось, что существует 3 цепи коллагена VI: $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI) и $\alpha 3$ (VI) и 3 кодирующих их гена: *COL6A1*, *COL6A2* и *COL6A3*. Их роль была не раз доказана в развитии ВМД. Но в 2008 г. произошло открытие еще 3 дополнительных генов: *COL6A4*, *COL6A5* и *COL6A6*, которые кодируют $\alpha 4$ (VI), $\alpha 5$ (VI), $\alpha 6$ (VI) цепи соответственно. В 2008 г. С. Soderhall ошибочно назвал уже описанный ген *COL6A5*, который является паралогом генов коллагена VI типа, геном *COL29A1* [22].

Гены *COL6A4*, *COL6A5*, *COL6A6* у большинства млекопитающих расположены в цис-положении в одинаковой ориентации и порядке (от конца 5' до 3'): *COL6A4* > *COL6A5* > *COL6A6*. У человека при тщательном осмотре кластера генов коллагена VI в 3q24 было обнаружено, что только остаток *COL6A4*, представляющий собой 3'-конец гена, присутствует в данном локусе. Экзоны, оставшиеся на этом локусе, кодируют тройные спирали и C-концевые домены белка. При поиске гомологов было обнаружено, что 5'-половина *COL6A4* вместе с другими генами, расположенными латеральнее от *COL6A4*, находится на коротком плече 3-й хромосомы и обращена в противоположном направлении. Изучение генома других видов приматов показало, что большинство из них содержат интактные *COL6A4*, *COL6A5*, *COL6A6* генные кластеры. И только геномы шимпанзе и гориллы наряду с геномом человека содержат разрушенный генный локус *COL6A4*. Из этого следует, что эта перичентрическая инверсия, возможно, произошла около 8–16 млн лет назад. Разделенные половины человеческого *COL6A4* предполагаются как псевдогены и названы *COL6A4P1* для 5'-конца, расположенного на коротком плече и *COL6A4P2* для 3'-конца, расположенного на длинном плече 3-й хромосомы (рис. 4а, б) [22].

У человека транскрипты *COL6A5* присутствуют только в коже, легких, яичках, толстой и тонкой кишке.

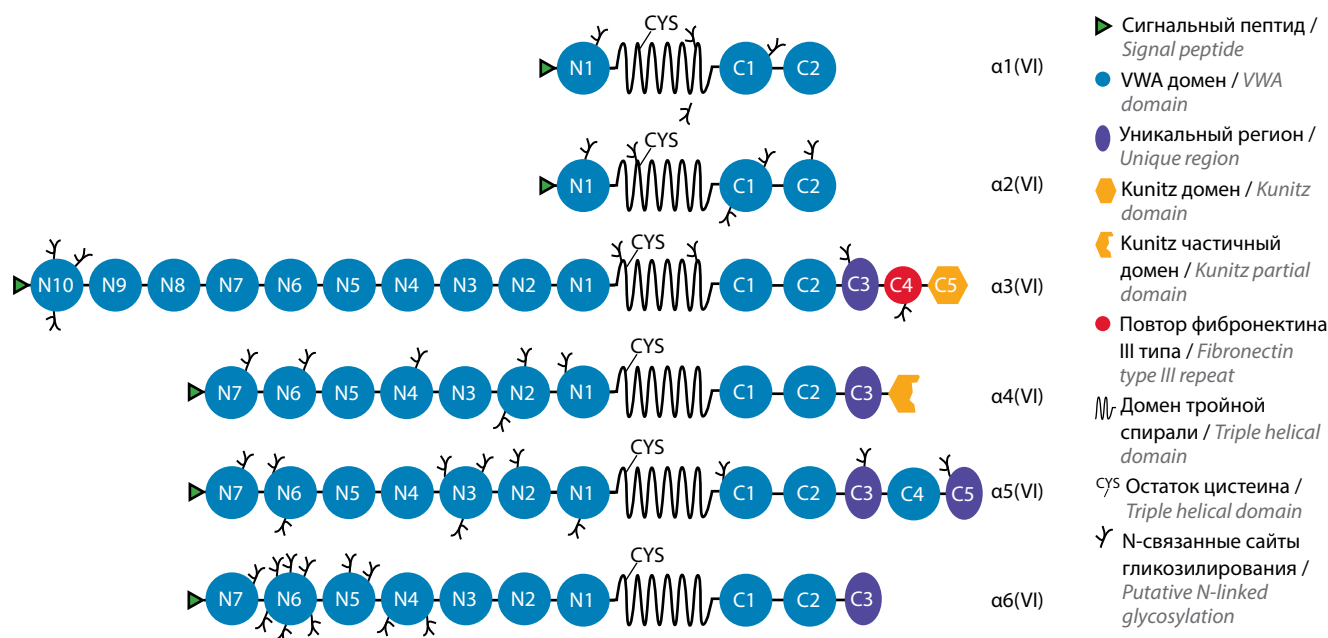


Рис. 3. Доменные структуры шести цепей коллагена VI. Схематическое изображение $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), $\alpha 5$ (VI) и $\alpha 6$ (VI) цепей человека и $\alpha 4$ (VI) цепи мыши (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Fig. 3. Domain structures of the six collagen VI chains. Representation of the human $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI), $\alpha 5$ (VI) и $\alpha 6$ (VI), and mouse $\alpha 4$ (VI) collagen chains (adapted from [22] with the authors permission)

Транскрипты *COL6A6* присутствуют в коже и мышцах, причем в скелетных мышцах их количество ограничено и они имеют дифференциальное распределение, которое, возможно, связано со специфическими функциями цепи $\alpha 6$ (VI) со специализированными структурами экстрацеллюлярного матрикса. В коже эта цепь локализована вокруг сосудов ретикулярной и папиллярной дермы. J. Fitzgerald высказал предположение о том, что мутации в генах *COL6A5* и *COL6A6* могут участвовать в развитии миопатии Бетлема и болезни Ульриха, что может объяснять отсутствие мутаций в генах *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3* при этих заболеваниях. Вместе с этим до настоящего времени еще не были идентифицированы мутации в генах *COL6A5* и *COL6A6*, что также наводит на мысль о том, что *COL6A6* не участвует в тех же ВМД, что и *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*. И видимо, может играть другую роль в мышцах по сравнению с цепями $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, связанную с его экспрессией в интерстициальной ткани [22].

Гены *COL6A1* и *COL6A2* расположены в локусе 21q22.3 и состоят из 35 и 21 экзона соответственно, ген *COL6A3* расположен в локусе 2q37.3 и состоит из 50 экзона. Ген *COL6A1* имеет на сегодняшний день 191 патогенный/вероятно патогенный вариант, *COL6A2* — 240 патогенных/вероятно патогенных вариантов, *COL6A3* — 238 патогенных/вероятно патогенных вариантов (табл. 3) [19].

Большинство структурных мутаций коллагена VI находятся в тройных спиральных областях 3 цепей. Мутации, происходящие в направлении N-конца тройной спирали, включая замены глицина, которые приводят к прерыванию Gly-XY повторов (каждая цепь

Таблица 3. Спектр описанных патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*.

Table 3. The spectrum of the described pathogenic/probably pathogenic variants in the genes *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*.

Тип мутации Mutation type	<i>COL6A1</i> (%)	<i>COL6A2</i> (%)	<i>COL6A3</i> (%)
Миссенс/нонсенс Missense/nonsense	54,0	55,9	73,1
Варианты сайтов сплайсинга Splicing substitutions	28,3	19,2	13,5
Малые делеции Small deletions	10,0	12,9	8,8
Малые инсерции (дубликации) Small insertions (duplications)	1,5	2,9	0,8
Протяженные делеции Gross deletions	4,2	7,9	3,0
Протяженные инсерции (дубликации) Gross insertions (duplications)	0,5	0	0
Комплексные перестройки Complex rearrangements	0,5	0,4	0
Малые инделы Small indels	1,0	0,4	0,8
Варианты в регуляторных областях Regulatory substitutions	0	0,4	0

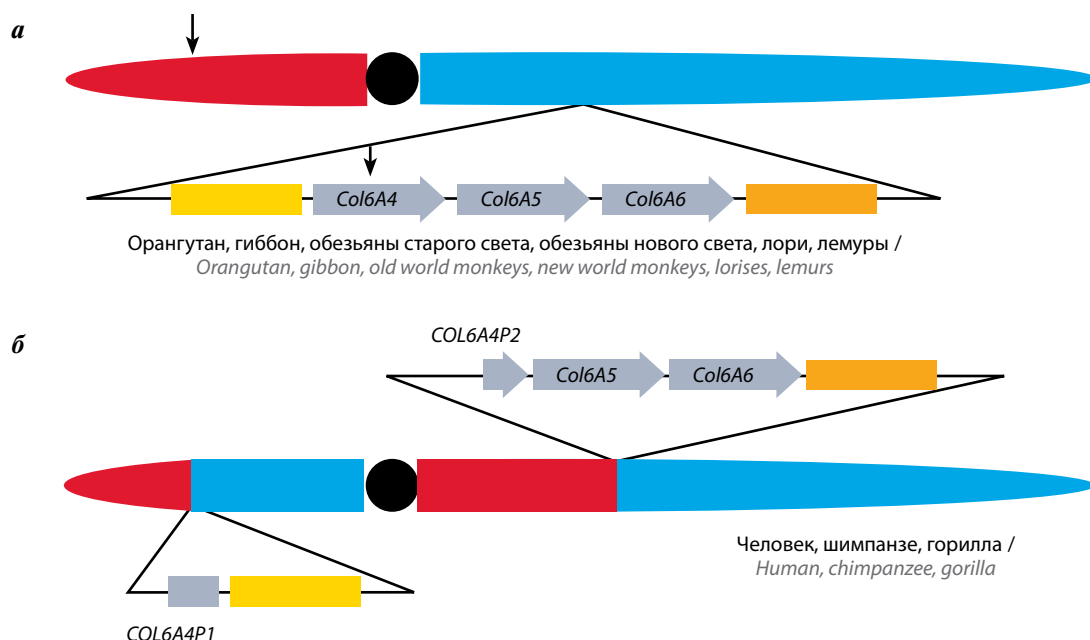


Рис. 4. Схема: а — локуса гена коллагена VI у орангутана, гиббона, обезьян старого и нового света, лори, лемура. Красный — р-плечо, синий — q-плечо, черный — центромера. Ниже хромосомы — гены COL6A4, COL6A5, COL6A6, стрелки — ориентация каждого гена. Все гены, фланкирующие локус гена коллагена VI, сохраняются у всех этих видов приматов (оранжевые и желтые прямоугольники, фланкирующие кластер гена COL6); б — одного и того же локуса в геномах человека, шимпанзе и гориллы. У этих видов локус был разорван эволюционной перичесентрической инверсией. Одна точка разрыва расположена в гене COL6A4, другая — на р-плече 3-й хромосомы (у людей) (адаптировано из [22] с разрешения авторов)

Fig. 4. Scheme: а — collagen VI gene locus of the collagen VI gene locus in several ape (orangutan, gibbon), old world monkey (rhesus monkey, baboon), new world monkey (squirrel monkey, marmoset), lemur (mouse lemur) and loris (bushbaby) genomes. Red shows — p-arm, blue shows — q-arm, black indicates centromere. Below the chromosome the COL6A4, COL6A5, COL6A6 genes are represented by arrowed boxes to indicate the orientation of each gene. All genes flanking the collagen VI gene locus are conserved in all these primate species (orange and yellow boxes flanking collagen VI gene cluster); б — the same locus in the human, chimpanzee and gorilla genomes. In these species the locus has been disrupted by an evolutionary pericentric inversion with one breakpoint located within the COL6A4 gene and the other breakpoint in the p-arm of chromosome 3 (in humans) (adapted from [22] with the authors permission)

имеет тройную спираль повторения Gly-XY из аминокислот) и делеции без сдвига рамки считывания, имеют доминантный тип наследования, и тяжесть заболевания будет коррелировать с влиянием мутации на сборку коллагена. Мутации, которые приводят к нарушению образования тетрамера и микрофибрилл, могут приводить к более тяжелому фенотипу, чем мутации, которые вызывают предотвращение образования димера, или те, которые мало влияют на образование микрофибрилл. Замены глицина в направлении С-конца тройной спирали предотвращают сборку цепей в тройные спиральные мономеры и наследуются рецессивно. Соответственно, при наличии такой мутации в гетерозиготном состоянии у индивидуума будет гаплонедостаточность коллагена VI типа, в то время как при наличии данного варианта в гомозиготном состоянии разовьется мышечная дистрофия. Намного меньше известно о последствиях аминокислотных замен в N- и С-концевых глобулярных А-доменах. Они могут наследоваться как рецессивно, так и доминантно [21].

Клинические же проявления болезни Ульриха включают начало манифестации заболевания в период новорожденности или в первые годы жизни. Появляются постуральная неустойчивость, гипотония, гипермобильность дистальных суставов рук, эквиноварусная

косолапость, врожденный вывих бедра, проксимальные локтевые и коленные контрактуры, кифосколиоз, кривошея, которая может вначале улучшаться при проведении физиотерапии и ортопедического лечения. Однако спустя время суставные контрактуры возвращаются и прогрессируют в пальцевых, плечевых, локтевых, коленных и бедренных суставах, развивается кифосколиоз. Некоторые больные могут не достигать навыка самостоятельного передвижения, у других он может наступать спустя несколько лет, а затем вновь утрачиваться в течение 1-го или 2-го десятилетия жизни из-за усиливающихся контрактур бедер и прогрессирующей слабости [5]. Также поражаются кожные покровы в виде гиперкератозов, поверхностного фолликулита и келоидных рубцов, присутствуют ортодонтные нарушения, тяжелая рестриктивная дыхательная недостаточность, которая нарастает на 2-м десятилетии жизни и требует использования неинвазивной вентиляции легких. Уровень КФК при данной форме ВМД не увеличен или повышен незначительно. При проведении МРТ головного мозга изменений не наблюдается. По степени тяжести, в зависимости от наличия навыков самостоятельного передвижения, больных разделяют на 3 группы:

- 1) пациенты, которые никогда не смогут самостоятельно ходить;

- 2) пациенты, которые поздно приобретут навык самостоятельной ходьбы, но в дальнейшем его утратят;
- 3) пациенты с сохраняющейся способностью к самостоятельной ходьбе [5, 7].

Миопатия Бетлема является аллельной формой болезни Ульриха. Заболевание может дебютировать в течение первых лет жизни такими проявлениями, как незначительная слабость и гиперподвижность суставов, либо клинически диагностировать данную форму могут позднее, что связано с более легким течением, чем болезнь Ульриха. Ее характерные особенности включают медленно прогрессирующую слабость, истощение проксимальных мышц, контрактуры, которые обычно затрагивают суставы пальцев, локтей и голеностопов. У больных обычно остается способность к самостоятельному передвижению в зрелом возрасте, и для них не требуется вентиляция легких. Уровень КФК также не повышен или повышен незначительно. Результаты МРТ головного мозга — без патологии [5].

Постановка диагноза коллагенопатий включает наличие специфической прогрессирующей симптоматики, наличие нормального или незначительно повышенного уровня КФК, данные МРТ мышц, мышечной биопсии и молекулярно-генетических исследований.

Хотя на протяжении десятилетий считалось, что миопатия Бетлема и болезнь Ульриха связаны с дефицитом коллагена VI типа, сегодня также известно о случаях возникновения этих форм при мутациях в гене *COL12A1*. Их называют ВМД Ульриха-2 и миопатия Бетлема-2 [1].

Врожденная мышечная дистрофия, связанная с дефицитом интегрина 7 (*Muscular dystrophy, congenital, due to ITGA7 deficiency, OMIM 6131204*)

Данная форма мышечных дистрофий развивается из-за возникновения мутаций в гене *ITGA7*, который кодирует белок, являющийся α -цепью интегрина $\alpha 7/\beta 1$ ($\beta 1$ -цепь кодирует ген *ITGB1*). Интегрины — рецепторные белки, состоящие из двух α и β нековалентно связанных трансмембранных гликопротеиновых субъединиц (рис. 5).

Так как одна и та же молекула интегрина в разных клетках может иметь различные лигандсвязанные специфичности, то существуют дополнительные факторы, специфичные для каждого типа клеток, которые могут взаимодействовать с интегринами для моделирования их активности связывания. Связывание интегринов с их лигандами зависит от внеклеточных двухвалентных катионов (Ca^{2+} или Mg^{2+} в зависимости от интегрин), что отражает присутствие двухвалентных катионсвязывающих доменов во внеклеточной части α - и β -субъединиц. Тип двухвалентного катиона может влиять как на сродство, так и на специфичность связывания интегрин с его лигандами. Разнообразные гетеродимеры интегрин человека образуются из 9 ти-

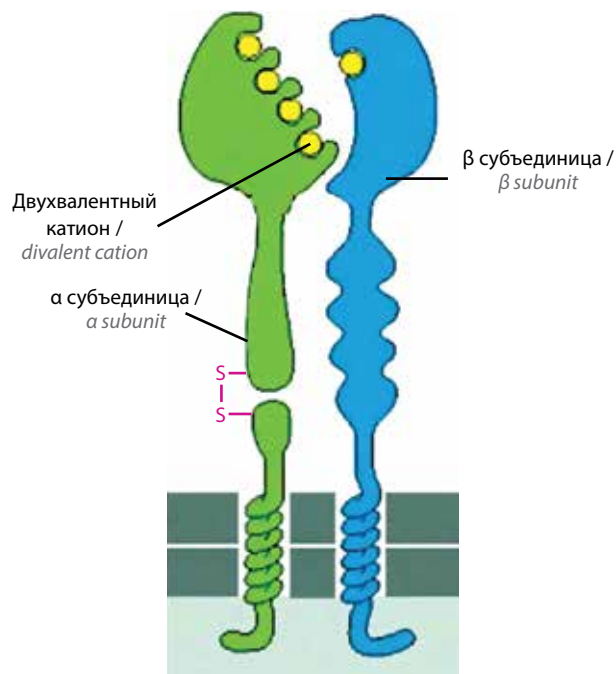


Рис. 5. Схематическое изображение молекулы интегрин (адаптировано из [23] с разрешения авторов)

Fig. 5. Schematic illustration of an integrin molecule (adapted from [23] with the authors permission)

пов субъединиц α и 24 типов субъединиц β . Это разнообразие дополнительно увеличивается за счет альтернативного сплайсинга некоторых интегриновых РНК. Интегрины обеспечивают широкий спектр межклеточных и клеточно-матричных взаимодействий, играя, таким образом, роль в клеточной миграции, морфологическом развитии, дифференцировке и метастазировании клеток.

Интегрин $\alpha 7/\beta 1$ представляет собой специфический клеточный рецептор для белка ламинина-1 базальной мембраны, а также для ламинина-2 и ламинина-4. В процессе миогенной дифференцировки $\alpha 7/\beta 1$ может вызывать изменения подвижности и формы миобластов, способствовать их локализации на участках развития вторичных фибрилл богатых ламинином. Также он участвует в обеспечении клеточной структурированности, крепления и функционального единства миофибрилл. Субъединица $\alpha 7$ экспрессируется главным образом в скелетной и сердечной мышцах, тонком и толстом кишечнике, яичниках и простате [23]. Ген *ITGA7* картирован на 12q13.2 и состоит из 25 экзонов.

Эта форма ВМД была описана только у нескольких детей, имеющих в младенчестве гипотонию, которые смогли самостоятельно передвигаться только в возрасте 2–3 лет. У одного пациента была умственная отсталость, у другого — контрактуры и дыхательная недостаточность. Еще одному больному понадобилась неинвазивная вентиляция легких в возрасте 8 лет, в возрасте 12 лет он перестал самостоятельно передвигаться. Уровень КФК

при этой форме ВМД в норме или незначительно повышен. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [1].

**Синдром ригидного позвоночника
(*MDRS1, Muscular dystrophy, congenital, merosin positive, with early spine, OMIM 602771*)**

Эта форма ВМД развивается в результате мутаций в гене *SELENON (SEPN1)* и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Помимо синдрома ригидного позвоночника, мутации в данном гене также могут приводить к аллельной фенотипической форме — врожденной мышечной миопатии с диспропорцией мышечных волокон (CFTD, OMIM 255310) с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Ген *SELENON* кодирует белок селенопротеин-N, который локализуется в эндоплазматической сети [24]. Селенопротеины — это белки, которые содержат в своем составе 21-ю аминокислоту — селеноцистеин (Sec). Члены этого семейства белков имеют много разнообразных функций, но их синтез зависит от общего набора кофакторов и пищевого селена. Хотя функции многих селенопротеинов неизвестны, сообщается о нескольких нарушениях, связанных с изменениями структуры, активности или экспрессии селенопротеинов. Дефицит селена и мутации в генах селенопротеинов и кофакторов синтеза связаны с различными заболеваниями, включая мышечные и сердечно-сосудистые нарушения, иммунную дисфункцию, рак, неврологические и эндокринные нарушения. Селен включен в белки с помощью ковалентной связи с 21-й аминокислотой. Селеноцистеин имеет структуру, фактически идентичную структуре цистеина, только вместо атома серы в него входит атом селена. Кодоном для селеноцистеина является UGA, действующий в других генах как стоп-кодон, который терминирует сборку полипептидной цепи. Но благодаря наличию элемента SECIS (selenocysteine insertion sequence) в 3'-UTR (нетранслируемая область) мРНК эукариотического селенопротеина данный кодон интерпретируется аппаратом синтеза белка как селеноцистеинкодирующий кодон. Все эукариотические селенопротеины нуждаются в элементе SECIS для перекодирования UGA в кодон Sec [25].

Как уже говорилось, *SEPN1* является гликопротеином, локализованным в эндоплазматической сети (ER). Существует 2 изоформы *SEPN1*. Изоформа-1 соответствует полноразмерному транскрипту, тогда как в 3-й экзон в изоформе-2 сплайсирован. Оба транскрипта были обнаружены в скелетных мышцах, мозге, легких и плаценте, но изоформа-2 всегда была преобладающей. Селенопротеин-N1 присутствует на высоком уровне в нескольких тканях плода человека и на более низком уровне во взрослых тканях, включая скелетные мышцы. Его высокая экспрессия в культивируемых миобластах также подавляется при дифференцировке миотрубок, что указывает на роль селено-

протеина-N1 в раннем развитии и в пролиферации или регенерации клеток. Также он участвует в реакциях окисления/восстановления. Ген *SEPN1* картирован на 1p36.11 и состоит из 13 экзонов. На сегодняшний день описано 72 патогенных/вероятно патогенных варианта, из них 53,5 % приходится на долю миссенс/нонсенс мутаций, 8,5 % — на мутации сайта сплайсинга, 15,5 % — на долю малых делеций, 12,7 % — малые инсерции, 8,5 % — малые инделы [19]. Помимо этого, описан патогенный вариант в гомозиготном состоянии в элементе SECIS у пациентки с *SEPN1*-зависимой миопатией [26].

Манифестация заболевания начинается либо с рождения, либо в первые годы жизни и проявляется проксимальной слабостью и гипотонией. Наиболее распространенный признак — плохое удержание головы в первые месяцы жизни, хотя большинство пациентов продолжают приобретать двигательные навыки и часто сохраняют способность к самостоятельному передвижению во взрослом состоянии. Развиваются прогрессирующая ригидность позвоночника и дыхательная недостаточность, возникающая из-за слабости диафрагмы вследствие гипотрофии дыхательных мышц и формирования цилиндрической грудной клетки. Другим характерным признаком является относительная атрофия внутренних мышц бедра, умеренная гиперлаксия рук и запястий, слабость лицевых мышц и наличие типичного носового голоса. Наличие контрактур, вовлечение ЦНС и кардиомиопатия для данной формы ВМД обычно не характерны. Уровень КФК нормальный или незначительно повышен. При проведении мышечной биопсии выявляются миопатические признаки, включающие маленькие круглые мышечные волокна, эндомиоциальный фиброз и преобладание волокон I типа. Регенерирующие, дегенерирующие и некротизированные мышечные волокна встречаются редко. Также могут присутствовать миникоры. МРТ головного мозга — без патологии [5, 7].

**Врожденная ламинопатия (MDCL,
Muscular dystrophy congenital, OMIM 613205)**

Врожденная ламинопатия развивается вследствие мутаций в гене *LMNA*, который кодирует две изоформы ламин А типа — А и С. Ламины — это промежуточные белки нитевидного типа, которые образуют основные компоненты ядерной пластинки. Ядерная пластинка, являясь белковой сетью, лежит в основе внутренней ядерной мембраны, которая определяет форму и размер ядра. Ламины образуют димеры через свой стержневой домен и взаимодействуют с хроматином и интегральными белками внутренней ядерной мембраны через сайты связывания, расположенные в их карбокси-концевом глобулярном хвосте. Человек имеет 2 основных типа ламин: А и В. Ламины В-типа В1 и В2 кодируются 2 различными генами — *LMNB1* и *LMNB2*. Ламин-В3 является специфичным для половых

клеток белком, генерируемым путем дифференциального сплайсинга и альтернативного полиаденилирования гена *LMNB2*. Ламины А-типа (ламины А и С) получают путем дифференциального сплайсинга и альтернативного полиаденилирования из одного гена — *LMNA*. Этот белок обеспечивает стабильность и прочность клеток [27, 28]. Ген *LMNA* картирован на 1q22 и содержит 12 экзонов. На сегодняшний день описано 616 вариантов нуклеотидных последовательностей, являющихся патогенными/вероятно патогенными. Из них на долю миссенс/нонсенс приходится 68,7 %, 12,5 % — на долю мутации сайта сплайсинга, 10,7 % — на долю малых делеций, 4,7 % — малые инсерции, 1,4 % — малые инделы, 0,8 % — протяженные делеции, 1,0 % — протяженные инсерции и 0,2 % приходится на комплексные перестройки [19]. Мутации в данном гене вызывают широкий спектр клинических проявлений, включая мышечные дистрофии. При врожденной ламинзависимой мышечной дистрофии начало заболевания будет проявляться с рождения. И фенотипически эта форма ламинопатий является наиболее тяжелой в данном спектре клинических проявлений. Больные имеют слабые мышцы шеи и подмышечной впадины, у них может развиваться синдром «опущенной головы» и они могут не достичь навыка самостоятельного сидения. Для данной формы характерны контрактуры позвоночника, суставов бедер, коленей и ахилового сухожилия. Могут развиваться сколиоз и ригидность позвоночника. Некоторые больные могут достигать способности самостоятельной ходьбы, но позже у них этот навык утрачивается. Развивается дыхательная недостаточность, и требуется неинвазивная вентиляция легких. Может возникать первичная предсердная аритмогенная кардиомиопатия с блоком проводимости, а также желудочковая тахикардия. Интеллект сохранен. Уровень КФК повышен. МРТ головного мозга — без патологии. Тип наследования при данной форме ламинопатий — аутосомно-доминантный [5, 7].

Врожденная мышечная дистрофия

с митохондриальными структурными нарушениями (MDCM, Muscular dystrophy, congenital, megaconial type)

Данная форма ВМД развивается вследствие мутаций в гене *CHKB*, кодирующем холинкиназу-β. Холин-

киназы фосфорилируют холин в пути цитидиндифосфат-холина для биосинтеза фосфатидилхолина, наиболее распространенного класса фосфолипидов в эукариотических мембранах. Фосфатидилхолин способствует сохранению целостности клетки, транспорту жиров внутрь/из клетки, входит в состав нейротрансмиттера ацетилхолина и важен для нормальной работы клеток головного мозга. У млекопитающих существуют 3 изофермента холинкиназы, известные как холинкиназа-α1, холинкиназа-α2 и холинкиназа-β. Холинкиназа-α1 и -α2 являются производными от альтернативного сплайсинга гена *CHKA*, в то время как холинкиназа-β является продуктом гена *CHKB*. Холинкиназа-β обладает такой же ферментативной активностью, как и холинкиназа-α, но с более низкой каталитической эффективностью и играет определенную физиологическую роль для нормальной функции митохондрий и развития мышц [1]. Ген *CHKB* картирован на 22q13.33 и содержит 11 экзонов. Мутации в данном гене вызывают врожденную мышечную дистрофию с крупными митохондриями (мегакониальными или гигантскими митохондриями), которые выявляются на окислительных окрасках ультраструктур. Клинически данная форма ВМД характеризуется ранним началом мышечной слабости, задержкой умственного развития (при этом результаты МРТ головного мозга нормальные), кардиомиопатией. Некоторые пациенты достигают навыка самостоятельного передвижения с задержкой, в то время как другие его не приобретают. В мышечной ткани при биопсии отсутствует активность холинкиназы-β, снижен уровень фосфатидилхолина, митохондрии смещены к периферии мышечных волокон и увеличены в размерах. Уровень КФК повышен. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [5, 7].

Заключение

В данной части обзора литературы были описаны основные формы несиндромальных ВМД. Во второй части обзора будет представлена большая группа ВМД — дистрогликанопатии, которые являются основой синдромальных форм ВМД. Также будут рассмотрены вопросы молекулярно-генетической диагностики ВМД и обсуждены возможности лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://www.omim.ru>.
2. Bonnemann C.G. Congenital Muscular Dystrophy. In: Encyclopedia of Neuroscience. Philadelphia, 2009. P. 67–74. DOI: 10.1016/B978-008045046-9.01520-5.
3. Falsaperla R., Pratico A.D., Ruggieri M. et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. Ital J Pediatr 2016;42(1):78. DOI: 10.1186/s13052-016-0289-9. PMID:27576556.
4. Muntoni F., Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscul Disord 2004;14(10):635–49. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.06.009. PMID: 15351421.
5. Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S. et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 2014;24(4):289–311. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.12.011. PMID: 24581957.

6. Kang P.B., Morrison L., Iannaccone S.T. et al. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuro-muscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2015;84(13):1369–78. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001416. PMID: 25825463.
7. Rivier F., Pierre M., Walther-Louvie U. и др. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1:6–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuro-muscular Diseases* 2014;1:6–20. (In Russ.).
8. Reed U.C. Congenital muscular dystrophy. Part II: a review of pathogenesis and therapeutic perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2A):343–62. DOI: 10.1590/s0004-282x2009000200035. PMID: 19547838.
9. Ge L., Zhang C., Wang Z. et al. Congenital muscular dystrophies in China. *Clin Genet* 2019;96(3):207–15. DOI: 10.1111/cge.13560. PMID: 31066047.
10. Noor E.R. Congenital Muscular Dystrophy. *Medscape* 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1180214-overview>.
11. Graziano A., Bianco F., D'Amico A. et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy: a population study. *Neurology* 2015;84(9):904–11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001303. PMID: 25653289.
12. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009;132(Pt 11):3175–86. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
13. Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M.L. et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord* 2017;27(9):793–803. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.008.
14. Okada M., Kawahara G., Noguchi S. et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69(10):1035–42. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271387.10404.4e. PMID: 17785673.
15. Liang W., Yuo C., Chen W. et al. Congenital muscular dystrophy in Taiwan: a referral center experience. *Neuromuscular Disorders* 2017;27:S111.
16. Diesen C., Saarinen A., Pihko H. et al. POMGnT1 mutation and phenotypic spectrum in muscle-eye-brain disease. *J Med Genet* 2004;41(10):e115. DOI: 10.1136/jmg.2004.020701. PMID: 15466300.
17. Gawlik K.I., Durbeek M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skelet Muscle* 2011;1(1):9. DOI: 10.1186/2044-5040-1-9. PMID: 21798088.
18. Holmberg J., Durbeek M. Laminin-211 in skeletal muscle function. *Cell Adh Migr* 2013;7(1):111–21. DOI: 10.4161/cam.22618. PMID: 23154401.
19. The Human Gene Mutation Database v.20.19.4. URL: <https://portal.biobase-international.com>.
20. Oliveira J., Gruber A., Cardoso M. et al. LAMA2 gene mutation update: toward a more comprehensive picture of the laminin-alpha2 variome and its related phenotypes. *Hum Mutat* 2018;39(10):1314–37. DOI: 10.1002/humu.23599. PMID: 30055037.
21. Zamurs L.K., Idoate M.A., Hanssen E. et al. Aberrant mitochondria in a Bethlem myopathy patient with a homozygous amino acid substitution that destabilizes the collagen VI alpha2 (VI) chain. *J Biol Chem* 2015;290(7):4272–81. DOI: 10.1074/jbc.M114.632208. PMID: 25533456.
22. Fitzgerald J., Holden P., Hansen U. The expanded collagen VI family: new chains and new questions. *Connect Tissue Res* 2013;54(6):345–50. DOI: 10.3109/03008207.2013.822865. PMID: 23869615.
23. Iberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. In New York: Garland Science, 2002. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054>.
24. Petit N., Lescure A., Rederstorff M. et al. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet* 2003;12(9):1045–53. DOI: 10.1093/hmg/ddg115. PMID: 12700173.
25. Bellinger P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J* 2009;422(1):11–22. DOI: 10.1042/BJ20090219. PMID: 19627257.
26. Allamand V., Richard P., Lescure A. et al. A single homozygous point mutation in a 3' untranslated region motif of selenoprotein N mRNA causes SEPN1-related myopathy. *EMBO Rep* 2006;7(4):450–4. DOI: 10.1038/sj.embor.7400648. PMID: 16498447.
27. Hoger T.H., Zatloukal K., Waizenegger I. et al. Characterization of a second highly conserved B-type lamin present in cells previously thought to contain only a single B-type lamin. *Chromosoma* 1990;100(1):67–9. DOI: 10.1007/bf00337604. PMID: 2102440.
28. Furukawa K., Hotta Y. cDNA cloning of a germ cell specific lamin B3 from mouse spermatocytes and analysis of its function by ectopic expression in somatic cells. *EMBO J* 1993;12(1):97–106. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb05635.x. PMID: 8094052.

Вклад авторов:

П.А. Чаусова: сбор данных, анализ литературы, написание текста, представление рисунков и таблиц;
О.П. Рыжкова: структурирование, обсуждение, редактирование, правка;
А.В. Поляков: планирование рукописи и структуры, обсуждение текста.

Authors' contributions

P.A. Chausova: data collection, analysis of literature, writing, presentation of figures and tables;
O.P. Ryzhkova: structuring, discussion, editing, revision;
A.V. Polyakov: manuscript and structure planning, discussion of text.

ORCID авторов/ORCID authors'

П.А. Чаусова/P.A. Chausova: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>
А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was written without sponsorship.

Статья поступила: 04.10.2019. Принята к публикации: 15.04.2020.

Article submitted: 04.10.2019. Accepted for publication: 15.04.2020.

Использование ботулинотерапии в комплексном лечении детей с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения (обзор литературы)

О.Е. Агранович

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера» Минздрава России;
Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, Парковая, 64/68

Контакты: Ольга Евгеньевна Агранович olga_agranovich@yahoo.com

Частота интранатальной травмы плечевого сплетения составляет 0,12 % (0,04–0,20 %) всех новорожденных. Хотя вероятность полного выздоровления относительно высока, у 10–30 % пациентов наблюдаются вторичная деформация и ограничение функции верхней конечности вследствие дисбаланса мышц плечевого пояса, плеча, коконтракции, что приводит к двигательным нарушениям, возникновению контрактур суставов, а также деформации костей. Инъекции ботулинического токсина типа А в мышцы-мишени в сочетании с лечебной физкультурой, физиотерапией или оперативным лечением помогают восстановить мышечный баланс, устранить коконтракцию мышц-антагонистов, предотвратить вторичные деформации. В статье рассматриваются показания к ботулинотерапии, мышцы-мишени, дозы ботулинического токсина А, оптимальный возраст пациента и результаты лечения.

Ключевые слова: интранатальная травма плечевого сплетения, ботулотоксин А, коконтракция, контрактуры, верхние конечности

Для цитирования: Агранович О.Е. Использование ботулинотерапии в комплексном лечении детей с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):22–30.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-22-30



Botulinum therapy using in the complex treatment of children with the result of the brachial plexus intranatal injury (literature review)

O. E. Agranovich

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia;
64/68 Parkovaya St., Pushkin, Saint-Petersburg 196603, Russia

The incidence of plexus brachial birth injuries consists 0.12 % of births (0.04–0.20 %). Although the possibility of complete recovery is relatively high, 10–30 % patients have secondary deformity and limitation of upper limb function due to muscle imbalance and co-contraction around the shoulder and elbow cause abnormal motor performance, osseous deformities and joint contracture. Botulinum toxin type A injections into targeted muscles in combination with occupation therapy, physiotherapy or operative treatment reduce the abnormal co-contraction of the antagonist muscles and help to restore muscles balance and prevent secondary deformities. The article discusses indications for botulinum injection therapy, target muscles, doses of botulinum toxin A, optimal patient's age and results of treatment.

Key words: plexus brachial birth injuries, botulinum toxin A, co-contraction, contractures, upper limbs

For citation: Agranovich O. E. Botulinum therapy using in the complex treatment of children with the result of the brachial plexus intranatal injury (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(1):22–30. (In Russ.).

Частота встречаемости родовой травмы плечевого сплетения составляет 0,12 % (от 0,04 до 0,20 %) среди всех новорожденных [1]. Основными причинами данной патологии являются:

- 1) дистоссия плечиков плода (крупный плод/узкий таз);
- 2) патологическое положение плода в родах (затылочное, тазовое, ягодичное, запрокидывание ручки);
- 3) тракционно-ротационные акушерские манипуляции (ручные, щипцы, вакуум-экстракция) [1–8].

Клинические проявления интранатального повреждения плечевого сплетения коррелируют с типом и уровнем повреждения, а также характером проводимого лечения. Выделяют следующие типы повреждений периферических нервов:

- 1) **невротраксия** (сдавление, растяжение, ишемия нерва, локальное повреждение миелиновой оболочки при отсутствии аксонального повреждения, переходящий блок проведения). Полностью обратимое

состояние, не требует проведения оперативного вмешательства;

- 2) **аксонотмезис** (повреждение аксона и внутренних оболочек нерва). Возможно спонтанное восстановление;
- 3) **невротмезис** (нарушение целостности всего поперечного сечения нерва). Спонтанное восстановление редко бывает полным, в ряде случаев показано проведение нейрохирургического вмешательства;
- 4) **авульсия** (отрыв корешка от спинного мозга). Спонтанное восстановление невозможно, без нейрохирургического вмешательства прогноз для восстановления функции верхней конечности неблагоприятный [2, 9].

Авульсия относится к наиболее тяжелым видам травмы плечевого сплетения с плохим прогнозом по восстановлению моторной функции конечности [2, 9]. А.О. Narakas и соавт. разделили все повреждения плечевого сплетения по протяженности травмы на 4 группы [10]. Группа I (классический парез Эрба) – уровень поражения C5–C6. Данный вид травмы встречается в 46 % случаев и имеет хороший прогноз по восстановлению функции конечности. Группа II – уровень поражения C5–C7 (30 %). Пациенты данной группы имеют худший прогноз восстановления по сравнению с группой I. Группа III – тотальная плексопатия (20 %). Группа IV – тотальная плексопатия в сочетании с синдромом Горнера (4 %). Прогноз для восстановления функции конечности в III и IV группах плохой [10].

Частота полного восстановления функции верхней конечности относительно высока, однако у 10–30 % пациентов уже в возрасте 2–3 лет вследствие неврологического дефицита возникают выраженные нарушения мышечного баланса и коконтракция мышц, что в дальнейшем приводит к деформации костей и суставов, а также к двигательным нарушениям. Типичными мишенями на верхней конечности являются области плечевого и локтевого суставов [11–18].

При интранатальной травме плечевого сплетения наиболее часто поражаются корешки C5–C6 вследствие их вертикального расположения [19]. В связи с наиболее частым повреждением верхнего ствола и подлопаточного нерва конечность принимает положение внутренней ротации в плечевом суставе, разгибания в локтевом суставе и пронации предплечья. Подобное положение конечности является функционально невыгодным для пациента и не обеспечивает выполнение им основных навыков самообслуживания [12]. Неполное восстановление надлопаточного нерва приводит к формированию внутривротационной контрактуры в плечевом суставе вследствие сохранения большой грудной и подлопаточной мышц и возникновения глено-хумеральной дисплазии [12].

Коконтракция при интранатальной травме плечевого сплетения вызвана активацией антагониста или

мышцы, обычно не участвующей в движении, одновременно с сокращением мышцы-агониста. Отмечаются следующие варианты коконтракции при интранатальном повреждении плечевого сплетения: активация трицепса при сгибании локтевого сустава [18, 20], активация приводящих мышц плеча при отведении плеча [20, 21], активация мышц, отводящих плечо, при сгибании плеча, что проявляется симптомом «трубача» [20].

Совместное сокращение мышц может быть объяснено 2 механизмами:

- 1) абберантной иннервацией [1];
- 2) нарушением развития целенаправленных движений [8].

Коконтракция приводит к серьезным двигательным нарушениям. Так, например, дети с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения часто сгибают руку в локтевом суставе при поднимании мяча, однако во время бега они обычно забывают о своей руке, что связано с нарушением двигательного паттерна. Нарушение двигательной программы приводит не только к нарушению запуска правильных движений, но также и к инициированию других движений, которые в данный момент не требуются, т.е. к формированию патологических синергий [1]. В результате спонтанной регенерации нервов возникает нарушение координации движений вследствие тяжелой коконтракции и невозможности адекватной мышечной активности [1]. В связи с этим для обеспечения нормального моторного развития ребенка коррекцию патологической коконтракции мышц необходимо проводить как можно раньше [1].

В последние десятилетия в литературе стали появляться сообщения об использовании ботулинического токсина типа А (БТА) в комплексном лечении пациентов с интранатальной травмой плечевого сплетения. Целью введения БТА у данного контингента больных является восстановление нормального паттерна сокращения за счет снижения тонуса мышц-антагонистов [22, 23].

Ряд исследований показывают, что БТА обеспечивает ребенку возможность восстановить контроль над реиннервированными мышцами, а также нормальный синергизм между антагонистами и синергистами, когда происходит сокращение агониста и расслабление антагониста [11].

Ботулинический токсин вырабатывается анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*. Открытие механизма действия БТА, заключающееся в блокаде нервно-мышечной передачи, позволило использовать его в качестве терапевтического средства. В 1981 г. офтальмолог А. Scott впервые применил БТА у пациента с паралитическим косоглазием и блефароспазмом [24].

В настоящее время известно 7 иммунологических серотипов БТА, обозначаемые как А, В, С, D, E, F, G. БТА впервые был получен путем промышленного производства и в настоящее время наиболее широко применяется в клинической практике [25].

Помимо классических показаний для применения БТА в неврологии при лечении мышечной спастичности, дистонии, болевого синдрома, в косметологии для устранения морщин, ботулинотерапия также используется при патологических состояниях в урологии (при нарушении функции сфинктера и детрузора), гастроэнтерологии (патология пищевода, желудка, желчного пузыря и прямой кишки), при гипергидрозе и т. п. [26, 27].

Механизм действия БТА заключается в пресинаптической блокаде транспортных белков, обеспечивающих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервной терминали периферического холинергического синапса для выброса ацетилхолина в синаптическую щель. При внутримышечном введении БТА развиваются 2 эффекта: прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронов холинергического синапса на интрафузальном волокне, что приводит к расслаблению (вялому парезу) инъецированных мышц и значительному уменьшению боли в них. При внутрикожном введении развивается блокада постганглионарных симпатических волокон, что приводит к прекращению потоотделения. БТА также ингибирует высвобождение глутамата, связанного с геном кальцитонина, а также медиатора воспаления субстанции P, что объясняет эффективность БТА при лечении болевых синдромов [28].

Длительность эффекта БТА составляет в среднем 3 мес, что связано со сроками прорастания нервных окончаний и образования новых синапсов [24].

По мнению D. Intiso и M. Basciani (2012), дозировки БТА, а также мышцы-мишени у пациентов с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения варьируемы и определяются клинической картиной, а также имеющимся у пациента мышечным дисбалансом [29].

Показаниями к использованию БТА у пациентов с интранатальным повреждением плечевого сплетения являются:

- 1) внутриворотационная (приводящая) контрактура плечевого сустава;
- 2) ограничение активного разгибания в локтевом суставе;
- 3) ограничение активного сгибания в локтевом суставе;
- 4) пронационная контрактура предплечья [12, 30].

Дозировки ботулинического токсина А

Проведенный обзор литературы выявил, что разброс дозировок БТА, применяемых у пациентов с интранатальной травмой плечевого сплетения, колеблется от 2 до 22 UE/кг [11, 13–15, 30, 31]. Большинство авторов указывают на целесообразность использования более высоких дозировок БТА при лечении данного контингента больных по сравнению с дозировками, используемыми у пациентов со спастическим парали-

чом. Так, M. T. Desiato, B. Risina (2001), M. Basciani, D. Intiso (2006) для мышц верхней конечности рекомендуют дозировки от 4 до 10 UE/кг/мышца [13, 15]. По мнению L. J. Michaud, E. J. Loudon (2014), дозировка препарата определяется возрастом пациента, а также мышцей-мишенью. Так, для крупных мышц (широчайшая мышца спины, большая грудная, подлопаточная мышцы) или при лечении детей старшего возраста авторы рекомендуют дозировку БТА 10 UE/кг, разведенных 0,9 % NaCl до концентрации 5 UE/0,1 мл. При инъекциях в более дистальные сегменты конечности (бицепс, трицепс, круглый пронатор, локтевой сгибатель кисти), а также у детей младшего возраста дозировка БТА составляет 10 UE/0,1 мл [30].

Проведенный анализ литературы не выявил работ, указывающих на зависимость дозировки БТА от степени выраженности контрактуры или имеющегося у пациента дисбаланса мышц.

Как правило, препарат вводится в мышцу из нескольких вколов [11, 14, 30]. Их количество зависит от размеров пациента и мышцы, но обычно составляет 3–4 для мышц плеча и плечевого пояса, 1 — для круглого пронатора. Инъекция каждой головки трицепса и бицепса осуществляется отдельно из 2–3 проколов мышцы [30].

Введение препарата под общей анестезией выполняется пациентам в основном в тех случаях, когда данная манипуляция осуществляется интраоперационно [32].

Представленные в литературе данные по использованию БТА у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения разнятся по количеству инъекций (от 1 до 4), возрасту больных (от 3 мес до 13,5 года), а также выбором мышц-мишеней (широчайшая мышца спины, большая грудная, подлопаточная, большая круглая мышцы и т. д.) [31].

Внутриворотационная (приводящая) контрактура плечевого сустава

Внутриворотационная (приводящая) контрактура в плечевом суставе является наиболее частым показанием для проведения БТА у пациентов с интранатальным повреждением плечевого сплетения [11, 13–15, 17, 30–33] (табл. 1). При этом мышцами-мишенями наиболее часто являются большая грудная мышца, широкая мышца спины [13–15, 17, 33, 34]. Некоторые авторы рекомендуют вводить БТА в подлопаточную, большую и малую круглые мышцы [15].

Y. B. Shin и соавт. (2014) сообщили о введении БТА в большую грудную мышцу 4 пациентам, у которых, несмотря на проведенное ранее консервативное лечение, сохранялось ограничение отведения в плечевом суставе. При этом у 3 пациентов наблюдались функциональные улучшения, у 1 ребенка старшего возраста (13 лет 5 мес) положительной динамики не было выявлено [11].

A. E. Price и соавт. (2007) 26 пациентам выполнили релиз подлопаточной мышцы и транспозицию

Таблица 1. Опыт использования ботулинического токсина типа А при лечении контрактур плечевого сустава у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения (по данным литературы)

Table 1. Experience in using botulinum toxin type A in children with shoulder contractures due to intranatal brachial plexus palsy (literature reviewer)

Автор Author	Число больных, n Quantity patients, n	Возраст Age	Доза БТА BTA dose	Мышцы-мишени Target muscles	Результат Result
Desiato M.T., Risino B., 2001 [15]	50	4,8 ± 3,5 лет 4.8 ± 3.5 years	14,4 EU/кг 311 EU на 1 введение (Dysport) 14.4 EU/kg 311 EU on 1 introduction (Dysport)	Большая грудная м., широчайшая м. спины, малая грудная м., большая круглая, подлопаточная м. M. pectoralis major, m. latissimus dorsii, m. pectoralis minor, m. teres major, m. subscapularis	Улучшение Improvement
Basciani M., Intenso D., 2006 [13]	22	5,6 ± 3,11 лет (мальчики) 5,7 ± 2,10 лет (девочки) 5.6 ± 3.11 years (boys) 5.7 ± 2.10 years (girls)	22 EU/кг (200–400 EU на 1 введение) (Dysport) 22 EU/kg (200–400 EU on 1 introduction) (Dysport)	Большая грудная м. M. pectoralis major	У 18 больных значимое улучшение, у 4 (старше 7,5 лет) улучшения не было 18 patients have improvement, 4 patients (older 7.5 years) no improvement
DeMatteo C. и др., 2006 [14] DeMatteo C. et al., 2006 [14]	3	12, 15, 21 мес 12, 15, 21 months	4 EU/кг (Botox) 4 EU/kg (Botox)	Большая грудная м., широчайшая м. спины M. pectoralis major, m. latissimus dorsii	Улучшение Improvement
Michaud L.J. и др., 2014 [30] Michaud L.J. et al., 2014 [30]	51	Средний 30,4 мес Middle age 30.4 months	Макс. доза 10 EU/кг Max. dose 10 EU/kg	Большая грудная м., широчайшая м. спины, подлопаточная м. M. pectoralis major, m. latissimus dorsii, m. subscapularis	Улучшение Improvement
Price A.E. и др., 2007 [17] Price A.E. et al., 2007 [17]	13	Средний 5,8 лет (от 2 лет 10 мес до 12 лет 11 мес) Middle age 5.8 years (from 2 years 10 months to 12 years 11 months)	100 EU	Большая грудная м. M. pectoralis major	Улучшение p < 0,05 Improvement p < 0,05
Shin Y. B и др., 2014 [11] Shin Y. B et al., 2014 [11]	4	Нет данных No data	Нет данных No data	Большая грудная м. M. pectoralis major	У 3 детей улучшение 3 children have the improvement
Duijnisveld B.J. и др., 2017 [31] Duijnisveld B.J. et al., 2017 [31]	15	Нет данных No data	Нет данных No data	Подлопаточная м. M. subscapularis	Минимальное улучшение Minimal improvement
Greenhill D.A. и др., 2018 [33] Greenhill D.A. et al., 2018 [33]	49	Нет данных No data	Нет данных No data	Большая грудная м., широчайшая м. спины, большая круглая м., подлопаточная м. M. pectoralis major, m. latissimus dorsii, m. teres major, m. subscapularis	Улучшение Improvement

Примечание. БТА – ботулинический токсин типа А (здесь и в табл. 2–4); м. – мышца; EU – единица эндотоксина; макс. – максимальная.

Note. BTA – botulinum toxin type A (here and in Tables 2–4); m. – muscle; EU – endotoxin unit; max. – maximal.

широчайшей мышцы спины и большой круглой на наружные ротаторы плеча, из них у 13 в конце операции вводили БТА в большую грудную мышцу. Статистически значимого улучшения после введения БТА не было отмечено [17].

М. Basciani и D. Intiso (2006) опубликовали данные результатов введения БТА в малую грудную мышцу 22 больным с последующим гипсованием. У 18 детей отмечалось значимое улучшение после 1 инъекции, сохранявшееся в течение 1 года. У 4 пациентов старше

7,5 года положительной динамики не было отмечено [13].

С. de Matteo и соавт. (2006) вводили БТА в широчайшую мышцу спины и большую грудную мышцу 3 пациентам, при этом отмечено значимое улучшение активных движений в плечевом суставе, сохранявшееся в сроки до 4 мес после введения препарата [14].

М.Т. Desiato и В. Risino (2001) 50 больным выполнили введение БТА в большую и малую грудные мышцы, широчайшую мышцу спины, большую круглую. При сравнении данных обследования до и после инъекции было выявлено статистически значимое улучшение [15].

В.В. Duijnsveld и соавт. (2017) изучили 5-летние результаты лечения 15 больных с внутриторационными контрактурами в плечевом суставе, которым вводили БТА в подлопаточную мышцу. Через 3 мес было отмечено улучшение наружной ротации на 10 градусов, однако в дальнейшем динамики не наблюдалось [31].

Л.В. Michaud и соавт. выполнили введение БТА 51 пациенту (средний возраст 30,4 мес) в широчайшую мышцу спины, большую грудную и подлопаточную мышцы. Через 6 мес после инъекции у 18 (35,8 %) больных значительно улучшилась наружная ротация, у 22 (43,1 %) наружная ротация улучшилась в среднем на 10 градусов [30].

Д.А. Greenhill и соавт. (2018) изучили результаты лечения 49 пациентов, которым БТА вводили в большую грудную, широчайшую мышцу спины, большую круглую и подлопаточную мышцы. У всех больных отмечалось улучшение пассивной ротации. В группе обследованных пациентов зависимости результатов лечения от возраста не выявлено [33].

В большинстве сообщений при лечении пациентов с внутриторационными контрактурами в плечевом суставе инъекции БТА сочетались с консервативным лечением [13–15, 17, 34]. J.A. Grossman и соавт. (2004), А.Е. Price и соавт. (2007) выполняли введение БТА в сочетании с хирургическим лечением (релиз контрактуры и/или реконструкция нервов) и иммобилизацией конечности [17, 34].

Ограничение активного разгибания в локтевом суставе

Причиной ограничения активного разгибания в локтевом суставе является доминирование активности бицепса [13, 15, 23, 30] или коконтракция бицепс–трицепс [23]. Мышцами-мишенями для введения БТА являются сгибатели предплечья: бицепс [23, 30], бицепс и плечевая мышца [13] или бицепс, плечевая и плечелучевая мышцы [15]. Средний возраст пациентов составил от 2 до 5 лет [13, 15] (табл. 2). Введение БТА сочеталось с нейрохирургическими операциями (невролиз) [24] или консервативным лечением (лечебная физкультура, Войта-терапия) [13, 15, 23]. Некоторым пациентам потребовались повторные инъекции (до 3 раз) [13, 15]. М. Basciani и D. Intiso (2006) выпол-

нили инъекции БТА 22 пациентам, у которых ранее безрезультативно предпринимались попытки этапного гипсования с целью коррекции сгибательных контрактур локтевого сустава. У 18 больных отмечено значимое улучшение активного разгибания в локтевом суставе, которое сохранялось в течение 1 года. У 4 пациентов старшего возраста эффекта от ботулинотерапии не было получено [13].

М.Т. Desiato и В. Risino (2001) выполнили инъекцию БТА 50 пациентам (средний возраст $4,8 \pm 3,5$ года) в двуглавую мышцу плеча, плечевую, плечелучевую мышцы с положительным результатом. В 14 случаях потребовались повторные инъекции [15].

По данным С.О. Heise и соавт. (2005), после введения БТА положительный результат отсутствовал или был незначимым [23].

Л.В. Michaud и соавт. (2013) выполнили инъекции БТА 2 пациентам с ограничением активного разгибания в локтевом суставе, однако данные о возрасте пациентов, мышцах-мишенях, а также результатах лечения отсутствуют [30].

Ограничение активного сгибания в локтевом суставе

С целью улучшения активного сгибания в локтевом суставе выполняются инъекции БТА в трицепс [5, 6, 10, 25] (табл. 3).

Л.В. Michaud и соавт. (2014) после данных манипуляций отметили значимые улучшения сгибания в локтевом суставе у 67 % больных [25].

Р. Hierneг и соавт. (2001) вводили БТА 12 больным с тяжелой коконтракцией бицепс–трицепс. При обследовании пациентов через 18 мес коконтракции бицепс–трицепс не было выявлено [29].

В.Д. Rollnik и соавт. (2000) также выполнили инъекции БТА 12 пациентам с коконтракцией бицепс–трицепс. При этом в среднем через 8,5 дня после ботулинотерапии отмечалось улучшение, в результате чего 5 больных даже смогли донести руку до рта. В течение года введение БТА проводилось 2–3 раза. При обследовании пациентов через год рецидива коконтракции бицепс–трицепс не выявлено [18].

Пронационная контрактура предплечья

У пациентов с пронационными контрактурами предплечья выполняли инъекции БТА в круглый пронатор (табл. 4). Данные манипуляции сочетались с консервативным лечением (лечебная физкультура, Войта-терапия) [13, 15].

М.Т. Desiato и В. Risino (2001) описали опыт лечения пронационных контрактур у 30 пациентов в возрасте $1,9 \pm 0,8$ года, которым выполняли двукратное введение препарата (чаще всего в конце 4–5-го месяца после первичной инъекции), не дожидаясь рецидива деформации. Авторами было отмечено, что у самых маленьких детей через 2–5 дней после инъекции уже отмечалось улучшение активных движений в пораженной

Таблица 2. Опыт использования БТА при ограничении активного разгибания в локтевом суставе у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения (по данным литературы)

Table 2. Experience in using botulinum toxin type A in children with restriction of active elbow extension due to intranatal brachial plexus palsy (literature reviewer)

Автор Author	Число больных, n Quantity patients, n	Возраст Age	Доза БТА BTA dose	Мышцы-мишени Target muscles	Результат Result
Desiato M.T., Risino B., 2001 [15]	50	4,8 ± 3,5 года 4.8 ± 3.5 years	14,4 EU/кг 311 EU на 1 введение (Dysport) В 14 случаях повтор- ные инъекции 14.4 EU/kg 311 EU on 1 introduction (Dysport) Repeated injections in 14 cases	Двуглавая м. плеча, плечевая м., плече- лучевая м. M. biceps brachii, m. brachialis, m. brachioradialis	Улучшение Improvement
Heise C.O. и со- авт., 2005 [23] Heise C.O. et al., 2005 [23]	4	5 мес, 22 мес, 2 года, 2 года 5 months, 22 months, 2 years	2–3 EU/кг 2–3 EU/kg	Двуглавая мышца плеча M. biceps brachii	Отсутствует или незна- чимый No improvement or insufficient improvement
Basciani M., Intenso D., 2006 [13]	22	5,6 ± 3,11 года (мальчики) 5,7 ± 2,10 лет (девочки) 5.6 ± 3.11 years (boys) 5.7 ± 2.10 years (girls)	22 EU/кг (200–400 EU на 1 введение) (Dysport) 22 EU/kg (200–400 EU on 1 introduction) (Dysport)	Двуглавая м. плеча, плечевая м. M. biceps brachii, m. brachialis	У 18 больных улуч- шение, у 4 (старшего возраста) улучшения нет 18 patients have improvement, 4 patients have no improvement (teenagers)
Michaud L.J. и соавт., 2014 [30] Michaud L.J. et al., 2014 [30]	9	Средний 80,8 мес (31–123 мес) Middle age 80.8 months (31–123 months)	Макс. доза 10 EU/кг повторные инъекции Max. dose 10 EU/kg several introduction	Двуглавая мышца плеча M. biceps brachii	Улучшение Improvement

Таблица 3. Опыт использования БТА при ограничении активного сгибания в локтевом суставе у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения (по данным литературы)

Table 3. Experience in using botulinum toxin type A in children with restriction of active elbow flexion due to intranatal brachial plexus palsy (literature reviewer)

Автор Author	Число больных, n Quantity patients, n	Возраст Age	Доза БТА BTA dose	Мышцы-мишени Target muscles	Результат Result
Heise C.O. и со- авт., 2005 [23] Heise C.O. et al., 2005 [23]	4	16, 16, 23 мес, 2 года 16, 16, 23 months, 2 years	2–3 EU/кг 2–3 EU/kg	Трехглавая м. плеча M. triceps brachii	Улучшение Improvement
DeMatteo C. и соавт., 2006 [14] DeMatteo C. et al., 2006 [14]	5	5, 6, 11, 12, 22 мес 5, 6, 11, 12, 22 months	4 EU/кг (Botox) 4 EU/kg (Botox)	Трехглавая м. плеча M. triceps brachii	Улучшение Improvement
Michaud L.J. и соавт., 2014 [30] Michaud L.J. et al., 2014 [30]	15	Средний 25,7 мес (6–56 мес) Middle age 25.7 months (6–56 months)	Макс. доза 10 EU/кг повторные инъекции Max. dose 10 EU/kg several introduction	Трехглавая м. плеча M. triceps brachii	Улучшение Improvement
Rollnik J.D. и соавт., 2000 [18] Rollnik J.D. et al., 2000 [18]	12	Нет данных No data	Нет данных В течение года 2–3 введения БТА No data 2–3 introduction during a year	Трехглавая м. плеча M. triceps brachii	Улучшение Improvement

Таблица 4. Опыт использования БТА при лечении пронационной контрактуры предплечья у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения (по данным литературы)

Table 4. Experience in using botulinum toxin type A in children with pronation anterbrachii contracture due to intranatal brachial plexus palsy (literature reviewer)

Автор Author	Число больных, n Quantity patients, n	Возраст Age	Доза БТА BTA dose	Мышцы-мишени Target muscles	Результат Result
Desiato M.T., Risino B., 2001 [15]	20	4,8 ± 3,5 лет 4.8 ± 3.5 years	5,3 EU/кг 139 EU на 1 введение (Dysport) 5.3 EU/kg 139 EU on 1 introduction (Dysport)	Круглый пронатор M. pronator teres	Улучшение Improvement
Basciani M., Intenso D., 2006 [13]	22	5,6 ± 3,11 года (?) (мальчики) 5,7 ± 2,1 года (?) (девочки) 5.6 ± 3.11 years (boys) 5.7 ± 2.10 years (girls)	5,1 EU/кг (200–400 UE на 1 введение)(Dysport) 5.1 EU/kg (200–400 EU on 1 introduction) (Dysport)	Круглый пронатор M. pronator teres	Улучшение Improvement
Michaud L.J. и соавт., 2014 [30] Michaud L.J. et al., 2014 [30]	15	Средний 17,1 мес Middle age 17.1 months	Макс. доза 10 EU/кг Повторные инъекции Max. dose 10 EU/kg Several injections	Круглый пронатор M. pronator teres	Улучшение Improvement

конечности. Возраст пациентов прямо пропорционально был связан с результатами лечения. В группе обследованных больных у 70 % отмечалось улучшение функции. Наилучшие результаты были получены у детей до 1 года [15].

L.J. Michaud и соавт. (2013) выполнили инъекции БТА в круглый пронатор 15 пациентам, средний возраст которых составил 17,1 мес. Из них у 4 ранее выполнялось оперативное вмешательство на плечевом сплетении. У 14 из 15 пациентов до инъекции отсутствовала активная супинация более чем до среднего положения. После лечения у 11 из 15 отмечалось увеличение супинации более чем до среднего положения, у 2 активная супинация была более 50 градусов и функциональные нарушения отсутствовали [30].

Зависимость результатов лечения от возраста пациентов

Y.B. Shin и соавт. (2014), проводившие введение БТА 4 пациентам в возрасте от 2 лет 10 мес до 13 лет 5 мес, выявили, что изменения, возникавшие в мышцах через 1–2 нед после введения препарата (улучшение функции агониста и ослабление антагониста) сохранялись на протяжении 4 мес и более. У детей в возрасте от 2 до 5 лет функциональные результаты улучшались на протяжении 6 мес после введения БТА. Причина столь длительного положительного влияния БТА до сих пор остается неизвестной, однако, по мнению Y.B. Shin и соавт. (2014), это связано с повышением возможности для детей выучить эффективные функциональные

синергические картины движений [11]. M.T. Desiato и B. Risina (2001) также отмечали значительное улучшение функции верхней конечности на фоне введения БТА у детей в возрасте до 3 лет [15]. Наилучшие результаты наблюдаются у детей данной возрастной группы, что связано с расширением возможности осваивать более эффективные модели синергических движений [23]. По данным M. Bascani и D. Intiso (2006), у детей старше 7,5 года с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения инъекции БТА малоэффективны [13].

Выводы

Введение БТА в мышцы-антагонисты у детей с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения позволяет улучшить функцию поврежденной конечности преимущественно у детей, не достигших школьного возраста. Данная методика должна являться важным компонентом консервативного лечения, дополняя лечебную физкультуру, физиотерапию, направленные на увеличение силы мышц-агонистов и ослабление мышц-антагонистов. Положительные результаты использования БТА у пациентов в возрасте до 1 года, по данным зарубежных авторов, доказывают целесообразность снижения возрастного ценза на использование данного препарата у детей в Российской Федерации. Широкое внедрение БТА в практику детских неврологов, ортопедов и реабилитологов позволит предотвратить формирование тяжелых вторичных деформаций верхних конечностей, а также улучшить возможность самообслуживания больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Dijk J.G., Pondaag W., Malessy M.J. Obstetric lesions of the brachial plexus. *Muscle Nerve* 2001;24:1451–61. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00318.x. PMID: 11745946.
2. Крюкова И.А., Хусаинов Н.О., Баиндурашвили А.Г. и др. Рекомендательный протокол оказания медицинской помощи при родовой травме плечевого сплетения у детей первых месяцев жизни. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2016;4(1):72–7. DOI: 10.17816/PTORS4172-77. [Kryukova I.A., Khusainov N.O., Baindurashvili A.G. et al. Development of an algorithm for the treatment of children with brachial plexus birth palsy in the first months of life. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta* = Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery. 2016;4(1):72–7. (In Russ.)].
3. Bager B. Perinatally acquired brachial plexus palsy – a persisting challenge. *Acta Paediatr* 1997;86:1214–9. DOI: 10.1097/00006254-199807000-00012. PMID: 9401516.
4. Geutjens G., Gilbert A., Helsen K. Obstetric brachial plexus palsy associated with breech delivery. A different pattern of injury. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:303–6. DOI: 10.1097/00004694-199609000-00094. PMID: 8666647.
5. Mollberg M. Risk factors for obstetric brachial plexus palsy among neonates delivered by vacuum extraction. *Obstet Gynecol* 2005;106(5):913–8. DOI: 10.1097/01.aog.0000183595.32077.83. PMID: 16260506.
6. Sandmire H.F., DeMott R.K. Erb's palsy: concepts of causation. *Obstet Gynecol* 2000;95:941–2. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01069-3. PMID: 10831997.
7. Sandmire H.F., DeMott R.K. Erb's palsy causation: a historical perspective. *Birth* 2002;29(1):52–4. DOI: 10.1046/j.1523-536X.2002.00156.x. PMID: 11843790.
8. Brown T., Cupido C., Scarfone H. et al. Brachial plexus birth palsy: management during the first year of life. *Orthop Traumatol Surg Res* 2016;102(1):S125–32. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.05.008. PMID: 26774906.
9. Seddon H.J. Three types of nerve injury. *Brain* 1943;4(66):237–88. DOI: 10.1093/brain/66.4.237.
10. Hale H.B., Bae D.S., Waters P.M. Current concepts in the management of brachial plexus birth. *J Hand Surg* 2010;35A:322–31. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.11.026. PMID: 20141905.
11. Shin Y.B., Shin M.J., Chang J.H. et al. Effects of botulinum toxin on reducing the co-contraction of antagonists in birth brachial plexus palsy. *Ann Rehabil Med* 2014;38(1):127–31. DOI: 10.5535/arm.2014.38.1.127. PMID: 24639937.
12. Buchanan P.J., Grossman J.A.I., Price A.E. et al. The use of botulinum toxin injection for brachial plexus birth injuries: A systematic review of the literature. *Hand (NY)* 2019;14(2):150–4. DOI: 10.1177/1558944718760038. PMID: 29529875.
13. Basciani M., Intiso D. Botulinum toxin type-A and plaster cast treatment in children with upper brachial plexus palsy. *Pediatr Rehabil* 2006;9:165–70. DOI: 10.1080/13693780500402229. PMID: 16449076.
14. DeMatteo C., Bain J.R., Galea V. et al. Botulinum toxin as an adjunct to motor learning therapy and surgery for obstetrical brachial plexus injury. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:245–52. DOI: 10.1017/S0012162206000557. PMID: 16542510.
15. Desiato M.T., Risina B. The role of botulinum toxin in the neuro-rehabilitation of young patients with brachial plexus birth palsy. *Pediatr Rehabil* 2001;4:29–36. DOI: 10.1080/13638490151068456. PMID: 11330848.
16. Kozin S.H., Zlotolow D.A. Advanced imaging and arthroscopic management of shoulder contracture after birth palsy. *Hand Clin* 2012;28(4):541–50. DOI: 10.1016/j.hcl.2012.08.004. PMID: 23101604.
17. Price A.E., Ditaranto P., Yaylali I. et al. Botulinum toxin type A as an adjunct to the surgical treatment of the medial rotation deformity of the shoulder in birth injuries of the brachial plexus. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(3):327–9. DOI: 10.1302/0301-620X.89B3.17797. PMID: 17356143.
18. Rollnik J.D., Hierner R., Schubert M. et al. Botulinum toxin treatment of cocontractions after birth-related brachial plexus lesions. *Neurology* 2000;55(1):112–4. DOI: 10.1212/wnl.55.1.112. PMID: 10891916.
19. Abid A. Brachial plexus birth palsy: management during the first year of life. *Orthop Traumatol Surg Res* 2016;102(1):S125–32. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.05.008. PMID: 26774906.
20. Chuang D.C., Ma H.S., Wei F.C. A new strategy of muscle transposition for treatment of shoulder deformity caused by obstetrical brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:686–94. DOI: 10.1097/00006534-199803000-00015. PMID: 9500384.
21. Gu Y.D., Chen L., Shen L.Y. Classification of impairment of shoulder abduction in obstetric brachial plexus palsy and its clinical significance. *J Hand Surg Br* 2000;25(1):46–8. DOI: 10.1054/jhsb.1999.0282. PMID: 10763723.
22. Vekris M.D., Lykissas M.G., Beris A.E. et al. Management of obstetrical brachial plexus palsy with early plexus micro-reconstruction and late muscle transfers. *Microsurgery* 2008;28:252–61. DOI: 10.1002/micr.20493. PMID: 18381657.
23. Heise C.O., Goncalves L.R., Barbosa E.R., Gherpelli J.L. Botulinum toxin for treatment of cocontractions related to obstetrical brachial plexopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:588–91. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000400006. PMID: 16172705.
24. Münchau A., Bhatia K.P. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000;320(7228):161–5. DOI: 10.1136/bmj.320.7228.161. PMID: 10634738.
25. Barnes M. Botulinum toxin-mechanisms of action and clinical use in spasticity. *J Rehabil Med* 2003;41:56–9. DOI: 10.1080/16501960310010151. PMID: 12817658.
26. Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal* 2018;2(3):NS20180058. DOI: 10.1042/NS20180058.
27. Truong D.D., Jost W.H. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(6):331–55. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2006.06.002. PMID: 16870487.
28. Антипенко Е.А., Густов А.В. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в неврологической практике. *Современные технологии в медицине* 2011;1:102–4. [Antipenko E.A., Gustov A.V. The possibilities and perspectives of a botulotoxin use in neurological practice. *Sovremennye tehnologii v medicine* = Modern technologies in the medicine 2011(1):102–4 (In Russ.)].
29. Intiso D., Basciani M. Botulinum toxin use in neuro-rehabilitation to treat obstetrical plexus palsy and sialorrhea following neurological diseases: a review. *NeuroRehabilitation* 2012;31:117–29. DOI: 10.3233/NRE-2012-0781. PMID: 22951705.
30. Michaud L.J., Loudon E.J., Lippert W.C. et al. Use of botulinum toxin type A in the management of neonatal brachial plexus palsy. *PM R* 2014;6(12):1107–19. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.05.002. PMID: 24798262.
31. Duijnvisveld B.J., van Wijlen-Hempel M.S., Hogendoorn S. et al. Botulinum toxin injection for internal rotation

- contractures in brachial plexus birth palsy. A minimum 5-year prospective observational study. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2017;37(3):e209–15. DOI: 10.1097/bpo.0000000000000808.
32. Gobets D., Beckerman H., de Groot V. et al. Indications and effects of botulinum toxin A for obstetric brachial plexus injury: a systematic literature review. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6):517–28. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03607.x. PMID: 20163432.
33. Greenhill D.A., Wissinger K., Trionfo A. et al. External rotation predicts outcomes after closed glenohumeral joint reduction with botulinum toxin type A in brachial plexus birth palsy. *J Pediatr Orthop* 2018;38:32–7. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000735. PMID: 26886458.
34. Grossman J.A., DiTaranto P., Yaylali I. et al. Shoulder function following late neurolysis and bypass grafting for upper brachial plexus birth injuries. *J Hand Surg* 2004;29:356–8. DOI: 10.1016/j.jhsb.2004.03.008. PMID: 15234499.

ORCID автора/ORCID of author

О.Е. Агранович/O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 08.05.2019. **Принята к публикации:** 09.03.2020.

Article submitted: 08.05.2019. **Accepted for publication:** 09.03.2020.

Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19

С.В. Копишинская¹, Н.О. Жаринова², И.А. Величко³, Н.Г. Жукова⁴, В.В. Бuceв⁵, И.В. Коробейников⁶,
А.А. Гасанова⁷, А.С. Аракелян⁸, О.В. Петручик⁹, А.Н. Паюдис¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; Россия, 432017 Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7;

³ФБГОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Седина, 4;

⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

⁵ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края;
Россия, Краснодарский край, 354057 Сочи, ул. Туапсинская, 1;

⁶ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» Минздрава России;
Россия, 664049 Иркутск, мкр. Юбилейный, 100;

⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Махачкала», Поликлиника № 2;
Россия, Республика Дагестан, 368000 Дербент, ул. Тахо-Годи, 6а;

⁸ГБУЗ «Волгоградская окружная клиническая больница № 1»; Россия, 400081 Волгоград, ул. Ангarsкая, 13;

⁹ФБГОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр»; Россия, 344010 Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127;

¹⁰НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»;
Россия, 308036 Белгород, ул. Есенина, 16б, к. 39

Контакты: Светлана Васильевна Копишинская kopishinskaya@gmail.com

В условиях пандемии COVID-19 неврологу необходимо уметь оценить риски заражения вирусом пациентов с отдельными неврологическими болезнями. В обзоре представлены категории групп риска от Ассоциации британских неврологов для нервно-мышечных заболеваний, рассеянного склероза и других аутоиммунных болезней центральной нервной системы, инсульта, эпилепсии и болезни Паркинсона. Рассмотрены риски заражения и особенности ведения пациентов с нервно-мышечными болезнями. Обсуждено применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, особенности терапии пациентов с инсультом при COVID-19. Представлены данные из рекомендаций международных организаций по ведению пациентов с эпилепсией и болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, нервно-мышечные болезни, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия

Для цитирования: Копишинская С.В., Жаринова Н.О., Величко И.А. и др. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):31–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-31-42



Basic principles for the management of neurological patients during the COVID-19 pandemic

S.V. Kopishinskaya¹, N.O. Zharinova², I.A. Velichko³, N.G. Zhukova⁴, V.V. Bucev⁵, I.V. Korobejnikov⁶, A.A. Gasanova⁷,
A.S. Arakelyan⁸, O.V. Petruchik⁹, A.N. Payudis¹⁰

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina and Pozharskogo Sq.,
Nizhniy Novgorod 603950, Russia;

²Ulyanovsk regional clinical hospital; 7 Third International St., Ulyanovsk 432017, Russia;

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskij trakt, Tomsk 634050, Russia;

⁵Sochi Central municipal hospital № 4, Ministry of Health of Krasnodar Region; 1 Tuapsinskaya St., Sochi 354057, Russia;

⁶Irkutsk "Badge of honor" State Healthcare institution, Ministry of Health of Russia; 100 Yubilejny prospect, Irkutsk 664049, Russia;

⁷Mahachkala Clinical Hospital "RZHD—Medicina", Polyclinic № 2; 6a Taho-Godi St., Derbent 368000, Russia;

⁸Volgograd regional clinical hospital № 1; 13 Angarskaya St., Volgograd 400081, Russia;

⁹Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022,
Russia; Regional consultative-diagnostic center; 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344010, Russia;

¹⁰Belgorod National Research University; Build. 39, 16b Esenin St., Belgorod 308036, Russia

In a COVID-19 pandemic, a neurologist needs to be able to assess the risks of virus infection in patients with individual neurological diseases. The review presents categories of risk groups from the Association of British Neurologists for neuromuscular diseases, multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the central nervous system, stroke, epilepsy and Parkinson's disease. The risk of infection and the management of patients with neuromuscular diseases are analyzed in detail. The use of multiple sclerosis disease modifying drugs, the treatment of stroke patients are discussed. The data from the international guidelines for the management of patients with epilepsy and Parkinson's disease are presented.

Key words: COVID-19, coronavirus, neuromuscular diseases, stroke, multiple sclerosis, Parkinson's disease, epilepsy

For citation: Kopishinskaya S.V., Zharinova N.O., Velichko I.A. et al. Basic principles for the management of neurological patients during the COVID-19 pandemic. *Nerno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(1):31–42. (In Russ.).

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) объявлена Всемирной организацией здравоохранения пандемией 11 марта 2020 г. [1, 2]. Во время инкубационного периода около 7 дней зараженный человек способен передавать вирус другим людям до клинического проявления болезни [3, 4]. Оценить риски заражения для каждого отдельного неврологического заболевания вне зависимости от его этиологии является сложной задачей. При наличии сопутствующей патологии вероятность заражения и развития осложнений повышается. В связи с этим группы риска разделены на категории: низкого, среднего и высокого, в зависимости от тяжести основного заболевания и имеющихся сопутствующих болезней.

Для лечения COVID-19 испытывается ряд препаратов, включая атазанавир, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, хлороквин, гидроксихлороквин, нитазоксанид, рибавирин и тоцилизумаб. Существуют потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами и стандартными неврологическими препаратами. Ливерпульская группа по изучению лекарственных взаимодействий опубликовала таблицы, описывающие риски для каждого класса лекарств, включая противосудорожные препараты, анальгетики, иммунодепрессанты [5]. Минздрав России опубликовал методические рекомендации по снижению риска заражения или передачи COVID-19 [6].

Национальная служба здравоохранения Англии (NHS England) выделила 6 групп лиц с высоким риском развития осложнений при COVID-19 [3, 7, 8]:

- 1) реципиенты после трансплантации паренхиматозных органов;
- 2) онкологические больные:
 - получающие химиотерапию;
 - с раком легкого на радикальной радиотерапии;
 - страдающие лейкемией, лимфомой или миеломой на любой стадии лечения;
 - получающие иммунотерапию или другое лечение с использованием антител;
 - получающие другие виды таргетной терапии, такие как ингибиторы протеинкиназы или ингибиторы поли(аденозиндифосфат-рибоза)-полимеразы (PARP), которые могут повлиять на иммунную систему;

- после пересадки костного мозга или стволовых клеток менее, чем 6 мес назад или те, кто продолжает принимать иммунодепрессанты;
- 3) больные с тяжелыми респираторными заболеваниями, включая муковисцидоз, тяжелую астму и хроническую обструктивную болезнь легких тяжелого течения;
- 4) больные с редкими болезнями и врожденными нарушениями обмена веществ (например, тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), гомозиготная серповидно-клеточная анемия);
- 5) больные на иммуносупрессивной терапии в объемах;
- 6) беременные женщины с тяжелыми врожденными или приобретенными поражениями сердца.

Не попадают в группу наивысшего риска, но также относятся к уязвимой категории пациентов [3]:

- лица 70 лет и старше (независимо от состояния здоровья);
- лица моложе 70 лет, включая детей, с нижеперечисленными нарушениями здоровья (среди взрослых пациенты, которым рекомендована ежегодная вакцинация против гриппа по медицинским показаниям):
 - хронические болезни сердца, например, сердечная недостаточность;
 - хронические болезни почек;
 - хронические болезни печени, например, гепатит;
 - хронические неврологические состояния, например, болезнь Паркинсона, болезнь мотонейрона;
 - хронические респираторные заболевания, такие как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема или бронхит;
 - поражения селезенки, например, серповидно-клеточная анемия или спленэктомия в анамнезе;
 - ослабленная иммунная система в результате вируса иммунодефицита человека и синдрома приобретенного иммунного дефицита или действия препаратов, таких как стероиды, или химиотерапии;
 - выраженная избыточная масса тела (индекс массы тела ≥ 40);
 - беременность.

Цель данного обзора — осветить существующие данные о рисках заражения COVID-19 среди пациентов

с отдельными неврологическими болезнями и особенностями их ведения в условиях пандемии.

Нервно-мышечные болезни

Эксперты Ассоциации британских неврологов оценили отдельно риск заражения COVID-19 для ряда нервно-мышечных болезней (табл. 1). Важно подчеркнуть, что при этом не обязательно наличие неврологической патологии подразумевает тяжелое течение COVID-19 или развитие осложнений [3].

Рассеянный склероз и другие аутоиммунные болезни центральной нервной системы

Наличие у пациента непосредственно рассеянного склероза не влияет на риск заражения COVID-19 по сравнению с популяцией вне зависимости от того, находятся они в фазе ремиссии или обострения. Увеличить риск могут сопутствующие проблемы с дыханием и глотанием при значимой инвалидизации и прием селективной иммунотерапии [3].

При наличии у пациента с рассеянным склерозом острой или подострой неврологической и общей симптоматики, особенно при повышении температуры тела, необходимо исключить инфекционное поражение нервной системы (энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию). Для этого пациента переводят в инфекционный стационар [16]. Необходимо четко дифференцировать признаки обострения и неврологические симптомы COVID-19 для правильного оказания медицинской помощи. Магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга проводится пациентам в плановом порядке, в том числе с применением контрастного усиления при условии соблюдения мероприятий санитарно-эпидемиологического контроля [16].

Подход к применению препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза должен быть индивидуальным. Продолжать лечение большинством препаратов безопасно: чем более клинически эффективным

Таблица 1. Риск инфицирования COVID-19 при нервно-мышечных болезнях (по 6-й версии рекомендаций Ассоциации британских неврологов с изменениями от 09.04.2020)

Table 1. The risk of infection with COVID-19 in neuromuscular diseases (according to the 6th version of the Association of British Neurologists Guidance as amended on 09.04.2020)

Заболевание (риск заражения) Disorder (risk from coronavirus)	Условия риска заражения, особенности ведения Infection risk conditions, management features
Миастения; миастенические синдромы; синдром Ламберта–Итона (C/B) Myasthenia Gravis; myasthenic syndromes; Lambert–Eaton syndrome (M/H)	С: хорошо контролируемая миастения; В: необходимость иммуносупрессии и/или слабость дыхательных мышц; противопоказания для симптоматической терапии антихолинэстеразными препаратами (пиридостигмином, прозерином, 3,4-диаминопиридином и другие); прерывания или безосновательного изменения режима приема иммуносупрессоров в назначенных дозах для неинфицированных и зараженных пациентов нет; коррекция терапии возможна с учетом рисков обострения основного заболевания (включая миастенический криз), а также наличия коморбидных состояний [9] M: well-controlled myasthenia gravis; H: the need for immunosuppression and/or weakness of the respiratory muscles; there are no contraindications for symptomatic therapy with anticholinesterase drugs (pyridostigmine, proserin, 3,4-diaminopyridine, etc.); interruption or unreasonable changes in the regimen of immunosuppressive doses at the prescribed doses for uninfected and infected patients; correction of therapy is possible taking into account the risks of exacerbation of the underlying disease (including myasthenic crisis), as well as the presence of comorbid conditions [9]
Полиомиозит, дерматомиозит, миозит с включениями (C/B) Polymyositis, dermatomyositis, inclusion body myositis (M/H)	Активная стадия болезни, слабость дыхательных мышц наравне с сопутствующим интерстициальным поражением легких (часто при болезнях соединительной ткани); возможно проведение иммуносупрессии; при полиомиозите и дерматомиозите продолжать терапию кортикостероидами; иногда необходимо увеличить дозу стероидов при острой инфекции; при миозите с включениями противопоказан гидроксихлороквин, как вызывающий вакуолизацию мышечных волокон и усиливающий слабость мышц [3, 10] The active stage of the disease, respiratory muscle weakness along with concomitant interstitial lung damage (often with connective tissue diseases); immunosuppression is possible; with polymyositis and dermatomyositis, continue corticosteroid therapy; sometimes it is necessary to increase the dose of steroids in acute infections; in case of inclusion body myositis, hydroxychloroquine is contraindicated, as it causes vacuolization of muscle fibers and enhances muscle weakness [3, 10]

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Заболевание (риск заражения) Disorder (risk from coronavirus)	Условия риска заражения, особенности ведения Infection risk conditions, management features
Миодистрофия Дюшенна—Беккера (C/B) Duchenne—Becker Myodystrophy (M/H)	Дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция, слабый кашлевой толчок или кардиомиопатия; убедиться, что пациент получает достаточную терапию стероидами и кардиотропными препаратами; не прекращать прием стероидов, иАПФ, бета-блокаторов; при умеренном/выраженном ухудшении состояния (больше, чем при обычной ОРВИ) на 3 дня удвоить дозу стероидов, а затем в течение 5 дней вернуться к исходной дозе; при тяжелом течении начать терапию системными стероидами [3] Respiratory insufficiency, non-invasive MV, weak cough or cardiomyopathy; ensure Duchenne patients have sufficient supply of steroids and cardiac medications; do not stop steroids, ACEI, beta blockers; do not stop steroids, ACEI or beta blockers; if moderately unwell (more than a simple ARVI) double the steroid dose for 3 days and then taper back to original dose over 5 days; for severe illness give systemic steroids [3]
Поясно-конечностные мышечные дистрофии, окулофарингеальная мышечная дистрофия, лице-плечелопаточная мышечная дистрофия, наследственная миопатия с ранней респираторной недостаточностью (C/B) Limb girdle muscular dystrophies, oculopharyngeal muscular dystrophy, facioscapulohumeral muscular dystrophy, hereditary myopathy with early respiratory failure (M/H)	Дыхательная недостаточность, неинвазивная ИВЛ, ослабленный кашель, кардиомиопатия; убедиться, что пациент получает кардиотропную терапию; не прекращать прием иАПФ, бета-блокаторов; назначать гидроксихлорокин с осторожностью, как вызывающий вакуолизацию мышечных волокон и усиливающий слабость мышц [3, 11, 12] Respiratory insufficiency, non-invasive MV, weak cough, cardiomyopathy; ensure patients have supply of cardiac medication; do not stop ACEI or beta blockers; prescribe hydroxychloroquin with caution, as it causes vacuolization of muscle fibers and enhances muscle weakness [3, 11, 12]
Гликогенозы II, V, VII, XII типов (C/B) Glycogen Storage Diseases types II, V, VII, XII (M/H)	II тип: слабость дыхательных мышц, дыхательная недостаточность и слабый кашлевой толчок, используется BiPAP, кардиомиопатия, болезни печени; V, VII, XII типы: позаботиться о том, чтобы избежать связанного с болезнью рабдомиолиза [13]; пациенты с вторичным сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в высоком риске II type: respiratory insufficiency or on BiPAP at risk of respiratory decompensation, cardiomyopathy, liver disease; II, V, VII, XII types: should take care to avoid disease related rhabdomyolysis [13]; patients with secondary diabetes and ischemic heart disease at high risk
Спинальная мышечная атрофия (C/B) Spinal muscular atrophy (M/H)	2-й тип: слабый кашлевой толчок, дыхательная недостаточность, неинвазивная ИВЛ, недостаточность питания; 3-й тип: дыхательная недостаточность, используется BiPAP [3] Type 2 SMA: weak cough, respiratory insufficiency, non-invasive MV, poor nutritional status; type 3 SMA: respiratory insufficiency, using BiPAP [3]
Врожденные миопатии, миотубулярная миопатия (MTM1), центронуклеарная миопатия (CNM) (C/B) Congenital myopathy, myotubular myopathy (MTM1), centronuclear myopathy (CNM) (M/H)	Слабый кашлевой толчок, дыхательная недостаточность, неинвазивная ИВЛ; гидроксихлорокин с осторожностью, как вызывающий вакуолизацию мышечных волокон и усиливающий слабость мышц [3, 11] Weak cough, respiratory insufficiency, non-invasive MV; hydroxychloroquin with caution, as causing vacuolization of muscle fibers and enhancing muscle weakness [3, 11]
Нарушения окисления жирных кислот (B) Fatty acid oxidation disorder (H)	Риск острого рабдомиолиза при лихорадке, инфекции, голодании [13]; обеспечить необходимую неотложную помощь, при необходимости; может понадобиться внутривенное введение декстрозы [3] Risk of acute rhabdomyolysis with fever, infection, fasting [13]; ensure emergency regimen, if necessary; may need IV dextrose [3]
Митохондриальные болезни (C/B)	Риск декомпенсации бульбарных/дыхательных/сердечных нарушений при инфекции; при кардиомиопатии и диабете риск зависит от степени нарушения функции; при митохондриальной энцефаломиопатии с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) и заболевания POLG-спектра рекомендованы агрессивные тактики лечения судорожного синдрома [3, 14]; гидроксихлорокин с осторожностью, как вызывающий вакуолизацию мышечных волокон и усиливающий слабость мышц [11]

Окончание табл. 1

The end of table 1

Заболевание (риск заражения) Disorder (risk from coronavirus)	Условия риска заражения, особенности ведения Infection risk conditions, management features
Mitochondrial diseases (M/H)	Risk of decompensation during infection especially known bulbar/respiratory/cardiac disease; cardiomyopathy and diabetes high risk relative to dysfunction; aggressively treat seizure activity during episodes of decompensation or stroke like episodes; MELAS/POLG increased risk of status epilepticus/seizure driven stroke-like-episodes [3, 14]; hydroxychloroquin with caution, as causing vacuolization of muscle fibers and enhancing muscle weakness [11]
Синдром Гийена—Барре (С) Guillain—Barre syndrome (M)	При острых дыхательных нарушениях, требующих ИВЛ; рекомендуется стандартная терапия ВВИГ, применение иммуносупрессоров и стероидов не показано [3] Likely only to be at risk if acutely ventilated and whilst there is neuromuscular respiratory weakness, IVIG standard therapy recommended, no usual immunosuppressant and steroids [3]
Васкулиты (С/В) Vasculitis (M/H)	Иммуносупрессивная терапия, поражение легких/почек [3] Risk conferred by immunosuppression. Lung/renal involvement further increases risk [3]
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (С) Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (M)	Иммуносупрессивная терапия [3] Immunosuppression [3]
Синдром POEMS (С/В) POEMS syndrome (M/H)	Слабость дыхательных мышц/диафрагмы; иммуносупрессивная терапия с приемом ленеаломиде/дексаметазона или при аутоотрансплантации [3] Some patients with neuromuscular weakness from diaphragm weakness; risk conferred by immunosuppression from lenalidomide/dexamethasone or autografting [3]
Парапротеинемические нейропатии (Н/С/В) Paraproteinaemic neuropathies (L/M/H)	Н: если лечение не проводится; С/В: прием иммуносупрессоров, ритуксимаба [3] L: if untreated, M/H: by immunosuppression, such as rituximab [3]
Мультифокальная моторная нейропатия (Н/С/В) Multifocal motor neuropathy (L/M/H)	Н/С: ВВИГ; В: терапия циклофосфамидом [3] L, M: IVIG; H: cyclophosphamide [3]
Наследственные нейропатии (В) Inherited neuropathies (H)	Кифосколиоз и/или слабость дыхательных мышц/диафрагмы [3] Patients with kyphoscoliosis and/or neuromuscular chest/diaphragm weakness may be at high risk [3]
Наследственная амилоидная транстиретиновая нейропатия (С/В) Amyloid transthyretin neuropathy (M/H)	С: вегетативные симптомы; В: поражение сердца [3] M: autonomic neuropathy; H: cardiac involvement [3]
Болезнь мотонейрона (В) Motor neurone disease (H)	Слабость дыхательных мышц или бульбарные нарушения, неинвазивная ИВЛ [15] Bulbar or respiratory muscle weakness, non-invasive MV [15]

Примечание. Н — низкий риск; С — средний риск; В — высокий риск; ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; BiPAP — двухфазное положительное давление в дыхательных путях; POEMS — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия и поражения кожи.

Note. L — low; M — moderate; H — high; BP — blood pressure; IVIG — intravenous immunoglobulins; MV — mechanical ventilation; ACEI — inhibitors of angiotensin converting enzyme; ARVI — acute respiratory viral infection; BiPAP — Biphase Positive Airway Pressure; POEMS — polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin lesions.

является применяемый препарат, тем более персонализировано и осторожно следует подходить к его назначению [17].

Применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза в условиях COVID-19

Безопасность применения того или иного препарата рассматривается для каждого случая отдельно (табл. 2). Продолжение или начало терапии препаратами интерферона бета-1а, интерферона бета-1β, глатирамера ацетата считается безопасным [2]. Терапия такими таблетированными препаратами, как терифлуноид, диметилфумарат, финголимод может привести к лейкопении и лимфопении, что требует контроля общего анализа крови на фоне терапии не реже 1 раза в 3 мес для оценки иммунного ответа [16, 18].

Из препаратов 2-й линии терапии, рекомендуемых в условиях пандемии COVID-19, является натализумаб, однако необходимо учитывать возможность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии при его применении. Для профилактики нежелательных явлений и безопасности пациента интервал между инфузиями может быть увеличен. У принимающих финголимод или натализумаб в течение 2–4 мес после отмены терапии может произойти «ребаунд-эффект» [17].

Описан случай инфицирования COVID-19 у пациента с первично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне терапии окрелизумабом [19], что поставило вопрос о повышении риска заражения COVID-19 и возникновения осложнений во время приема препарата, поэтому, несмотря на отсутствие большой выборки, рекомендуется быть осторожными в начале терапии и по возможности отсрочить очередной курс лечения [3].

Также рекомендуется отложить применение препаратов алемтузумаб, кладрибин и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [3]. Безопасным с точки зрения обострения рассеянного склероза считается временной период до 18 мес между 1-м и 2-м курсом алемтузумаба. Данных по применению кладрибина пока недостаточно [17].

Иммуносупрессия при заболевании спектра оптикомиелита в условиях COVID-19

Несмотря на то, что риск инфицирования новым коронавирусом при терапии азатиоприном, микофенолатмофетилем, метотрексатом возрастает, рекомендуется продолжать лечение в привычном режиме — эффективность терапии основного неврологического заболевания является приоритетной. Риск инфицирования и осложнений повышается у принимающих иммуносупрессант в комбинации с преднизолоном в дозе 10 мг или выше. Инфузии ритуксимаба также могут увеличивать риск заражения, но в большинстве случаев заболеваний спектра оптикомиелита эффективность лечения выше, чем возможные риски. В отдельных

Таблица 2. Оценка степени риска инфицирования COVID-19 и развития осложнений при применении разных препаратов (по [3])

Table 2. Assessment of risk of COVID-19 infection and its complications in patients exhibiting different drugs (adapted from [3])

Назначаемые препараты Prescribed drugs		
Нет риска No risk	Средний риск Moderate risk	Высокий риск High risk
• Апремиласт Apremilast • ВВИГ IVIГ • Монотерапия преднизолоном до 10 мг/сут Prednisolone monotherapy up to 10 mg/day	• 6-меркаптопурин 6-mercaptopurine • Лефлуноид Leflunomide • Метотрексат Methotrexate • Микофенолатмофетил Mycophenolatemo-fetil • Мифортик Myfortic • Такролимус Tacrolimus • Циклоспорин Ciclosporin	• Абатацепт Abatacept • Азатиоприн Azathioprine • Анакинра Anakinra • Белимумаб Belimumab • Все лекарства против ФНО All anti-TNF drugs • Иксекизумаб Ixekizumab • Ингибиторы янус-киназы JANUS-kinase inhibitors • Микофенолатмофетил Mycophenolatemo-fetil • Мифортик Myfortic • Преднизолон 10 мг/сут и более* Prednisolone monotherapy 10 mg/day or above* • Сарилумаб Sarilumab • Секукинумаб Secukinumab • Устекинумаб Ustekinumab • Циклофосфамид Cyclophosphamide

*Прием 10 мг/сут преднизолона или более является дополнительным фактором риска заражения COVID-19. Если пациент группы среднего риска начнет принимать указанную дозу преднизолона, его следует расценивать как имеющего высокий риск заражения COVID-19 [3].

*Prednisolone dose of 10 mg per day or above is considered an additional risk factor. A patient with moderate risk would rise to the high risk group if taking this dose.

Примечание. ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; ФНО — фактор некроза опухоли.

Note. IVIG — intravenous immunoglobulins; TNF — tumor necrose factor.

случаях стоит пересмотреть сроки повторного лечения и рассмотреть альтернативные варианты, например при дополнительных факторах риска или отрицательных результатах анализа на антитела к аквапорину-4. Пациенты с серьезными осложнениями новой коронавирусной инфекции должны прекратить иммунотерапию заболеваний спектра оптикомиелита. При внезапных и угрожающих жизни рецидивах целесообразно перейти на прием только кортикостероидов на время пандемии [3].

При наличии у пациента аутоиммунного энцефалита либо анти-MOG синдрома (при наличии антител к гликопротеину миелина олигодендроцитов) основной риск также будет связан с иммуносупрессией [3].

Инсульт

Инсульт сам по себе не делает пациента восприимчивым к инфекции, однако инвалидность, особенно бульбарный парез и дыхательная недостаточность, или сопутствующие болезни, в том числе сердечная патология и сахарный диабет, увеличивают риск инфицирования COVID-19 [3, 20–22]. Таким образом, факторы риска инсульта также могут влиять на риск заражения COVID-19.

Инсульт был осложнением COVID-19 в начале заболевания у 5,9 % (через 10 дней после появления симптомов) в средней и старшей возрастной группе пациентов, которые имели сердечно-сосудистые болезни и тяжелое течение пневмонии [23]. Существуют данные о возможной связи COVID-19 и повышения риска инсульта в 7 раз в возрасте до 50 лет при минимальных проявлениях вирусной инфекции или их отсутствии.

Риск возрастает среди пациентов с предшествующими нарушениями в системе гемостаза [24].

Возможные сосудистые нарушения могут быть по причине развития гиперкоагуляции при критических состояниях и кардиоэмболии во время инфицирования COVID-19 [25, 26]. Из-за тропности вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2, у пациентов с артериальной гипертензией возможно повышение риска внутричерепного кровоизлияния из-за колебания артериального давления [27, 28]. Кроме того, у некоторых больных с COVID-19 наблюдается тяжелая тромбоцитопения — еще один фактор высокого риска кровоизлияния в мозг. Способность вируса индуцировать прямое повреждение нейронов в кардиореспираторных центрах ствола мозга на экспериментальных моделях животных [29] вызывает настороженность относительно его способности вызывать острую дыхательную недостаточность у пациентов с COVID-19, хотя прямых доказательств у человека пока нет [30].

Особенности ведения пациентов с инсультом в условиях COVID-19 представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3. Особенности терапии пациентов с инсультом при COVID-19

Table 3. Features of the management of stroke patients with COVID-19

Препарат Drug	Особенности использования при инсульте Features of stroke management
Хлороквин/гидроксихлороквин Chloroquine/hydroxychloroquine	- Риск увеличения интервала QT; The risk of QT prolongation; - иногда необходимо снижение дозы бета-блокаторов [12] sometimes it is necessary to reduce the dose of beta-blockers [12]
Лопинавир + ритонавир и статины Lopinavir + ritonavir and Statins	- Начинать с минимально возможной дозы розувастатина (максимальная доза 10 мг) и аторвастатина (максимальная доза 20 мг) с последующей титрацией; Start with the lowest possible dose of rosuvastatin (maximum dose 10 mg) and atorvastatin (maximum dose 20 mg) followed by titration; - препаратами выбора являются правастатин и питавастатин; the drugs-of-choice are pravastatin and pitavastatin; - не назначать ловастатин и симвастатин [31] do not recommended lovastatin and simvastatin [31]
Лопинавир + ритонавир и амлодипин, дилтиазем, верапамил Lopinavir + ritonavir and amlodipine, diltiazem, verapamil	- Потенциальное увеличение концентрации амлодипина, дилтиазема, верапамила в крови; The plasma concentration of amlodipine, diltiazem, verapamil may increase; - контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ; monitoring of PQ and QT intervals on ECG; - доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50 % [31] the dose of amlodipine and diltiazem can be reduced by 50 % [31]
иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина ACEIs and angiotensin II receptor blockers	- Прекратить прием иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина [4]; Stop taking ACEI or angiotensin receptor blockers [4]; - рассмотреть блокаторы кальциевых каналов, диуретики и другие классы препаратов [32] consider calcium channel blockers, diuretics, and other drug classes [32]
Азитромицин, хлороквин/гидроксихлороквин, лопинавир + ритонавир Azithromycin, chloroquine/hydroxychloroquine, lopinavir + ritonavir	- Риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (удлинение QT и желудочковая тахикардия по типу пируэт); There is a risk of cardiotoxicity and life-threatening arrhythmias (QT prolongation and ventricular tachycardia type of pirouette); - контроль кардиотоксичности (клинический мониторинг, оценка QT по ЭКГ до начала лечения и далее 1 раз в 5 дней), у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [31] for patients with stroke, it is necessary to control cardiotoxicity (clinical monitoring, QT assessment before treatment and then 1 time in 5 days) [31]

Окончание табл. 3

The end of table 3

Препарат Drug	Особенности использования при инсульте Features of stroke management
Лопинавир + ритонавир и новые оральные антикоагулянты Lopinavir + ritonavir and novel oral anticoagulants	- Дозу апиксабана рекомендовано снизить в 2 раза; It's recommended to reduce the dose of apixaban in 2 times; - ривароксабан и варфарин — не рекомендуются; it's not recommended rivaroxaban and warfarin; - дабигатран не рекомендуется комбинировать с ритонавиром у пациентов с нарушенной функцией почек [31, 33] dabigatran is not recommended to be combined with ritonavir in patients with renal failure [31, 33]
Лопинавир + ритонавир и вар- фарин Lopinavir + ritonavir and warfarin	- При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО; When concomitant using warfarin and protease inhibitors together, frequent monitoring of INR is indicated; - коррекция дозы варфарина, особенно после начала, прекращения или изменения дозы ингибиторов протеазы [31] a dose adjustment of warfarin is necessary, especially after the onset, cessation, or change in the dose of the protease inhibitors [31]
Лопинавир + ритонавир и антиагреганты Lopinavir + ritonavir and antiplatelet agents	- Снижается концентрация активных метаболитов клопидогрела и прасургрела; reduction in clopidogrel and prasugrel active metabolites; - повышается концентрация тикагрелора; increase defects of ticagrelor; - При назначении ингибитора P2Y12 препаратом выбора является прасургрел; при противопоказаниях назначать другие препараты данного класса, при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов [31] prasugrel is the drug-of-choice for using a P2Y12 inhibitor. In case of contraindications, administer other drugs of this class, provided that the functional activity of platelets is monitored using analyzers [31]

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма; МНО — международное нормализованное отношение, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note. ECG — electrocardiogram, INR — international normalized attitude, ACEI — angiotensin converting enzyme inhibitors.

Таблица 4. Особенности ведения пациентов с разными клиническими сценариями

Table 4. Management for patients with different clinical scenarios

Клиническая ситуация Clinical case/situation	Тактика ведения Management
Внутрисосудистые вмешательства (тромболитическая терапия, внутрисосудистая тромбэкстракция) Intravascular interventional therapy (thrombolytic therapy, intravascular thromboextraction)	Приоритетная программа лечения — должны быть выполнены при отсутствии противопоказаний всем пациентам, в том числе при подозрении на наличие COVID-19 [31] Priority treatment program. Intravascular intervention therapy should be performed in the absence of contraindications to all patients, including with suspected COVID-19 [31]
Атеротромботический, неизвестный подтип инсульта Atherothrombotic stroke and stroke of unknown cause	Ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут [33] Acetylsalicylic acid 50 mg per day [33]
Лакунарный подтип инсульта, транзиторная ишемическая атака Lacunar stroke, transient ischemic attack	Возможно назначение комбинации клопидогрела и аспирина на срок до 3 нед [33] It is possible to use a combination of clopidogrel and aspirin for up to 3 weeks [33]
Пациентам с COVID-19 без ДВС-синдрома Patients with COVID-19 without DIC-syndrome	Могут быть назначены профилактические дозы антикоагулянтов для профилактики венозной тромбоэмболии [33] Prophylactic doses of anticoagulants may be used for venous thromboembolism prophylaxis [33]
Если фармакологическая антикоагулянтная профилактика противопоказана If pharmacological anticoagulant prophylaxis is contraindicated	Целесообразно рассмотреть интермиттирующую пневматическую компрессию; it is reasonable to consider intermittent pneumatic compression; рутинный скрининг венозной тромбэмболии (например, двустороннее УЗИ нижних конечностей) пациентам с COVID-19 и с повышенным уровнем D-димера (>1500 нг/мл) на данный момент не может быть рекомендован [33] routine screening for thromboembolism (e. g. bilateral US lower extremity) for hospitalized patients with COVID-19 with elevated D-dimer (>1500 ng/mL) cannot be recommended at this point [33]

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ВТЭ — венозная тромбоэмболия; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Note. DIC — disseminated intravascular coagulation; VTE — venous thromboembolism; US — ultrasound.

Эпилепсия

Сама по себе эпилепсия не определяет высокий риск заражения COVID-19. Однако пациенты с осложненной эпилепсией, в том числе фармакорезистентной, имеют высокий риск заражения COVID-19 из-за выраженных бульбарных нарушений или слабости дыхательных мышц, а также нарушения дыхания, связанных с кифосколиозом или нарушением подвижности [3]. Высокий риск заражения COVID-19 имеют пациенты с эпилепсией, чувствительной к лихорадке (например, синдром Драве), а также пациенты с туберозным склерозом и энцефалитом Расмуссена, получающих иммуносупрессивную терапию [34].

Необходимо учитывать возможное взаимодействие между лекарствами от эпилепсии, противовирусными препаратами и другими средствами, которые могут использоваться при лечении COVID-19 [35]. Показано, что семь противоэпилептических препаратов (габапентин, левитирацетам, прегабалин, ретигабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид) не меняют своего метаболизма и не влияют на течение COVID-19 [5]. Вальпроаты и ламотриджин взаимодействуют только с лопинавиром/ритонавиром, остальные противоэпилептические препараты взаимодействуют с 2 или более препаратами. Некоторые лекарства, применяемые для лечения инфекций верхних дыхательных путей (например, противоотечное средство псевдоэфедрин или антигистаминный препарат дифенгидрамин), могут усугубить судороги у пациентов с эпилепсией [34, 36]. Несмотря на сообщения о редких случаях судорог при назначении хлороквина и гидроксихлороквина, а также в комбинации с азитромицином, противопоказаний их назначения при эпилепсии нет [34, 37, 38].

По общему мнению, если пациент хорошо контролирует эпилепсию, то вносить изменения в терапию в связи с пандемией COVID-19 не нужно [34].

Главными проблемами для людей с эпилепсией во время пандемии может стать неадекватное соблюдение рекомендаций по приему противосудорожных препаратов из-за боязни посещать больницы, аптеки и частные клиники, как наблюдалось, например, во время эпидемии атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV1 в 2003 г. [39], а также дополнительный риск заражения COVID-19 пациентов с эпилепсией и/или их опекунов и членов семей во время посещения медицинских учреждений.

Рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией в условиях COVID-19 [34]:

1. По возможности переход на удаленное консультирование, которое также информативно и безопасно [40]. Могут быть отсрочены такие исследования, как магнитно-резонансная томография и электроэнцефалография, если не требуется неотложной диагностики [34]. Если исследования или очный осмотр действительно необходимы, то предпочтение должно отдаваться амбулаторному учреждению.

2. Недопустимо самостоятельное изменение схемы приема противоэпилептических препаратов.
3. Следует информировать пациентов о соблюдении режима дня: регулярный сон, умеренная физическая нагрузка, полноценное питание, отказ от приема наркотиков и алкоголя.
4. Пациенты с эпилепсией должны иметь препараты для оказания неотложной помощи, а также пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны понимать, как их применять.
5. Медицинская/стационарная помощь может быть рекомендована, если тонико-клонические приступы длятся больше 5 мин или имеют кластерное/серийное течение без доступа к препаратам неотложной помощи, или если приступы сопровождаются необычно длительными постиктальными симптомами или не полным восстановлением, или вызывают потенциально опасное повреждение.

Болезнь Паркинсона

Пациенты, страдающие болезнью Паркинсона (БП), имеют высокий риск заболевания COVID-19 по причине пожилого возраста, наличия большого числа сопутствующих соматических болезней [41, 42], в случаях поздней стадии болезни по Хен и Яру (IV–V), когда больные пациенты самостоятельно не передвигаются и большую часть времени проводят в постели [43].

В итальянском исследовании на репрезентативной популяции среди лиц от 55 лет и старше с БП было констатировано 12 сопутствующих болезней, тесно связанных с БП, включая поражение коронарных артерий, цереброваскулярные заболевания и сердечную недостаточность, которые, как известно, повышают риск тяжелого течения COVID-19 [44].

Другое ретроспективное когортное исследование, проведенное в Японии, показало, что в сравнении с возрастными пациентами, а также в зависимости от пола пациенты с паркинсонизмом, госпитализированные по поводу пневмонии, имели более низкий уровень внутрибольничной смертности, но более длительный срок госпитализации [44]. Исследование показало, что внутрибольничная смертность от пневмонии не выше у пациентов с БП, но это не внесло ясности по поводу того, относится ли это к острому респираторному дистресс-синдрому. Кроме того, пациенты с БП имеют более высокий риск внутрибольничных осложнений, таких как бред, побочные реакции на лекарства, обмороки, аспирационная пневмония, падения и переломы. Поэтому необходимы меры по профилактике этих осложнений [45, 46].

Более высокая восприимчивость пациентов к COVID-19 усугубляется и наличием вегетативных расстройств на поздних стадиях БП. Существуют острые вегетативные последствия инфекций SARS-CoV2 для пациентов с БП. Во время инфекции COVID-19 интенсивный кашель может вызвать рефлекторный

обморок. Обезвоживание и потеря жидкости могут усилить ортостатическую гипотензию и увеличить риск обморока и падений, что опасно для пациентов с БП. В недавних исследованиях сообщалось о нейротропизме SARS-CoV2 и вовлечении сосудодвигательного и дыхательного центров ствола головного мозга, что может привести к более высокому риску развития центральных дыхательных расстройств [47].

Заключение

Таким образом, повышенный риск заражения COVID-19 в первую очередь касается больных со слабостью дыхательных мышц и диафрагмы, дыхательной недостаточностью [3]. Объем легких >80 % (форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ) считается нормальным; снижение ФЖЕЛ <60 % – неблагоприятный предиктор восстановления дыхания после искусственной вентиляции легких. При ФЖЕЛ <40 %, как правило, требуется назальная вентиляция с перемежающимся положительным давлением. Описано более тяжелое течение COVID-19 у больных с ослабленным и неэффективным кашлем, риском рабдомиолиза, сопутствующим сахарным диабетом и ожирением [48]. Пациенты с патологией сердца находятся в зоне высокого риска заражения COVID-19. При этом пациентам с миопатией, имеющим патологию сердца, не рекомендуется прекращать прием ингибиторов ан-

гиотензинпревращающего фермента или бета-блокаторов при заражении COVID-19 [49].

Неврологи, наблюдающие пациентов, должны следовать принятым региональным рекомендациям по конкретному основному заболеванию, если таковые имеются. Пациенты, получающие стероиды, и члены их семей должны быть предупреждены о риске развития надпочечниковой недостаточности во время болезни или при внезапном прекращении терапии. Больные должны продолжать терапию, за исключением случаев, когда после оценки состояния лечащим врачом требуется коррекция лечения. Сегодня нет прямых доказательств поражения мышц и периферической нервной системы инфекцией SARS-CoV-2. В случае усталости или боли в конечностях и умеренном повышении уровня креатинкиназы в сыворотке крови в дебюте COVID-19 в дополнение к активному лечению рекомендуется усиление нутритивной поддержки [32, 50]. Пациентам, получающим кортикостероиды, не следует прекращать терапию, более того, в некоторых случаях могут потребоваться более высокие дозы стероидов при острой инфекции. При обсуждении необходимости прерывания иммуносупрессоров или кортикостероидов предпочтение следует отдать кортикостероидам в случае инфицирования COVID-19. По выздоровлении при необходимости прием иммуносупрессантов следует возобновить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика 2020;11(1):100–13. DOI: 10.17816/clinpract26339. [Baklaushhev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Klinicheskaya praktika = Clinical practice 2020;11(1):100–13. (In Russ.)].
2. Pérez C.A. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. Neurol Clin Pract 2020;22. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000836.
3. ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Version 6 (09.04.2020). URL: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_v6_9.4.20_FP.pdf.
4. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy 2020;1–11. DOI: 10.1111/all.14289. PMID: 32196678.
5. Interactionchecker. COVID-19 drug interaction. University of Liverpool. URL: <https://www.covid19-druginteractions.org>.
6. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Москва, 2020. Версия 5(08.04.2020)». URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/986/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf. [Temporary methodological recommendations of Ministry of health of Russia "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Moscow, 2020. Version 5(08.04.2020)". URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/986/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf. (In Russ.)].
7. Caring for people at highest clinical risk during COVID-19. Background and FAQs for Clinicians (03.04.2020). URL: <https://www.qmul.ac.uk/blizard/ceg/media/blizard/images/documents/ceg-documents/Appendix-1--Clinician-FAQs.pdf>.
8. Bersano A., Pantoni L. On being a neurologist in Italy at the time of the COVID-19 outbreak. Neurology 2020;Apr 3;pii:10.1212/WNL.0000000000009508. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009508. PMID: 32245844.
9. Jacob S., Muppidi S., Guidon A. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic, Journal of the Neurological Sciences 2019;412:116803. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803. PMID: 32247193.
10. Bolanos-Meade J., Zhou L., Hoke A. et al. Hydroxychloroquine causes severe vacuolar myopathy in a patient with chronic graft-versus-host disease. Am J Hematol 2005;78:306–9. DOI: 10.1002/ajh.20294. PMID: 15795921.
11. Khosha S., Khanlou N., Khosha G.S., Mishra S.K. Hydroxychloroquine-induced autophagic vacuolar myopathy with mitochondrial abnormalities. Neuropathology 2018;38:646–2. DOI: 10.1111/neup.12520. PMID: 30411412.
12. Bauman J.L., Tisdale J.E. Chloroquine and hydroxychloroquine in the era of SARS-CoV2: caution on their cardiac toxicity. Pharmacotherapy 2020;Apr 13;published online. DOI: 10.1002/phar.2387. PMID: 32285489.
13. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG). Inherited metabolic disease and coronavirus (COVID-19) Advice for patients/parents/guardians.

- (16.03.2020). URL: <http://www.bimdg.org.uk/site/news.asp>.
14. General advice regarding Coronavirus (COVID-19) for patients with rare genetic disorders. URL: <https://www.ouh.nhs.uk/clinical-genetics/documents/coronavirus-2020.pdf>.
15. Chest foundation. COVID-19 resources: care recommendations for home-based ventilation patients. (27.03.2020). URL: <https://neuromuscularnetwork.ca/files/COVID-19-Resources-Care-Recommendations-for-Home-Based-Ventilation-Patients.pdf>.
16. Бойко А.Н., Лаш Н.Ю., Спирин Н.Н. и др. Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19. URL: https://www.ructrims.org/files/2020/%D0%A0%D0%A1%D0%B8_COVID-19_%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%92%D0%9E%D0%9D.pdf. [Bojko A.N., Lash N.Yu., Spirin N.N. et al. Management of patients with Multiple Sclerosis in the context of COVID-19 pandemic. Available at: https://www.ructrims.org/files/2020/%D0%A0%D0%A1_%D0%B8_COVID-19_%D0%A0%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%92%D0%9E%D0%9D.pdf (in Rus.)].
17. ABN Guidance on the use of disease-modifying therapies in Multiple Sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. Version 4(02.04.2020). URL: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/02.04.20_ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_VERSION_4_April_2nd.pdf
18. Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний (МАВРС). Рекомендации по тактике ведения пациентов с рассеянным склерозом, в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (22.03.2020). URL: <https://www.centremms.com/downloads/MAVRS-COVID-19.pdf>. [Medical association of doctors and centers of MS and other neuro-immunology diseases (MAVRS). Guideline for treating patients with Multiple Sclerosis during the COVID-19 pandemic (22.03.2020). URL: <https://www.centremms.com/downloads/MAVRS-COVID-19.pdf>. (in Rus.)].
19. Novi G., Mikulska M., Briano F. et al. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord* 2020;42:10212. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102120. PMID: 32315980.
20. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K. et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes* & Endocrinology 2020;Apr 23: published online. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
21. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e21. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. PMID: 32171062.
22. Порядок оказания медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №9 28н от 15.11.2012 г. [Procedure of providing medical assistance for patients with acute impairment of cerebral circulation, approved by the order of Ministry of health of Russian Federation №928н, 15.11.2012 г. (in Rus.)]
23. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke* 2020;Apr 15:published online. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030023. PMID: 32233972.
24. McNamara D. COVID-19 linked to large vessel stroke in young adults. *N Engl J Med* 2020;Apr 29:published online. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/929345>
25. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;Mar 27:published online. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
26. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;Apr 10:published online. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. PMID: 32291094.
27. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;0–3. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. PMID: 32167747.
28. Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* 2019;12(1):14. DOI: 10.3390/v12010014. PMID: 31861926.
29. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;24–27. DOI: 10.1002/jmv.25728.
30. Mazyra M., Egidio J.A., Ford G.A. et al. SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012;43(6):1524–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.644815. PMID: 22442178.
31. Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1 (06.04.2020). URL: http://www.evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/1/vedenie-patsientov-s-ostrimi-n_ru_1586717247.pdf. [Martynov M.Yu., Shamalov N.A., Hasanova D.R. et al. Management of patients with acute stroke in the context of COVID-19 pandemic. Temporary methodological recommendations. Version 1(06.04.2020). URL: http://www.evidence-neurology.ru/content/downloadfiles/1/vedenie-patsientov-s-ostrimi-n_ru_1586717247.pdf (In Russ.)].
32. Jin H., Hong C., Chen S. et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;0. DOI: 10.1136/svn-2020-000382.
33. Bickdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;Apr 15:published online. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. PMID: 32311448.
34. French J.A., Brodie M.J., Caraballo R. et al. Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic. *Neurology* 2020;Apr 23:published online. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009632. PMID: 32327490.
35. Russo E., Iannone L. Clinically relevant drug-drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients (26.03.2020). URL: https://www.ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf.
36. Chen H.Y., Albertson T.E., Olson K.R. Treatment of drug-induced seizures. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):412–9. DOI: 10.1111/bcp.12720. PMID: 26174744.
37. Plaquenil-hydroxychloroquine sulfate. Summary of Product Characteristics 2020;Mar 2020. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1764/smpc>.
38. Krzeminski P., Lesiak A., Narbutt J. Seizures as a rare adverse effect of chloroquine therapy in systemic lupus erythematosus patients: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol* 2018;35(4):429–30. DOI: 10.5114/ada.2018.77675. PMID: 30206460.
39. Lai S.L., Hsu M.T., Chen S.S. The impact of SARS on epilepsy: the experience of drug withdrawal in epileptic patients.

- Seizure 2005;14:557–61.
DOI: 10.1016/j.seizure.2005.08.010.
PMID:16188463.
40. ABN Service Committee working group 2019–20 Guidance on neurology referral management. URL: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/29.03.20_ABN_Guidance_on_Referral_Management.pdf.
41. Chow N., Fleming-Dutra K., Gierke R. et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(13):382–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2. PMID: 32240123. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm6913e2.pdf>.
42. Wang T., Du Z., Zhu F. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet 2020;395(10228):e52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4. PMID: 32171074.
43. Wang H., Li T., Barbarino P. et al. Dementia care during COVID-19. Lancet 2020;395(10231):1190–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30755-8. PMID: 32240625.
44. Papa S.M., Brundin P., Fung V.S.C. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. Movement Disorders 2020;Apr 6:published online. DOI: 10.1002/mds.28067. PMID: 32250460.
45. Waldman G., Mayeux R., Claassen J. Preparing a neurology department for SARS-CoV-2 (COVID-19). Early experiences at Columbia university Irving medical center and the New York Presbyterian hospital in New York city. Neurology 2020;94:1–6. DOI:10.1212/WNL.0000000000009519. PMID:32253352.
46. Stoessl A.J., Bhatia K.P., Merello M. Movement disorders in the world of COVID-19. Movement Disorders 2020;Apr 6:published online. DOI: 10.1002/mds.28069. PMID: 32250468.
47. Fanciulli A., Habek M., Carneiro D. et al. COVID-19: statement by the Autonomic nervous system disorders Scientific Panel(07.04.2020). URL: <https://www.eanpages.org/2020/04/17/covid-19-statement-by-the-autonomic-nervous-system-disorders-scientific-panel>.
48. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. Version 1(28.03.2020). URL: <https://www.worldmusclesociety.org/files/COVID19/WMS%20Covid-19%20advice%2028-03-2020%201800.pdf>.
49. Sharrack N. British Cardiovascular Society. COVID-19: implications for cardiologists (07.04.2020). URL: <https://www.britishecrcardiosciencesociety.org/resources/editorials/articles/covid-19-implications-cardiologists>.
50. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology 2020;Apr 10:published online. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID:32275288.

Вклад авторов:

С.В. Копишинская: перевод источников, написание текста рукописи, редактирование рукописи;
 Н.О. Жаринова: перевод источников, написание текста рукописи, оформление материала;
 А.С. Аракелян, В.В. Бучев, И.А. Величко, А.А. Гасанова, А.Н. Паюдис, О.В. Петручик: перевод источников, написание текста рукописи;
 Н.Г. Жукова, И.В. Коробейников: написание текста рукописи.

Authors' contributions:

S.V. Kopishinskaya: translation of the publications, writing manuscript text, editing manuscript text;
 N.O. Zharinova: translation of the publications, writing manuscript text, design of the manuscript;
 A.S. Arakelyan, V.V. Bucev, I.A. Velichko, A.A. Gasanova, A.N. Payudis, O.V. Petruchik: translation of the publications, writing manuscript text;
 N.G. Zhukova, I.V. Korobejnikov: writing manuscript text.

ORCID авторов / ORCID authors'

С.В. Копишинская / S.V. Kopishinskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0926-7724>
 Н.О. Жаринова / N.O. Zharinova: <https://orcid.org/0000-0003-0140-9994>
 И.А. Величко / I.A. Velichko: <https://orcid.org/0000-0002-6013-6634>
 А.А. Гасанова / A.A. Gasanova: <https://orcid.org/0000-0002-6358-6139>
 О.В. Петручик / O.V. Petruchik: <https://orcid.org/0000-0001-6855-9829>
 Н.Г. Жукова / N.G. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>
 И.В. Коробейников / I.V. Korobejnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0361-1512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The article was written without sponsorship.

Благодарности

Авторы выражают благодарность К.Г. Валеевой, М.В. Ветлугиной, к.м.н. И.В. Грешновой, О.В. Дементьевой, к.м.н. Б.И. Джумашевой, Э.П. Диярханову, М.М. Жанузаковой, Д.Б. Жумаханову, к.м.н. А.С. Каримовой, О.А. Левиной, Г.В. Молоствовой, Б.С. Опришко, Н.С. Опришко, Л.Г. Саакян, Е.А. Сертдемир, к.м.н. Е.Е. Суманову, Д.К. Черневскому, Л.С. Чижиковой, к.м.н. Е.И. Шкаренковой за перевод зарубежных источников.

Acknowledgments

Our gratitude to K.G. Valeeva, M.V. Vetlugina, Candidate of Medical Science I.V. Greshnova, O.V. Dement'eva, Candidate of Medical Science B.I. Dzhumasheva, E.P. Diyarhanov, M.M. Zhanuzakova, D.B. Zhumakhanov, Candidate of Medical Science A.S. Karimova, O.A. Levina, G.V. Molostvova, B.S. Opryshko, N.S. Opryshko, L.G. Saakyan, E.A. Sertdemir, Candidate of Medical Science E.E. Sumanov, D.K. Chernenkiy, L.S. Chizhikova, Candidate of Medical Science E.I. Shkarenkova for the translation of the foreign publications.

Статья поступила: 01.04.2020. Принята к публикации: 13.04.2020.

Article submitted: 01.04.2020. Accepted for publication: 13.04.2020.

Роль ультразвукового исследования плечевого сплетения при синдроме верхней апертуры

Д.С. Дружинин^{1,2}, С.С. Никитин², Л.М. Борискина², Е.С. Дружинина^{2,3}, М.Л. Новиков⁴, А.А. Елисеева⁵

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Медицинский центр «Мотус»; Россия, 150033 Ярославль, Тутаевское шоссе, 93;

⁵СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1»;
Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10 литера А

Контактное лицо: Дмитрий Сергеевич Дружинин druzhininds@gmail.com

Введение. Трудности в определении компрессии сосудисто-нервного пучка при синдроме выходного отверстия ставят вопрос о поиске доступного и воспроизводимого метода нейровизуализации плечевого сплетения и окружающих тканей.

Цель исследования — модифицировать алгоритм ультразвукового исследования для выявления уровня и причины компрессии плечевого сплетения в сопоставлении с результатами клинической оценки.

Материалы и методы. Обследованы 111 пациентов с верифицированной компрессией плечевого сплетения на уровне межлестничного (65,7 %) и косто-клавикулярного промежутка (21,6 %), а также сухожилия малой грудной мышцы (12,6 %). Использован протокол исследования, включающий ультразвуковой стресс-тест Адсона, оценку нижнего ствола в межлестничном промежутке и тест с ультразвуковой оценкой подмышечной артерии на уровне сухожилия малой грудной мышцы при пассивном отведении руки назад и вверх.

Результаты. Атрофии коротких мышц кисти чаще обнаружены у пациентов с компрессией на уровне косто-клавикулярного промежутка ($p < 0,05$). Изолированная атрофия мышц в основании большого пальца оказалась характерной для пациентов с увеличенным поперечным отростком С7. Число пациентов, имеющих атрофию мышц предплечья и кисти встречается в 3 раза чаще у лиц с увеличением площади поперечного сечения нижнего ствола плечевого сплетения, но при этом количество больных с увеличенными параметрами площади поперечного сечения и положительным/отрицательным стресс-тестом достоверно не отличалось.

Заключение. Ультразвуковое исследование плечевого сплетения продемонстрировало информативность в оценке факта, уровня и возможной причины компрессии, что открывает возможность применения метода в рутинной неврологической практике.

Ключевые слова: плечевое сплетение, синдром верхней апертуры, ультразвуковое исследование нервов, компрессионные нейропатии, TOS

Для цитирования: Дружинин Д.С., Никитин С.С., Борискина Л.М. и др. Роль ультразвукового исследования плечевого сплетения при синдроме верхней апертуры. Нервно-мышечные болезни 2020; 10(1):43–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-43-52



The role of the ultrasound examination of the brachial plexus in thoracic outlet syndrome

D.S. Druzhinin^{1,2}, S.S. Nikitin², L.M. Boriskina², E.S. Druzhinina^{2,3}, M.L. Novikov⁴, A.A. Eliseeva⁵

¹Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl' 150000, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";

Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Medical Center "Motus"; 93 Tutaevskoye Shosse, Yaroslavl' 150033, Russia

⁵City Consultative and Diagnostic Center No. 1; letter A, 10 Siqueirosa St., Saint Petersburg 194354, Russia

Introduction. Difficulties in determining the compression of the neurovascular bundle with the thoracic outlet syndrome raises the question of finding an accessible and reproducible method for the neuroimaging of the brachial plexus and surrounding tissues.

Purpose of the study — to develop an ultrasound diagnostic algorithm using a stress test to determine the level and cause of brachial plexus compression in comparison with the results of a clinical assessment.

Materials and methods. 111 patients with verified compression of the brachial plexus at the level of the interstitial (65.7 %) and bone-clavicular space (21.6 %), as well as the tendon of the pectoralis minor muscle (12.6 %) were examined. The study protocol including the Adson ultrasound stress test, the assessment of the lower trunk in the interstitial space, and the test with ultrasound evaluation of the axillary artery at the level of the tendon of the pectoralis minor muscle with passive abduction of the arm back and up was used.

Conclusion. An ultrasound study of the brachial plexus demonstrated informativeness in assessing the level and possible cause of compression, which opens up the possibility of using the method in routine neurological practice.

Key words: brachial plexus, thoracic outlet syndrome, nerves ultrasound examination, compression neuropathies, TOS

For citation: Druzhinin D.S., Nikitin S.S., Boriskina L.M. et al. The role of the ultrasound examination of the brachial plexus in thoracic outlet syndrome. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(1):43–52. (In Russ.).

Введение

Синдром верхней апертуры (СВА) — симптомокомплекс нейроваскулярных нарушений, связанных с компрессией плечевого сплетения (ПС) и/или магистральных сосудов (артерии и/или вены) в 1 из 3 анатомических зон: между лестничными мышцами (межлестничное пространство), в реберно-ключичном промежутке или субпекториальном пространстве (на уровне сухожилия малой грудной мышцы) [1]. Клиническая картина СВА определяется степенью и уровнем компрессии сосудисто-нервного пучка. На основании преимущественного вовлечения нервов и сосудов принята классификация, разделяющая СВА на 3 основных варианта: артериальный (1 %), венозный (3 %) и нейрогенный (>95 %) [2–6]. Последний разделяется рядом авторов на истинный СВА (симптомы доказаны инструментальным обследованием) и основанный только на данных клиники, рассматриваемый в литературе как «дискутабельный» СВА (от англ. *dispute* — обсуждаемый) [7].

Хроническая боль в надключичной области, онемение в одной или обеих руках (иногда при определенной позе) — частая причина обращения к врачу. Обычно жалобы связывают с дегенеративными изменениями в шейном отделе позвоночника, радикулоишемией на шейном уровне, туннельными синдромами или патологией плечевого сустава. Осмотр и клинические стресс-тесты не всегда верифицируют компрессию ПС и требуют дополнительных инструментальных методов диагностики для установления факта и уровня компрессии.

Электрофизиологические методы (стимуляционная и игольчатая электромиография) имеют низкую чувствительность и специфичность при СВА, особенно при малой выраженности компрессии [8]. Это же относится к методу регистрации соматосенсорных вызванных потенциалов, которые также не имеют диагностической значимости при данном состоянии [9]. Сегодня использование этих методов сводится к дифференциальной диагностике нейрогенных нарушений в руках.

Известные методы нейровизуализации имеют низкую специфичность, что также ограничивает их использование. Информативность магнитно-резонансной томографии для исключения СВА по результатам

последних исследований увеличивается по мере совершенствования метода, однако пока позволяет обнаружить изменения только при выраженной компрессии ПС [10]. Проведение компьютерной томографии целесообразно для выявления костной патологии (добавочного шейного ребра, аномалии I ребра или удлинённого поперечного отростка позвонка C7, последствий травматических изменений ключицы), которая может приводить к компрессии сосудисто-нервных структур в реберно-ключичном промежутке [3, 11].

Трудности доказательства компрессии ПС ставят вопрос о поиске доступного и воспроизводимого способа визуализации его структур и окружающих тканей, что делает ультразвуковое исследование (УЗИ) оптимальным методом для диагностики и широко обсуждается в литературе [10–13]. Преимущество УЗИ состоит в возможности его использования как в покое, так и при динамической нагрузке (стресс-тест), а также в оценке окружающих тканей. Углубление и структурирование знаний необходимо для повышения информативности УЗИ с целью раннего выявления причин компрессии ПС.

Цель исследования — модифицировать алгоритм УЗИ для выявления уровня и причины компрессии ПС при сопоставлении с результатами клинической оценки.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе медицинского центра «Практическая неврология» (Москва) и клиники «Мотус» (Ярославль). За период с 2016 по 2018 г. осмотрены 338 пациентов: 196 женщин (средний возраст $34,5 \pm 12,3$ года) и 142 мужчины (средний возраст $42,8 \pm 11,6$ года), европеоидной расы, с жалобами на хроническую боль в плечелопаточной и надключичной областях, двигательный и/или чувствительный дефицит верхней конечности. Всем пациентам проводилось обследование в связи с подозрением на наличие СВА.

Критерии включения — наличие одного из представленных признаков:

- хронический болевой синдром в плечелопаточной области с чувствительными и/или двигательными нарушениями верхней конечности;
- положительные клинические стресс-тесты;

- а также обязательные ультразвуковые признаки, указывающие на компрессию ПС в 1 из 3 анатомических зон.

Критерии исключения:

- травма мягких тканей шеи и области лопатки;
- болезнь мотонейрона;
- лучевое повреждение ПС;
- миелопатия шейного отдела;
- радикулопатии;
- компрессионно-ишемические нейропатии;
- подозрение на дизиммунную и наследственную нейропатию.

По результатам осмотра, стресс-тестов и УЗИ у 111 из 338 пациентов обнаружена хроническая компрессия ПС. Эти больные были включены в настоящее клинико-инструментальное исследование. У 227 пациентов, не соответствующих критериям включения, симптоматика была обусловлена туннельными нейропатиями, радикулопатией, патологией сухожилий ротационной манжеты плеча, миофасциальным болевым синдромом и другими состояниями, подтвержденными дополнительными методами инструментальной диагностики. Во всех случаях стресс тесты на компрессию ПС были отрицательными.

В группе включения у всех 111 обследованных пациентов при осмотре определялась сила мышц плечевого пояса и кисти по Шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale, MRC), визуально оценивалось наличие/отсутствие атрофий мышц верхних конечностей. Исследование является простым, проспективным, поперечным. С целью верификации компрессии ПС использовались клинические стресс-тесты, рекомендованные Департаментом труда и занятости Колорадо (США), включающие тест Адсона, Руса и Элвиса [13, 14]. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании. Получено одобрение локального этического комитета (протокол № 24 от 2017 г.).

В работе использовался УЗ-сканер Sonoscape 20Pro (Китай) с применением линейного датчика с частотой 7–15 мГц. УЗИ проводилось в положении пациента сидя и включало оценку площади поперечного сечения (ППС) спинномозговых нервов C5, C6, C7 на уровне поперечных отростков позвонков, нижнего ствола ПС на уровне I ребра. Результаты ППС спинномозговых нервов сравнивали с нормативными значениями [15]. В связи с единственным сообщением в литературе по нормативным показателям ППС нижнего ствола ПС [16] в исследование включена контрольная группа, включающая 24 здоровых добровольца, которым проводилась оценка ППС на уровне I ребра с обеих сторон (всего 48 измерений). Полученные результаты собственных нормативных измерений были сопоставлены с полученными ранее.

Динамическая компрессия при визуализации стволов ПС в промежутке между передней и средней лест-

ничными мышцами определялась с помощью дополнительного стресс-теста: в процессе сканирования ПС на уровне межлестничного промежутка производилось пассивное отведение руки в плечевом суставе в сторону и назад с одновременным поворотом головы к противоположному плечу [17]. Если при этом стволы ПС не меняют положения, тест считается отрицательным. Любое изменение положения стволов относительно друг друга (расхождение или сближение) расценивается как положительный результат.

Также оценивалось изменение контура нижнего ствола ПС в промежутке между I ребром, краем передней лестничной мышцы и подключичной артерией для исключения феномена «серповидного вдавления», которое свидетельствует о выраженной компрессии этого участка сплетения в косто-клавикулярном промежутке [16].

Сонографическую оценку компрессии на уровне сухожилия малой грудной мышцы проводили по критериям, предложенным I.R. Odderson и соавт. [18], которые продемонстрировали деформацию контура подмышечной артерии на уровне сухожилия малой грудной мышцы при отведении руки в сторону у всех пациентов с СВА и восстановлением кровотока после селективной блокады малой грудной мышцы [18, 19]. С учетом близости вторичных пучков ПС деформацию артериального ствола не рассматривали как изолированный «сосудистый» вариант СВА [18]. ППС вторичных пучков ПС не измеряли в связи с отсутствием нормативной базы для этих уровней.

Для уточнения дополнительных причин компрессии визуализировали мягкие ткани надключичной области, купола плевры и верхнего средостения.

Статистическая обработка проводилась с применением программы Statistika 10,0. Достоверные различия между двумя независимыми переменными определялись для непараметрических данных с применением критерия Манна–Уитни (*U*-тест) и для параметрических – с применением критерия Стьюдента. Соответствие критериям для нормального распределения выборки оценивалось с помощью теста Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Вилке.

Результаты

По результатам УЗИ с проведением стресс-тестов пациентов разделили на 3 группы в зависимости от уровня компрессии ПС и ее причины (табл. 1).

Таким образом, у большей части пациентов компрессия наблюдалась на уровне межлестничного промежутка ($n = 73$), реже на уровне косто-клавикулярного промежутка ($n = 24$) и сухожилия малой грудной мышцы ($n = 14$).

Анализ состояния мышц (табл. 2), иннервируемых ПС показал, что из 73 (100 %) пациентов с компрессией сплетения в межлестничном промежутке атрофия мышц, соответствующая уровню компрессии, имела

Таблица 1. Уровень и причина компрессии плечевого сплетения у 111 обследованных больных

Table 1. The level and cause of compression of the brachial plexus in 111 examined patients

Уровень и причина компрессии Level and cause of compression	Число наблюдений, n (%) Number of cases, n (%)
Межлестничный промежуток, n = 73 (100 %) Intrascapular space, n = 73 (100 %)	
Между передней и средней лестничными мышцами Between the anterior and middle scalene muscles	33 (45,2)
Увеличенные лимфатические узлы Enlarged lymph nodes	3 (4,1)
Синовиальная киста Synovial cyst	2 (2,7)
Задняя артерия лопатки Arteria dorsalis scapulae	2 (2,7)
Дополнительная лестничная мышца Additional scalene muscle	5 (6,8)
Увеличенный поперечный отросток позвонка C7 Enlarged transverse process of the vertebra C7	24 (32,9)
Лопаточно-подъязычная мышца Scapular-hyoid muscle	1 (1,5)
Опухоль ствола плечевого сплетения Brachial plexus trunk tumor	3 (4,1)
Косто-клавиккулярный промежуток, n = 24 (100 %) Bone-clavicular gap, n = 24 (100 %)	
Между I ребром и краем лестничной мышцы Between the I rib and the edge of the scalene muscle	14 (58,3)
Аневризма подключичной артерии Subclavian artery aneurysm	2 (8,3)
Опухоль Панкоста Pancost's tumor	3 (12,5)
Мезотелиома Mesothelioma	1 (4,2)
Метастазы надключичной области Supraclavicular metastases	4 (16,7)
Малая грудная мышца, n = 14 (100 %) Pectoralis minor muscle, n = 14 (100 %)	
Край малой грудной мышцы The edge of the pectoralis minor muscle	9 (64,3)
Лимфатический узел Lymph node	5 (35,7)

у 31 человека (42,5 %). Из 24 (100 %) пациентов с компрессией в косто-клавиккулярном промежутке изменение объема мышц обнаружено у 17 (70,8 %) из них, а среди 14 (100 %) пациентов с компрессией на уровне малой грудной мышцы — только у 1 (7,14 %).

Достоверно чаще ($U = 337; p < 0,05$) визуально определяемая атрофия обнаружена в мышцах гипотенара при компрессии в косто-клавиккулярном промежутке по сравнению с компрессией в межлестничном промежутке — 88,2 и 45,1 %, соответственно. Следующими по частоте развития атрофии на рассматриваемых уровнях оказались подостная мышца (22,5 и 17,6 % соответственно), большая грудная мышца (19,3 и 11,7 %) и мышцы-сгибатели кисти (12,9 и 17,6 %). При компрессии на уровне косто-клавиккулярного промежутка ни у одного пациента не было изменения объема мышц тенара и двуглавой мышцы, в то время как у больных с компрессией в межлестничном промежутке атрофия мышц тенара и двуглавой мышцы отмечены в 12,9 и 3,2 %, соответственно. Только в 1 случае компрессия нервных стволов на уровне малой грудной мышцы сопровождалась атрофией дельтовидной мышцы.

Во всех 4 представленных случаях компрессии ПС между передней лестничной мышцей и увеличенным поперечным отростком C7 позвонка выявлен одинаковый паттерн распределения атрофии мышц с вовлечением короткой мышцы, отводящей большой палец (рис. 1а), и мышц сгибателей предплечья.

У пациентов с компрессией нижнего ствола ПС в косто-клавиккулярном промежутке чаще всего наблюдалась атрофия короткой мышцы, приводящей большой палец (рис. 1б). Наибольшая выраженность атрофий в этом случае была выявлена у пациента с опухолью Панкоста.

По результатам УЗ-оценки положительный стресс-тест в исследуемой группе с СВА обнаружен у 60,3 % ($n = 67$), увеличение ППС спинномозговых нервов и нижнего ствола ПС у 52,2 % ($n = 58$) от общего числа пациентов. Увеличение ППС обнаружено как в случаях с отрицательным (39,6 %, $n = 44$), так и положительным стресс-тестом (12,6 %, $n = 14$).

В качестве примера на рис. 2, 3 показано увеличение ППС верхнего и нижнего ствола ПС у пациентов с СВА. Результаты измерений ППС спинномозговых нервов на разных уровнях компрессии и данных стресс-теста приведены в таблице 3.

Выявлено достоверное увеличение ППС нижнего ствола ПС у пациентов с компрессией на уровне косто-клавиккулярного промежутка в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), при этом количественные показатели на других уровнях достоверно не отличаются от контроля и между группами.

В процессе УЗИ были обнаружены дополнительные причины компрессии ПС и подключичной артерии, на долю которых приходится 47,1 % ($n = 53$). Среди них выделены случаи компрессии синовиальной кистой — 1,8 % ($n = 2$), дополнительной лестничной мышцей — 4,5 % ($n = 5$) (рис. 4а), лопаточно-подъязычной мышцей — 0,9 % ($n = 1$), псевдоаневризмой подключичной артерии — 1,8 % ($n = 2$), опухолью Панкоста — 2,7 % ($n = 3$) (рис. 4б), метастатическим поражением в области ПС — 1,8 % ($n = 2$), доброкачественным

Таблица 2. Представленность атрофии мышц, соответствующая уровню компрессии плечевого сплетения

Table 2. Representation of muscle atrophy corresponding to the level of compression of the brachial plexus

Мышцы Muscles	Число случаев с наличием мышечных атрофий в зависимости от уровня компрессии, n (%) The number of cases with the presence of muscle atrophy depending on the level of compression, n (%)		
	Межлестничный промежуток, 31 (100) Interscalene space, 31 (100)	Косто-клавиккулярный промежуток, 17 (100) Bone-clavicular gap, 17 (100)	Малая грудная мышца, 1 (100) Pectoralis minor muscle, 1 (100)
Подостная/надостная Infraspinatus/supraspinatus	7 (22,5)	3 (17,6)	0
Ромбовидная Rhomboides	1 (3,2)	1 (5,8)	0
Большая грудная Pectoralis major	6 (19,3)	2 (11,7)	0
Дельтовидная Deltoides	2 (6,4)	1 (5,8)	1 (100)
Двуглавая Biceps brachii	1 (3,2)	0	0
Общий разгибатель пальцев кисти Extensor digitorum communis	1 (3,2)	2 (11,7)	0
Сгибатели кисти Flexors of the hand	4 (12,9)	3 (17,6)	0
Мышцы тенара Thenar	4 (12,9)	0	0
Мышцы гипотенара Hypothenar	14 (45,1)	15 (88,2) *	0

* $U = 337 (p < 0,05)$

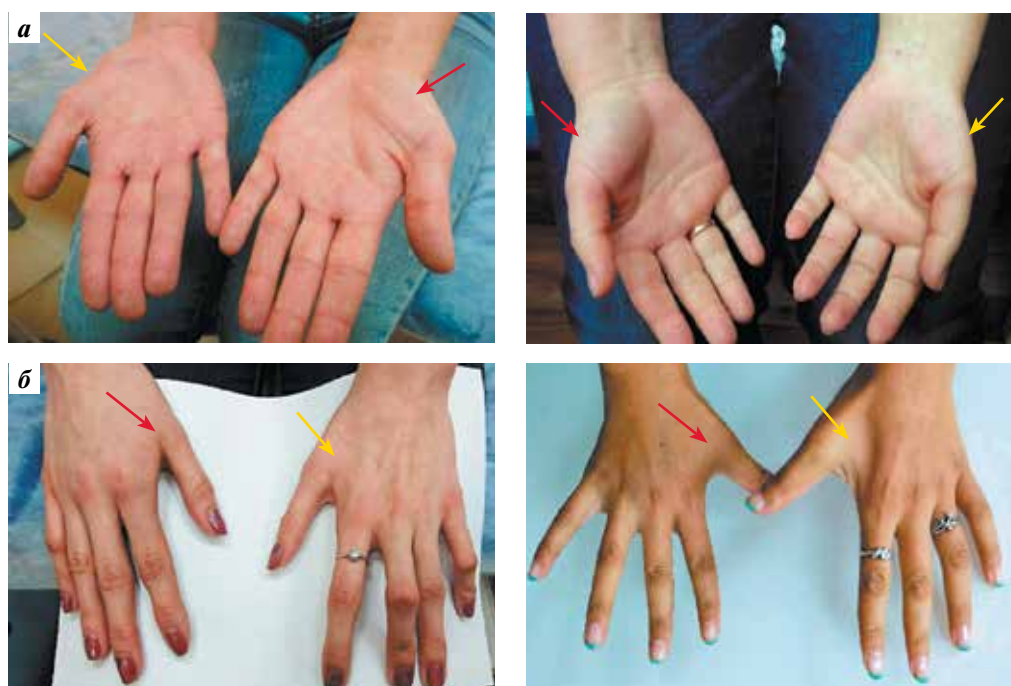


Рис. 1. Атрофии мышц кисти при компрессии плечевого сплетения на разных уровнях: а – атрофия короткой мышцы, отводящей большой палец, при компрессии плечевого сплетения шейным ребром; б – атрофия короткой мышцы, приводящей большой палец, при компрессии плечевого сплетения на уровне косто-клавиккулярного промежутка. Желтая стрелка – атрофия мышцы, красная стрелка – отсутствие атрофии

Fig. 1. Atrophy of the muscles of the wrist during compression of the brachial plexus at different levels: а – atrophy of the musculus abductor pollicis brevis with compression of the brachial plexus by the cervical rib; б – atrophy of musculus adductor pollicis brevis with compression of the brachial plexus at the level of the bone-clavicular gap. Yellow arrow – muscle atrophy, red arrow – no atrophy

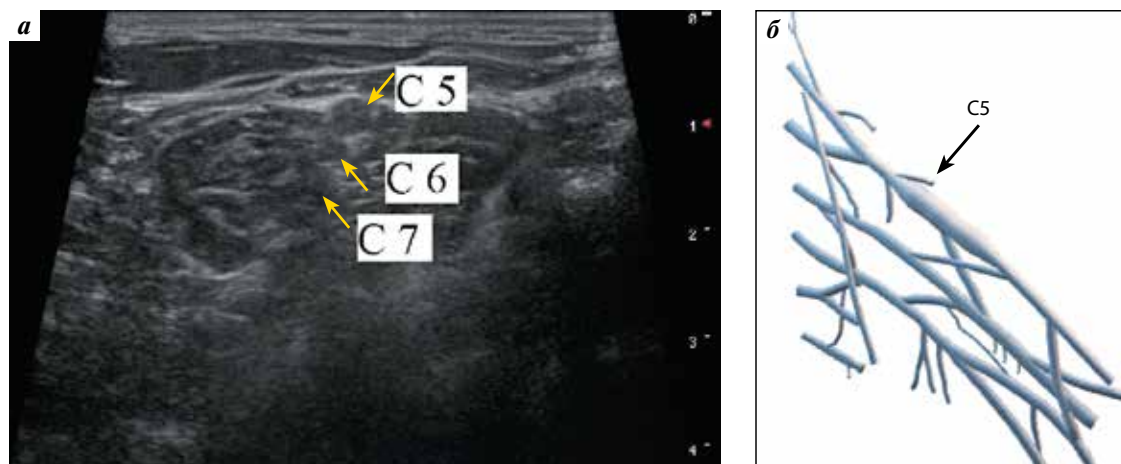


Рис. 2. Пациентка А., 38 лет. Диагноз: синдром верхней апертуры с положительным стресс-тестом: а – ультразвуковое исследование плечевого сплетения: увеличение площади поперечного сечения ствола C5 на уровне межлестничного промежутка до 15 мм²; б – 3D-моделирование по результатам ультразвукового исследования. Стрелка – измененный участок

Fig. 2. Patient A., 38 years old. Diagnosis: thoracic outlet syndrome with a positive stress test: a – the ultrasound investigation: an increase in the cross-sectional area of the C5 trunk at the level of the inter-stair gap to 15 mm²; б – 3D-modeling according to the results of ultrasound. The arrow – the changed area

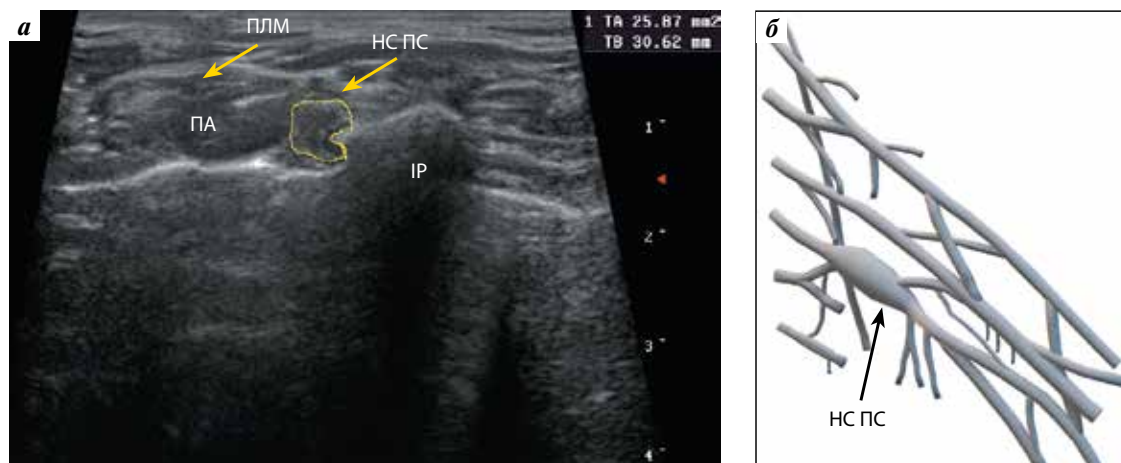


Рис. 3. Пациентка Б., 44 года. Диагноз: синдром верхней апертуры, стресс-тест отрицательный. а – ультразвуковое исследование плечевого сплетения: площадь поперечного сечения нижнего ствола на уровне косто-клавикулярного промежутка – 25 мм²; б – 3D-моделирование по результатам ультразвукового исследования. Стрелка –измененный участок, ПА – подключичная артерия, НС ПС – нижний ствол плечевого сплетения, IP – первое ребро, ПЛМ – передняя лестничная мышца

Figure 3. Patient B., 44 years old. Diagnosis: upper aperture syndrome, stress test is negative. a – the ultrasound investigation: the cross-sectional area of the lower trunk at the level of the bone-clavicular gap – 25 mm²; б – 3D-modeling according to the results of ultrasound. The arrow – the changed area, ПА – subclavian artery, НС ПС – the lower trunk of the brachial plexus, IP – the first rib, ПЛМ – anterior scalene muscle

новообразованием (мезотелиома) – 0,9 % ($n = 1$) (рис. 4В), увеличенными лимфатическими узлами – 2,7 % ($n = 3$).

В качестве причины компрессии ПС в надключичном отделе часто оказывался увеличенный поперечный отросток С7 позвонка (рис. 4Г).

Сонографическая оценка компрессии ПС на уровне сухожилия малой грудной мышцы проводилась по деформации контура подмышечной артерии при отведении руки в сторону (рис. 5). Дополнительных образований на этом уровне у исследуемых пациентов обнаружено не было.

Сопоставление результатов измерения ПС и наличия атрофий мышц руки в зависимости от уровня

компрессии показало, что отсутствие изменений мышц совпадает с нормальными параметрами ППС, что показано в 55,8 % (табл. 4). Атрофия мышц предплечья и кисти встречается в 3 раза чаще у пациентов с увеличением ППС нижнего ствола ПС. При этом число пациентов с увеличенными параметрами ППС, имеющих положительный или отрицательный стресс-тест, достоверно не отличалось. Аналогичные тенденции отмечены для пациентов с СВА атрофией проксимальных мышц.

Обсуждение

Термин «синдром верхней апертуры» подразумевает под собой совокупность нарушений с широким

Таблица 3. Площадь поперечного сечения спинномозговых нервов в зависимости от уровня компрессии и результатов стресс-теста у пациентов с синдромом верхней апертуры и здоровых лиц

Table 3. Cross-sectional area of the spinal nerves, depending on the level of compression and the results of the stress test in patients with thoracic outlet syndrome and healthy individuals

Уровень компрессии Level of compression	Число пациентов, <i>n</i> Patients number, <i>n</i>	Верхний ствол Upper trunk		Средний ствол Middle trunk	Нижний ствол Lower trunk	Стресс-тест «+/-» Stress test “+/-”
		C5	C6	C7	(C8+Th1)	
		(M ± SD) мм²				
Межлестничный промежуток Interscalene space	38	9,3 ± 2,8	9,2 ± 2,1	11,2 ± 1,6	—	«+» 38 (53)
	35	9,1 ± 1,3	8,6 ± 1,9	10,1 ± 1,4	—	«-» 35 (47)
Косто-клавиккулярный промежуток Bone-clavicular gap	24	7,6 ± 3,2	7,9 ± 2,7	10,2 ± 3,8	21,2 ± 4,6*	«-» 24 (100)
Малая грудная мышца Pectoralis minor muscle	14	7,9 ± 3,1	8,4 ± 3,5	9,6 ± 4,5	12,9 ± 3,9	«-» 14 (100)
Группа контроля Control group	48	8,7 ± 4,4	9,5 ± 6,8	8,1 ± 4,9	14,2 ± 0,8*	«-» 48 (100)

* $U = 4$; $p < 0,05$.

Примечание. M — среднее отклонение, SD — стандартное отклонение.

Note. M — average deviation, SD — standard deviation.

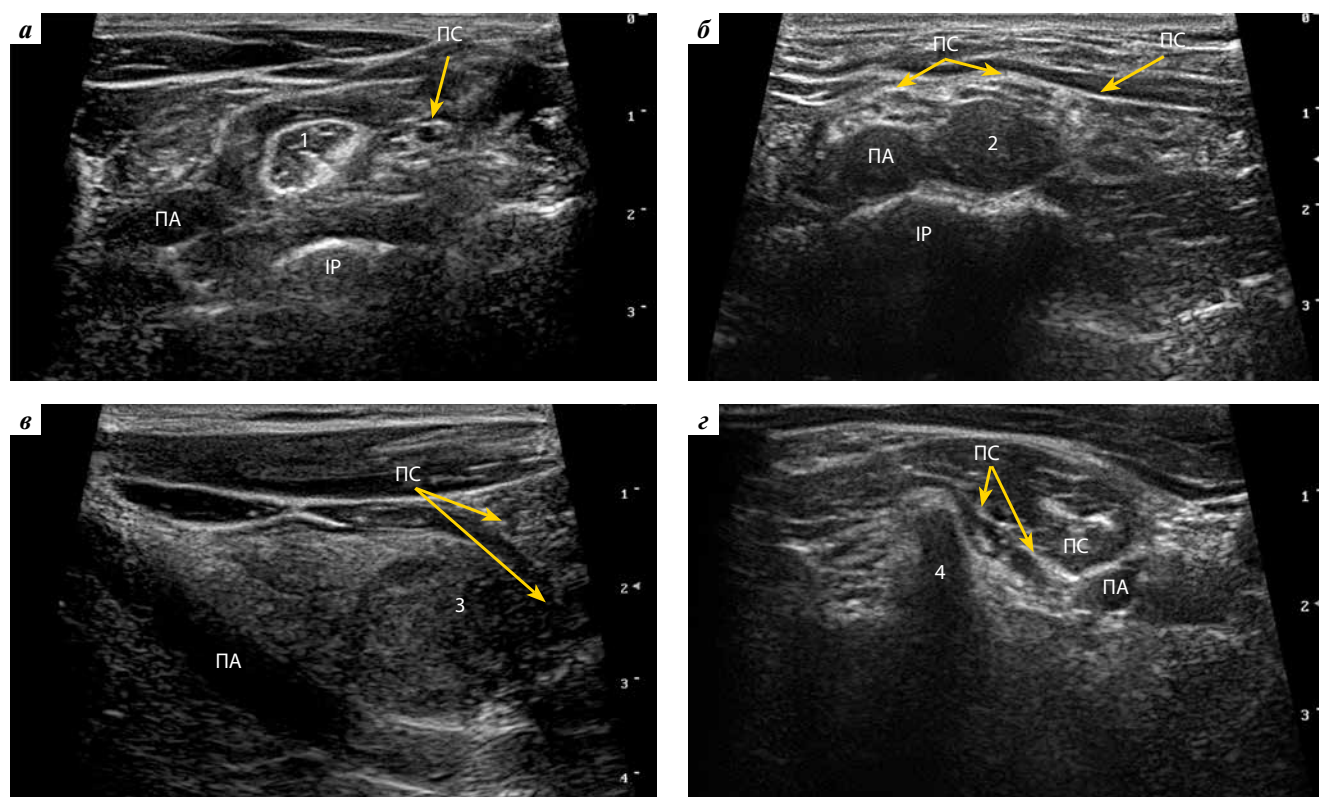


Рис. 4. Варианты компрессии плечевого сплетения дополнительными образованиями: а — поперечное сканирование плечевого сплетения на уровне межлестничного промежутка: малая лестничная мышца (1); б — поперечное сканирование: компрессия плечевого сплетения метастазом опухоли Панкоста (2) в надключичном отделе; в — продольное сканирование: компрессия плечевого сплетения мезотелиомой (3) в надключичном отделе; г — поперечное сканирование плечевого сплетения: увеличенный поперечный отросток С7 позвонка (4). ПА — подключичная артерия, ПС — плечевое сплетение, IP — первое ребро

Fig. 4. Options for compression of the brachial plexus by additional formations: а — cross scan of the brachial plexus at the level of the interstitial space: musculus scalenus minimus (1); б — cross scan: compression of the brachial plexus with metastasis of a Pancost tumor (2) in the supraclavicular region. Pancost's tumor; в — longitudinal scan: compression of the brachial plexus with mesothelioma (3) in the supraclavicular region; г — cross scan of the brachial plexus: enlarged transverse process of C7 vertebra (4). ПА — subclavian artery, ПС — brachial plexus, IP — first rib

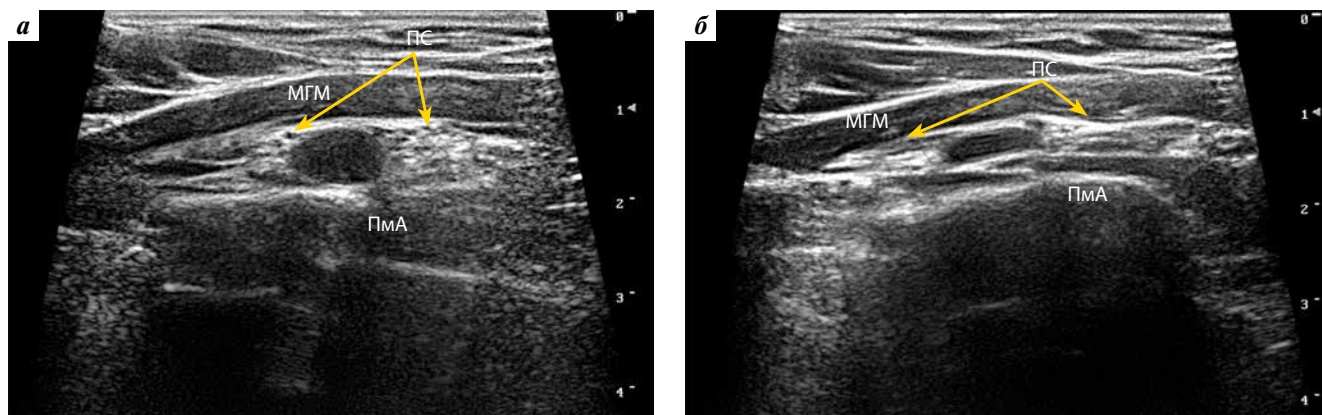


Рис. 5. Ультразвуковая картина стресс-теста на компрессию вторичных пучков плечевого сплетения и подмышечной артерии на уровне сухожилия малой грудной мышцы: а — поперечное сканирование плечевого сплетения в статическом положении; б — поперечное сканирование плечевого сплетения. Тест с отведением руки в сторону: деформация контура подмышечной артерии. ПМА — подмышечная артерия, МГМ — малая грудная мышца, ПС — плечевое сплетение

Fig. 5. Ultrasound picture of a stress test for compression of the secondary bundles of the brachial plexus and axillary artery at the level of the tendon of the pectoralis minor muscle: а — cross scan of the brachial plexus in the static position, б — cross scan of the brachial plexus: arm-to-side test: deformation of the axillary artery. ПМА — axillary artery, МГМ — pectoralis minor muscle, ПС — brachial plexus

Таблица 4. Встречаемость гипотрофий мышц верхней конечности и изменение площади поперечного сечения спинномозговых нервов и нижнего ствола плечевого сплетения

Table 4. The occurrence of muscle atrophy of the upper limb and changes in the cross-sectional area of the spinal nerves and the lower trunk of the brachial plexus

Состояние мышц Muscle condition	Стресс тест «+» Stress test “+”		Стресс тест «-» Stress test “-”	Всего Total
	Площадь поперечного сечения = норма Cross-sectional area = normal	Площадь поперечного сечения > норма Cross-sectional area >normal	Площадь поперечного сечения > норма Cross-sectional area >normal	
	n (%)			
Нет атрофий No atrophy	50 (45,0)	12 (10,8)	0	62 (55,8)
Атрофия мышц предплечья и кисти Atrophy of the forearm and hand muscles	8 (7,2)	9 (8,1)	14 (12,6)	31 (27,9)
Атрофия мышц плечевого пояса Atrophy of the shoulder girdle muscles	0	8 (7,2)	10 (9,01)	18 (16,2)
Всего: Total	58 (52,2)	29 (26,1)	2 (21,6)	111 (100)

Примечание. «+» — положительный, «-» — отрицательный.
Note. “+” — positive; “-” — negative.

спектром клинических проявлений и разной этиологией, требующих дифференциального подхода в оценке и лечении пациента.

В ходе проведенного исследования продемонстрирована возможность УЗИ в доказательстве наличия и определении уровня компрессии ПС при постановке диагноза СВА. Клинические стресс-тесты в ряде случаев не позволяют объективизировать факт компрессии ПС в связи с наличием ложноположительных результатов. По данным литературы, наличие компрессии не зависит от возраста пациента и давности жалоб [19–23]. Возникающие трудности в дифференциальной диагностике СВА при электрофизиологической и кли-

нической оценке связаны с отсутствием единых стандартов данного симптомокомплекса, что ставит вопрос о необходимости совершенствования и упорядочивания диагностических приемов.

Мы объединили в единый протокол исследования описанные ранее в литературе тесты [16, 17, 19] и продемонстрировали отсутствие достоверной связи УЗ-изменений с клиническими проявлениями СВА. В первую очередь это связано с разной продолжительностью и степенью компрессии. Анализ состояния мышц кисти в зависимости от уровня компрессии ПС продемонстрировал, что гипотрофия мышц кисти обнаруживается в 2 раза чаще у пациентов с компрессией

в косто-клавикулярном (88,2 %), чем в межлестничном (45,1 %) промежутках. Данный факт обусловлен анатомической близостью ПС к костным структурам и хронической травматизацией при стереотипных нагрузках [24].

Особое внимание следует обратить на изолированную одностороннюю атрофию короткой мышцы, приводящей большой палец кисти, обнаруженную только у пациентов с увеличенным поперечным отростком позвонка C7. Указанный симптомокомплекс описан в 1975 г. R.W. Gilliant и A.J. Summner и получил название феномена Gilliant–Sumner Hand [25]. УЗИ позволяет визуализировать тень от увеличенного поперечного отростка C7 и определить ее взаимоотношение с нервными структурами [26]. «Золотым стандартом» для объективизации дополнительного шейного ребра сегодня является компьютерная томография [3].

Предложенный протокол УЗИ в комбинации с клиническими стресс-тестами позволяет верифицировать компрессию ПС и подтвердить диагноз СВА после исключения шейной миелопатии, туннельной нейропатии и т.д. Одновременное отсутствие гипотрофий мышц кисти при жалобах на парестезии и боль в области плечевого пояса, сонографические изменения ПС

и положительные результаты стресс-тестов позволяют иначе взглянуть на пациентов, имеющих диагноз «дискутабельный» или «сомнительный» СВА, по данным литературы [3, 7, 27]. При положительном стресс-тесте под контролем УЗИ происходит изменение положения стволов ПС относительно друг друга, что делает проведение динамического теста обязательным для верификации компрессии.

Примерно в половине случаев в процессе диагностики СВА необходимо обращать внимание на дополнительные факторы, оказывающие компрессионное влияние на ПС (см. табл. 1). Обнаруженные изменения всегда следует сопоставлять с данными клинического осмотра и анамнеза.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало информативность УЗИ ПС для выявления компрессии, ее уровня и возможной причины, что открывает возможность применения метода в ежедневной неврологической практике. Гипотрофия мышц является неспецифичным признаком при СВА, за исключением варианта компрессии ПС поперечным отростком C7 позвонка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Freischlag J., Orion K. Understanding thoracic outlet syndrome. *Scientifica* (Cairo) 2014;2014:248163. DOI:10.1155/2014/248163. PMID: 25140278.
- Buller L.T., Jose J., Baraga M., Lesniak B. Thoracic outlet syndrome: current concepts, imaging features, and therapeutic strategies. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ) 2015;44(8):376–82. PMID: 26251937.
- Sanders R.J., Hammond S.L., Rao N.M. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2007;46(3):601–4. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.050. PMID: 17826254.
- Klaassen Z., Sorenson E., Tubbs R.S. et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. *Clin Anat* 2014;27(5):724–32. DOI: 10.1002/ca.22271. PMID: 23716186.
- Ozoa G., Alves D., Fish D.E. Thoracic outlet syndrome. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2011;22(3):473–83. DOI: 10.1016/j.pmr.2011.02.010. PMID: 21824588.
- Criado E., Berguer R., Greenfield L. The spectrum of arterial compression at the thoracic outlet. *J Vasc Surg* 2010;52(2):406–11. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.03.009. PMID: 20541346.
- Ferrante M.A., Ferrante N.D. The thoracic outlet syndromes: Part 1. Overview of the thoracic outlet syndromes and review of true neurogenic thoracic outlet syndrome. *Muscle Nerve* 2017;55(6):782–93. DOI: 10.1002/mus.25536. PMID: 28006844.
- Cruz-Martínez A., Arpa J. Electrophysiological assessment in neurogenic thoracic outlet syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2001;41(4):253–6. PMID: 11441643.
- Nichols A.W. Diagnosis and management of thoracic outlet syndrome. *Curr Sports Med Rep* 2009;8(5):240–9. DOI: 10.1249/JSR.0b013e3181b8556d. PMID: 19741351.
- Singh V.K., Jeyaseelan L., Kyriacou S. et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in thoracic outlet syndrome. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2014;22(2):228–31. DOI: 10.1177/230949901402200224. PMID: 25163962.
- Boulanger X., Ledoux J.B., Brun A.L. et al. Imaging of the non-traumatic brachial plexus. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(10):945–56. DOI: 10.1016/j.diii.2013.06.015. PMID: 23891030.
- Bottros M.M., AuBuchon J.D., McLaughlin L.N. et al. Exercise-enhanced, ultrasound-guided anterior scalene muscle/pectoralis minor muscle blocks can facilitate the diagnosis of neurogenic thoracic outlet syndrome in the high-performance overhead athlete. *Am J Sports Med* 2017;45(1):189–94. DOI: 10.1177/0363546516665801. PMID: 27664077.
- Colorado Department of Labor and Employment, Division of Worker's Compensation. Thoracic outlet syndrome medical treatment guidelines. Colorado: FLEX CEUs, 2015. URL: <https://www.colorado.gov/pacific/cdle/guidelines-methodology-article-critiques>.
- Illig K.A., Donahue D., Duncan A. et al. Reporting standards of the Society for vascular surgery for thoracic outlet syndrome. *Journal of Vascular Surgery* 2016;64(3):e23–35. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.04.039. PMID: 27565607.
- Наумова Е.С., Дружинин Д.С., Никитин С.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017;11(1):55–61. DOI: 10.18454/ACEN.2017.1.6162. [Naumova E.S., Druzhinin D.S., Nikitin S.S. Quantitative sonographic characteristics of peripheral nerves in healthy people. *Annals of clinical and experimental neurology* 2017;11(1):55–61. (In Russ.)].
- Árány Z., Csillik A., Böhm J., Schelle T. Ultrasonographic identification of fibromuscular bands associated

- with neurogenic thoracic outlet syndrome: the "Wedge-Sickle" sign. *Ultrasound Med Biol* 2016;42(10):2357–66. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.005
17. Fried S.M., Nazarian L.N. Dynamic neuromusculoskeletal ultrasound documentation of brachial plexus/thoracic outlet compression during elevated arm stress testing. *Hand (NY)* 2013;8(3):358–65. DOI: 10.1007/s11552-013-9523-8. PMID: 24426950.
 18. Odderson I.R., Chun E.S., Kolokythas O. et al. Use of sonography in thoracic outlet syndrome due to a dystonic pectoralis minor. *J Ultrasound Med* 2009;28(9):1235–8. DOI: 10.7863/jum.2009.28.9.1235. PMID: 19710222.
 19. Jordan S.E., Ahn S.S., Freischlag J.A. et al. Selective botulinum chemodenervation of the scalene muscles for treatment of neurogenic thoracic outlet syndrome. *Ann Vasc Surg* 2000;14(4):365–9. DOI: 10.1007/s100169910079. PMID: 10943789.
 20. Hooper T.L., Denton J., McGalliard M.K. et al. Thoracic outlet syndrome: a controversial clinical condition. Part 1: anatomy, and clinical examination/diagnosis. *J Man Manip Ther* 2010;18(2):74–83. DOI: 10.1179/106698110X12640740712734. PMID: 21655389.
 21. Stewman C., Vitanzo P.C., Harwood M.I. Neurologic thoracic outlet syndrome: summarizing a complex history and evolution. *Curr Sports Med Rep* 2014;13(2):100–6. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000038. PMID: 24614423.
 22. Nord K.M., Kapoor P., Fisher J. et al. False positive rate of thoracic outlet syndrome diagnostic maneuvers. *Electro-myogr Clin Neurophysiol* 2008;48(2):67–74. PMID: 18435210.
 23. Maru S., Dosluoglu H., Dryjski M. et al. Thoracic outlet syndrome in children and young adults. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(5):560–4. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.06.015. PMID: 19703780.
 24. Laulan J. Thoracic outlet syndromes. The so-called "neurogenic types". *Hand Surg Rehabil* 2016;35(3):155–64. DOI: 10.1016/j.hansur.2016.01.007. PMID: 27740456.
 25. Gillard J., Pérez-Cousin M., Hachulla E. et al. Diagnosing thoracic outlet syndrome: contribution of provocative tests, ultrasonography, electrophysiology, and helical computed tomography in 48 patients. *Joint Bone Spine* 2001;68(5):416–24. DOI: 10.1016/s1297-319x(01)00298-6. PMID: 11707008.
 26. Lapegue F., Faruch-Bilfeld M., Demon-dion X. et al. Ultrasonography of the brachial plexus, normal appearance and practical applications. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(3):259–75. DOI: 10.1016/j.diii.2014.01.020. PMID: 24603038.
 27. Laulan J., Fouquet B., Rodaix C. et al. Thoracic outlet syndrome: definition, aetiological factors, diagnosis, management and occupational impact. *J Occup Rehabil* 2011;21(3):366–73. DOI: 10.1007/s10926-010-9278-9. PMID: 21193950.

Вклад авторов

Д.С. Дружинин: разработка дизайна исследования, сбор клинических данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи;
 С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, окончательное утверждение текста рукописи;

Л.М. Борискина, Е.С. Дружинина: редактирование текста рукописи, поиск и обзор публикаций по теме статьи;

М.Л. Новиков: сбор клинических данных, поиск и обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Елисеева: сбор клинических данных, анализ данных.

Authors' contributions

D.S. Druzhinin: research design development, clinical data collection, data analysis and interpretation, writing the text of the manuscript;

S.S. Nikitin: development of research design, search and review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, final approval of the text of the manuscript;

L.M. Boriskina, E.S. Druzhinina: manuscript text editing, search and review of publications on the topic of an article;

M.L. Novikov: collection of clinical data, search and review of publications on the topic of the article;

A.A. Eliseeva: clinical data collection, data analysis.

ORCID авторов/ORCID authors

Д.С. Дружинин/D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Л.М. Борискина/L.M. Boriskina: <https://orcid.org/0000-0003-3232-1573>

Е.С. Дружинина/E.S. Druzhinina: <https://orcid.org/0000-0001-7853-0210>

А.А. Елисеева/A.A. Eliseeva: <https://orcid.org/0000-0001-8152-2668>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.10.2019. **Принята к публикации:** 06.04.2020.

Article submitted: 15.10.2019. **Accepted for publication:** 06.04.2020.

Анализ клинических проявлений и диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте

А.Н. Халмурзина¹, Т.М. Алексеева¹, С.В. Лобзин², Д.И. Руденко³, В.В. Крючкова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47;

³СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

Контакты: Альфия Наильевна Халмурзина alfiyahalmurzina@gmail.com

Введение. Миастения является одним из наиболее распространенных аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет. Однако, как показывают исследования, во всем мире в последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности и заболеваемости миастенией среди лиц старшей возрастной группы.

Цель исследования — оценить клинические проявления и особенности диагностики миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

Материалы и методы. В ретроспективное, неинтервенционное исследование были включены 315 пациентов старше 18 лет с достоверным (3 из 4 критериев) и несомненным (4 из 4 критериев) диагнозом «миастения», длительностью заболевания до 5 лет включительно, проходивших стационарное лечение в период с 2001 по 2017 г. Тяжесть клинических проявлений миастении оценивалась по шкале Myasthenia Gravis Foundation of America. Были учтены данные о симптомах дебюта, длительности периода от начала заболевания до верификации диагноза, проведенных исследованиях, наличии сопутствующих заболеваний и методах лечения.

Результаты. Наиболее распространенным симптомом миастении в группе пациентов с дебютом заболевания в возрасте от 60 лет и старше оказался птоз ($p < 0,001$). Кризовое течение и патология тимуса реже встречались у пациентов пожилого возраста ($p < 0,0001$). Концентрация антител к ацетилхолиновым рецепторам была сопоставима ($p = 0,05$) среди пациентов разных возрастных групп, а уровень антител к титину был повышен у пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте ($p = 0,0014$). Наличие бронхолегочной патологии отягощало течение миастении у лиц пожилого возраста ($p = 0,01$), тогда как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также нарушения углеводного обмена такого влияния не оказывали ($p > 0,005$). На этапе первичного осмотра в группе пожилых пациентов среди неверно установленных диагнозов превалировал инсульт или декомпенсация хронической ишемии мозга ($p = 0,0002$). При сопоставимой длительности и тяжести миастении в разных возрастных группах для терапии пожилых пациентов чаще использовалась трехкомпонентная схема с включением антихолинэстеразных, глюкокортикостероидных препаратов и азатиоприна ($p = 0,01$), суточная доза которого была ниже (100 мг) по сравнению с группами молодого и среднего возраста (150 мг) ($p = 0,03$).

Заключение. Диагностика миастении у пожилых пациентов представляет наибольшие трудности, и симптомы манифестации при первичном обращении зачастую расцениваются как проявление сосудистой патологии. Несмотря на наличие характерных для этой возрастной группы сопутствующих заболеваний, миастения не отличается тяжестью течения. Для достижения ремиссии и компенсации симптомов пациенты пожилого возраста не нуждаются в больших дозах симптоматических и патогенетических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: миастения, особенности, диагностика

Для цитирования: Халмурзина А.Н., Алексеева Т.М., Лобзин С.В. и др. Анализ клинических проявлений и особенностей диагностики миастении с дебютом в пожилом возрасте. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):53–63.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-53-63



Analysis of clinical manifestations and diagnosis of late-onset myasthenia gravis

A.N. Khalmurzina¹, T.M. Alekseeva¹, S.V. Lobzin², D.I. Rudenko³, V.V. Kryuchkova²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Ministry of Health of Russia;
2 Akkuratova St., Saint-Petersburg 197341, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevsky Prospect, Saint-Petersburg 195067, Russia;

³City diversified hospital №2; 5 Uchebny Lane, Saint-Petersburg 194354, Russia

Introduction. Myasthenia gravis is one of the most common autoimmune neuromuscular diseases, the peak incidence is in the age of 20–40 years. However, studies show that throughout the world in recent decades there has been an increase in the prevalence and incidence of myasthenia gravis among older people.

Purpose of the study — to evaluate the clinical manifestations and diagnostic features of myasthenia gravis in patients with an onset of diseases in the elderly.

Materials and methods. The retrospective, non-interventional study included 315 patients over 18 years old with a reliable (3 out of 4 criteria) and an undoubted (4 out of 4 criteria) diagnosis of myasthenia gravis, the duration of the disease for up to 5 years, undergoing inpatient treatment from 2001 to 2017 years. The severity of the clinical manifestations of myasthenia gravis was assessed using the Myasthenia Gravis Foundation of America scale. We were taken into account the information about the first symptoms, duration of the period from the onset of the disease to the verification of the diagnosis, results of the examinations, the presence of concomitant diseases and treatment methods.

Results. The most common symptom of myasthenia gravis in the group of patients with debut disease aged 60 years and older was ptosis ($p < 0.001$). The crises and pathology of the thymus were less common in elderly patients ($p < 0.0001$). The concentration of antibodies to acetylcholine receptors was the same ($p = 0.05$) among all patients. The level of antibodies to titin was increased in patients with late-onset ($p = 0.0014$). The presence of bronchopulmonary pathology made worse the course of myasthenia gravis in elderly people ($p = 0.01$), while cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as diabetes mellitus, did not occur ($p > 0.005$). At the first examination in the group of elderly patients among the incorrectly diagnoses prevailed: stroke or decompensation of chronic cerebral ischemia ($p = 0.0002$). With a comparable duration and severity of myasthenia gravis in different age groups, the combination of anticholinesterase drugs, glucocorticosteroids and azathioprine ($p = 0.01$) at a lower daily dose (100 mg) was more often used for the treatment of elderly patients compared with young and middle-aged groups (150 mg) ($p = 0.03$).

Conclusion. Diagnosis of myasthenia gravis in elderly patients presents the greatest difficulties, and symptoms of manifestation during initial treatment are often regarded as a manifestation of vascular pathology. Despite the presence of concomitant diseases characteristic of this age group, myasthenia gravis does not differ in the severity of the course. To achieve remission and compensation of symptoms, elderly patients do not need large doses of symptomatic and pathogenetic drugs.

Key words: myasthenia gravis, features, diagnosis

For citation: Khalmurzina A.N., Alekseeva T.M., Lobzin S.V. et al. Analysis of clinical manifestations and diagnosis of late-onset myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(1):53–63. (In Russ.).

Введение

Миастения — классическое аутоиммунное заболевание, еще до недавнего времени считавшееся характерным для лиц молодого возраста, все чаще манифестирует в старшей возрастной группе, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования из разных стран [1–3]. Так, средний возраст манифестации возрос с $35,8 \pm 2,2$ года в период с 1977 по 1989 г. до $60,0 \pm 1,5$ года в период с 2010 по 2015 г. [1]. Возрастные физиологические изменения и симптомы сопутствующих заболеваний у пожилых могут маскировать первичные проявления миастении, осложняя ее диагностику на ранних этапах [4]. С другой стороны, в случаях верифицированного диагноза миастении у пациентов пожилого возраста практикующие врачи сталкиваются с проблемой подбора медикаментозной терапии, так как пациенты старшей возрастной группы, как правило, имеют сопутствующую соматическую патологию, ограничивающую применение патогенетической терапии при миастении.

Цель исследования — оценить клинические проявления и особенности диагностики миастении у пациентов с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

Материалы и методы

В ретропроспективное, неинтервенционное исследование были включены 315 пациентов с миастенией в возрасте от 18 до 85 лет и длительностью заболевания до 5 лет включительно, проходивших стационарное лечение в 2 крупных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, из них 198 (63 %) женщин и 117 (37 %) мужчин. Женщины преобладали в соотношении 1,7 : 1.

У всех пациентов диагноз «миастения» был установлен на основании критериев, содержащихся в рекомендациях по диагностике и лечению миастении, утвержденных Всероссийским обществом неврологов [5]:

- клинических (определение мышечной силы с нагрузочными тестами, исследование бульбарной функции, оценка по Шкале оценки тяжести клинических проявлений миастении (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA) [6]);
- фармакологических (проведение пробы с подкожным введением 0,05 % раствора неостигмина в зависимости от массы тела: 1,5 мл при массе тела пациента 50–60 кг, 2,0 мл при 60–80 кг, 2,5 мл при 80–100 кг);
- иммунологических (исследование сыворотки крови для выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам и титину);
- электрофизиологических (электрофизиологическое исследование изменений вызванных электрических ответов мышц (М-ответов) при ее непрямо́й супрамаксимальной стимуляции различными частотами — декремент-тест).

У всех пациентов был установлен несомненный (4 из 4 критериев) или достоверный диагноз миастении (3 из 4 критериев) [5].

В исследуемую группу были включены пациенты с началом миастении в возрасте 60 лет и старше (51,4 %, $n = 162$), тогда как пациенты молодого (26,7 %, $n = 84$) и среднего возраста (21,9 %, $n = 69$) составили 2 группы сравнения. У 85,07 % ($n = 268$) была генерализованная форма миастении с тяжестью по шкале MGFA от II до IVA степени, у 14,09 % ($n = 47$) — глазная форма заболевания. Пациенты с текущим миастеническим

кризом в исследование не включались. Медикаментозная терапия осуществлялась согласно схеме поэтапного лечения, впервые в России предложенной Б.М. Гехтом, где 1-й этап — компенсирующая терапия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, препараты калия, спиринолактон, 4-аминопиридин); 2-й этап — тимэктомия и лечение глюкокортикостероидными препаратами; 3-й этап — иммуносупрессорная терапия (нестероидные иммуносупрессоры) [7].

Иммунологическое исследование с определением титра аутоантител, характерных для миастении, выполняли в лаборатории аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Иммунологические исследования сыворотки для выявления титра антител к ацетилхолиновым рецепторам были проведены методом иммуноферментного анализа (ИФА) (с референсными значениями $<0,45$ нмоль/л) у 147 пациентов, среди них 12 больных были серонегативными. Антитела к скелетной мускулатуре (титину) методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (с референсными значениями $<1:20$) исследовали у 119 пациентов, среди них 39 были серонегативными. Дважды серонегативными оказались 6 пациентов.

Для диагностики заболевания у всех пациентов тестировали нервно-мышечную передачу стандартной частотой 3 Гц на аппарате VikingNicolet EDX (Nicolet Biomedical, США) и Viking Select (Nicolet Biomedical, США). Исследование проводили на фоне отмены терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Использовали метод ритмической стимуляции нерва (декремент-тест). Регистрацию проводили поверхностными электродами с трапецевидной мышцы (добавочный нерв), носовой и круговой мышцы глаза (лицевой нерв), короткой мышцы, отводящей мизинец (локтевой нерв). Декремент-тест выполняли путем стимуляции супрамаксимальной интенсивностью частотой 3 Гц сериями по 4 (лицевой нерв) и по 10 (остальные нервы) импульсов. Проводили исходное исследование до и после нагрузки. Патологическим считали декремент-тест — 10 %, по сравнению с первым М-ответом серий.

Всем пациентам в исследуемой группе и группах сравнения проводили компьютерную (Siemens Somatom emotion 16 (Германия), Toshiba Aquilion 64 (Япония), Siemens Somatom Definition AS (Германия)) или магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки (Magnetom Espree (Siemens) 1,5 T (Германия), GE Signa Excite HD 1,5 T (США)) с целью выявления патологии вилочковой железы.

Сопутствующая патология была диагностирована профильными врачами-консультантами (кардиологами, эндокринологами, ревматологами, пульмонологами).

Сравнения 2 групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Сравнения 3 и более групп по коли-

чественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия согласия Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS.

Результаты

Анализ своевременной диагностики миастении. Информация о времени верификации миастении с момента ее манифестации, а также диагностике заболевания при первичном обращении, была доступна у 280 пациентов. Сроки установления диагноза были сопоставимы среди пациентов разных возрастов ($p = 0,06$) (табл. 1), однако пациентам старше 60 лет при первичном обращении чаще был установлен диагноз «инсульт» и «декомпенсация хронической ишемии мозга» (рис. 1). Так, у 186 из них миастения была установлена незамедлительно, тогда как у 94 дебют клинических симптомов был расценен как проявления иных заболеваний. В группе пациентов пожилого возраста наиболее распространенными ошибочными диагнозами при первичном обращении были: «инсульт» — у 31 пациента (20,8 %) и «хроническая ишемия мозга» — у 15 больных (10,1 %) ($p < 0,001$). (см. рис. 1). Пациентам в группе молодого возраста, статистически значимо чаще были установлены диагнозы из группы «другие», представленные в табл. 2.

Наряду с вышеописанными трудностями диагностики миастении прослеживаются положительные изменения, что заключается в тенденции более эффективной диагностики в последние 10 лет по сравнению с более ранним периодом. Число случаев постановки верного диагноза увеличилось с 57,38 % в период с 2001 по 2008 г. до 68,49 % в период с 2009 до 2017 г., число ошибочных диагнозов уменьшилось с 42,62 до 31,51 % в те же сроки соответственно (рис. 2).

Клинические особенности манифестации миастении.

В исследуемой группе пациентов пожилого возраста наиболее типичным симптомом дебюта был птоз ($p < 0,0001$). Этот же симптом наиболее часто был первым и у пациентов среднего возраста, тогда как в молодом возрасте начало миастении сопровождалось развитием слабости мимической мускулатуры, проксимальных отделов рук и ног (см. табл. 1).

Тяжесть течения и кризы. Тяжесть течения миастении была сопоставима среди разных возрастных групп. Общее число пациентов с наличием кризов в анамнезе составило 7 % (у 21 — криз смешанного генеза и у 1 — миастенический криз). Частота кризов в группе пожилых пациентов была невысока и составила 3,1 % ($n = 5$), тогда как в группах молодых и пациентов среднего возраста кризы осложняли течение заболевания чаще

Таблица 1. Основные исследуемые параметры среди возрастных групп

Table 1. The main studied parameters among age groups

Параметр Parameter	От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Симптомы дебюта Debut symptoms					
Птоз Ptosis	33 (39,3 %)	48 (69,6 %)	105 (64,8 %)	186	<0,0001
Диплопия Diplopia	36 (42,9 %)	31 (44,9 %)	69 (42,6 %)	136	0,95
Слабость рук/ног Weakness of arms/legs	38 (45,2 %)	14 (20,3 %)	42 (25,9 %)	94	0,001
Дизартрия Dysarthria	14 (16,7 %)	12 (17,4 %)	40 (24,7 %)	66	0,24
Дисфагия Dysphagia	13 (15,5 %)	12 (17,4 %)	39 (24,1 %)	64	0,22
Слабость жевательной мускулатуры Chewing muscle weakness	12 (14,3 %)	6 (8,7 %)	17 (10,5 %)	35	0,52
Слабость шеи Neck weakness	6 (7,1 %)	7 (10,1 %)	19 (11,7 %)	32	0,53
Дисфония Dysphonia	12 (14,3 %)	5 (7,2 %)	13 (8,0 %)	30	0,22
Изолированный бульбарный синдром Isolated bulbar syndrome	2 (2,4 %)	6 (8,7 %)	14 (8,6 %)	22	0,15
Одышка Dyspnea	5 (6,0 %)	4 (5,8 %)	12 (7,4 %)	21	0,87
Слабость мимической мускулатуры Weakness of mimic muscles	10 (11,9 %)	—	2 (1,2 %)	12	<0,0001
Тимус Thymus					
Нет патологии No pathology	22 (38,6 %)	50 (89,3 %)	144 (92,3 %)	216	<0,0001
Гиперплазия Hyperplasia	19 (33,3 %)	1 (1,8 %)	2 (1,3 %)	22	
Персистенция Persistence	12 (21,1 %)	2 (3,6 %)	2 (1,3 %)	16	
Тимома Thymoma	4 (7,0 %)	3 (5,4 %)	8 (5,1 %)	15	
Тимэктомия Thymectomy					
Тимэктомия Thymectomy	26 (31,0 %)	14 (20,3 %)	6 (3,7 %)	46	<0,0001
Тяжесть течения миастении по шкале MGFA The severity of myasthenia gravis (MGFA scale)					
I	14 (16,7 %)	14 (20,3 %)	17 (10,5 %)	45	0,07
IIA	34 (40,5 %)	21 (30,4 %)	48 (29,6 %)	103	
IIIB	6 (7,1 %)	14 (20,3 %)	26 (16,0 %)	46	
IIIA	10 (11,9 %)	10 (14,5 %)	25 (15,4 %)	45	
IIIV	16 (19,0 %)	7 (10,1 %)	41 (25,3 %)	64	
IIVA	4 (4,8 %)	3 (4,3 %)	5 (3,1 %)	12	

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Параметр Parameter		От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Частота встречаемости кризовых состояний The frequency of crisis						
Криз в анамнезе History of crisis		9 (10,7 %)	8 (11,6 %)	5 (3,1 %)	22	0,02
Сопутствующие заболевания Accompanying diseases						
Гипертоническая болезнь Hypertonic disease		8 (9,5 %)	43 (62,3 %)	144 (88,9 %)	195	<0,0001
Заболевания желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal diseases		42 (50,0 %)	41 (59,4 %)	78 (48,1 %)	161	0,28
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease		—	13 (18,8 %)	74 (45,7 %)	87	<0,0001
Иммуноопосредованные заболевания Immuno-mediated diseases		21 (25,0 %)	17 (24,6 %)	33 (20,4 %)	71	0,64
Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus		3 (3,6 %)	13 (18,8 %)	39 (24,1 %)	55	0,0003
Бронхо-легочные заболевания Broncho-pulmonary diseases		6 (7,1 %)	13 (18,8 %)	28 (17,3 %)	47	0,06
Острое нарушение мозгового кровообращения Stroke		—	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	15	0,014
Инфаркт миокарда Myocardial infarction		—	—	11 (6,8 %)	11	0,004
Лекарственные средства Medication						
Пиридостигмин Pyridostigmine	Частота назначения Frequency of appointment	75 (89,3 %)	65 (94,2 %)	155 (95,7 %)	295	0,15
	Медианы доз, мг Median doses, mg	180 [180; 240]	180 [180; 240]	180 [180; 240]		0,78
Неостигмин Neostigmine	Частота назначения Frequency of appointment	15 (17,9 %)	15 (21,7 %)	36 (22,2 %)	66	0,72
	Медианы доз, мг Median doses, mg	45 [30; 45]	30 [30; 52,5]	45 [30; 60]		0,64
ГКС в пересчете на преднизолон GCS in terms of prednisone	Частота назначения Frequency of appointment	50 (59,5 %)	38 (55,1 %)	105 (64,8 %)	193	0,35
	Медианы доз, мг Median doses, mg	50 [35; 60]	47,5 [25; 60]	40 [35; 60]		0,28
Азатиоприн Azathioprine	Частота назначения Frequency of appointment	16 (19,0 %)	20 (29,0 %)	61 (37,7 %)	97	0,01
	Медианы доз, мг Median doses, mg	150 [100; 150]	150 [150; 150]	100 [100; 150]		0,03

Продолжение табл. 1

Continuation of table 1

Параметр Parameter		От 18 до 44 лет (n = 84) Group from 18 to 44 years old (n = 84)	От 45 до 59 лет (n = 69) Group from 45 to 59 years old (n = 69)	От 60 лет и старше (n = 162) Group from 60 years and older (n = 162)	Всего (n = 315) Total (n = 315)	p
Циклофосфамид Cyclophosphamide	Частота назначения frequency	3 (3,6 %)	1 (1,4 %)	1 (0,6 %)	5	0,21
	Медианы доз, мг Median doses, mg	150 [125;175]	150 [150; 150]	100 [100; 100]		0,53
Метотрексат Methotrexate	Частота назначения Frequency of appointment	3 (3,6 %)	2 (2,9 %)	6 (3,7 %)	11	0,95
	Медианы доз, мг Median doses, mg	15 [8; 15]	15 [15; 15]	7,50 [7,5; 13,12]		0,39
Плазмаферез Plasmapheresis		14 (16,7 %)	19 (27,5 %)	41 (25,3 %)	74	0,21
Варианты медикаментозной терапии Combinations of drugs						
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы Acetylcholinesterase Inhibitors			31 (36,9 %)	24 (34,8 %)	44 (27,2 %)	0,04
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + глюкокортикостероиды Acetylcholinesterase Inhibitors + glucocorticosteroids			28 (33,3 %)	21 (30,4 %)	52 (32,1 %)	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + глюкокортико-стероиды + цитостатики Acetylcholinesterase Inhibitors + glucocorticosteroids+ cytostatics			20 (23,8 %)	16 (23,2 %)	51 (31,5 %)	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы + цитостатики Acetylcholinesterase Inhibitors + cytostatics			1 (1,2 %)	8 (11,6 %)	13 (8,0 %)	
Монотерапия глюкокортикостероидами/цитостатиками Monotherapy of glucocorticosteroids/cytostatics			4 (4,8 %)	—	2 (1,2 %)	
Иммунологические исследования (медианы с межквартильными размахами) Immunological studies (medians with interquartile ranges)						
		В возрасте от 18 до 44 лет, (n = 30) At the age from 18 to 44 years (n = 30)	В возрасте от 45 до 59 лет, (n = 27) At the age from 45 to 59 years (n = 27)	В возрасте от 60 лет и стар- ше (n = 90) At the age from 60 years and older (n = 90)	Всего (n = 147) Total number (n = 147)	
Антитела к ацетилхолиновым рецепторам (нмоль/л) Antibodies to acetylcholine receptors (nmol/L)		10,3 [3,2—14,52]	10,50 [4,76—12,96]	11,96 [9,36—15,44]	11,56 [6,29—15,32]	0,05
		В возрасте от 18 до 44 лет (n = 20) At the age from 18 to 44 years (n = 20)	В возрасте от 45 до 59 лет (n = 23) At the age from 45 to 59 years (n = 23)	В возрасте от 60 лет и стар- ше (n = 76) At the age from 60 years and older (n = 76)	Всего (n = 119) Total (n = 119)	
Антитела к титину (титр) Anti-titin antibodies (titer)		0 [0—1:40]	1:80 [0—1:120]	1:160 [0—1:320]	1:80 [0—1:240]	0,001

Окончание табл. 1

The end of table 1

Параметр Parameter	От 18 до 44 лет (<i>n</i> = 84) Group from 18 to 44 years old (<i>n</i> = 84)	От 45 до 59 лет (<i>n</i> = 69) Group from 45 to 59 years old (<i>n</i> = 69)	От 60 лет и старше (<i>n</i> = 162) Group from 60 years and older (<i>n</i> = 162)	Всего (<i>n</i> = 315) Total (<i>n</i> = 315)	<i>p</i>
Время установления диагноза от момента манифестации Duration of diagnosis verification					
	В возрасте от 18 до 44 лет (<i>n</i>=67) At the age from 18 to 44 years (<i>n</i> =67)	В возрасте от 45 до 59 лет (<i>n</i> = 65) At the age from 45 to 59 years (<i>n</i> = 65)	В возрасте от 60 лет и стар- ше (<i>n</i> = 148) At the age from 60 years and older (<i>n</i> = 148)	Всего (<i>n</i> = 280) Total (<i>n</i> = 280)	
До 3 мес Up to 3 months	24 (35,8 %)	27 (41,5 %)	71 (48 %)	122	0,06
До 6 мес Up to 6 months	9 (13,4 %)	12 (18,5 %)	28 (19 %)	49	
До 12 мес Up to 12 months	22 (32,8 %)	10 (15,4 %)	32 (21,6 %)	64	
Более 12 мес More than 12 months	12 (18 %)	16 (24,6 %)	17 (11,4 %)	45	

Примечание. MGFA – Шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении.

Note. MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America Scale.

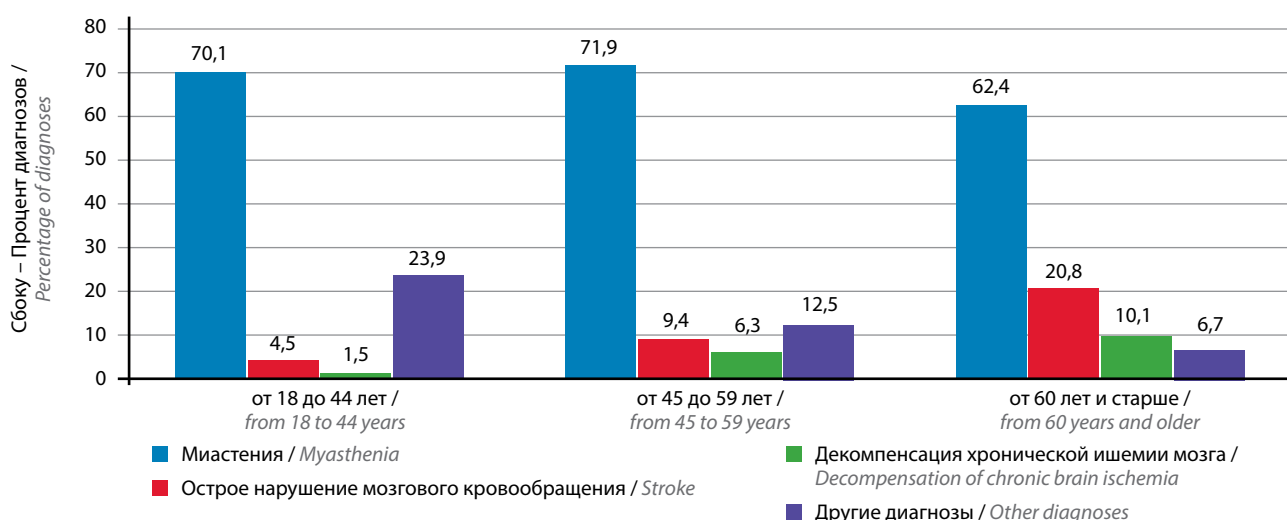
**Рис. 1.** Соотношение первично установленных диагнозов среди возрастных групп

Fig. 1. The ratio of primary diagnoses among age groups

(10,7 %, *n* = 9 и 11,6 %, *n* = 8 соответственно), *p* = 0,02 (см. табл. 1).

Иммунологические исследования. Антитела к ацетилхолиновым рецепторам исследовали у 147 пациентов, среди них 12 были серонегативными. Антитела к скелетной мускулатуре (титину) определяли у 119 пациентов, 39 из которых оказались серонегативными. Уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам был сопоставим в разных возрастных группах (*p* = 0,05), тогда как повышенный титр антител к титину (*p* = 0,0014)

был характерен для пациентов с дебютом миастении в пожилом возрасте (см. табл. 1). Ассоциации между тяжестью миастении по MGFA, наличием патологии вилочковой железы и титром антител к ацетилхолиновым рецепторам, а также титину выявлено не было (*p* > 0,05).

Патология вилочковой железы. При исследовании вилочковой железы у 53 наших пациентов (16,8 %) была выявлена патология тимуса, в том числе его гиперплазия, тимомы и персистенция вилочковой железы. До включения в исследование 46 обследуемым

Таблица 2. Перечень первично выставленных диагнозов среди всех возрастных групп

Table 2. List of primary diagnoses among all age groups

Диагноз Diagnosis	Число пациентов Number of patients	
	n	%
Миастения Myasthenia gravis	186	66,4
Инсульт Stroke	40	14,3
Декомпенсация хронической ишемии мозга Decompensation of chronic brain ischemia	20	7,1
Другие диагнозы Other diagnoses		
Офтальмологическая патология Ophthalmic pathology	6	2,1
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника Degenerative Spine Conditions	5	1,8
Оториноларингологическая патология Otorhinolaryngological pathology	5	1,8
Демиелинизирующее заболевание ЦНС CNS demyelinating disease	4	1,4
Соматоформное расстройство Somatoform disorder	4	1,4
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	3	1,1
Диабетическая полиневропатия Diabetic polyneuropathy	2	0,7
Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis	1	0,4
Дерматомиозит Dermatomyositis	1	0,4
Хронический полимиозит Chronic polymyositis	1	0,4
Идиопатическая краниальная невропатия Idiopathic cranial neuropathy	1	0,4
Миопатия Myopathy	1	0,4
Всего <i>Total</i>	280	100

пациентам (14,6 %) ранее была проведена тимэктомия. В группе с поздним дебютом миастении патология тимуса встречалась значительно реже, чем в группах молодого и среднего возраста ($p < 0,0001$), соответственно пожилые пациенты реже подвергались тимэктомии ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Сопутствующие заболевания. Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что ишемическая болезнь сердца ($p < 0,001$), инфаркт миокарда ($p = 0,004$), гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), сахарный диабет

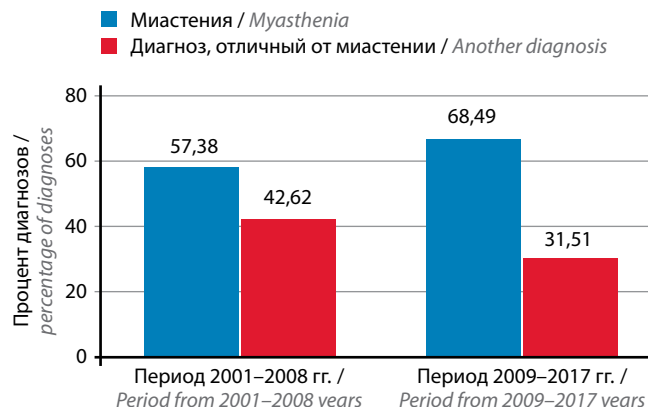


Рис. 2. Диагностика миастении в разные временные периоды

Fig. 2. Diagnosis of myasthenia gravis at different time periods

2-го типа ($p = 0,0003$), острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,014$) закономерно чаще встречались в группе пациентов пожилого возраста, тогда как заболевания желудочно-кишечного тракта ($p = 0,28$) и дыхательной системы ($p = 0,06$) одинаково часто были выявлены среди всех возрастных групп (см. табл. 1). Пациенты старшей возрастной группы, имеющие сопутствующие цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет, не отличались более тяжелым течением миастении по классификации MGFA ($p > 0,05$). Таким образом, возрастзависимая соматическая патология не влияла на тяжесть клинических проявлений миастении. Заболевания бронхолегочной системы, такие как бронхиальная астма (38,3 %, $n = 18$), хронический обструктивный бронхит (42,6 %, $n = 20$), пневмония, трахеобронхит (19,1 %, $n = 9$), отягощали течение миастении, и у пациентов с наличием данной патологии миастения чаще проявлялась преимущественным вовлечением орофарингеальной и/или дыхательной мускулатуры с умеренной скелетной мышечной слабостью (степень ППВ по шкале MGFA ($p = 0,01$)). Все это свидетельствует о негативном влиянии патологии дыхательной системы на тяжесть течения миастении.

Сопутствующая иммуноопосредованная патология была выявлена у 71 (22,5 %) пациента и с одинаковой частотой встречалась во всех возрастных группах ($p = 0,64$) (см. табл. 1). Перечень нозологических форм включал: аутоиммунный тиреоидит (56,3 %, $n = 34$), бронхиальную астму (25,4 %, $n = 18$), болезнь Грейвса (4,2 %, $n = 3$), аутоиммунную офтальмопатию (8,5 %, $n = 6$), ревматоидный артрит (5,6 %, $n = 4$), псориаз (4,2 %, $n = 3$), витилиго (1,4 %, $n = 1$), болезнь Крона (1,4 %, $n = 1$), неспецифический язвенный колит (1,4 %, $n = 1$). Однако на тяжесть течения миастении сопутствующая аутоиммунная патология не влияла ($p > 0,05$).

Особенности терапии. Мы проанализировали особенности медикаментозной терапии на этапе госпитализации пациентов с миастенией пожилого возраста и сравнили с терапией пациентов среднего и молодого возраста. Оценивали частоту назначения и средние

суточные дозы использованных антихолинэстеразных препаратов (пиридостигмин, неостигмин), глюкокортикоидных средств (при применении метилпреднизолона проводили пересчет дозы — 4 мг метилпреднизолона соответствовало 5 мг преднизолона), нестероидных иммуносупрессивных препаратов (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин А, циклофосфамид), необходимых для достижения регресса симптомов миастении как минимум на степень I по шкале MGFA (в пределах 1 класса) для генерализованной формы, а также для компенсации птоза и диплопии при глазной форме за период госпитализации (см. табл. 1). В статистическом анализе не были учтены единичные пациенты, которым проводилась терапия микофенолата мофетиллом ($n = 2$) и ритуксимабом ($n = 1$). Результаты исследования показали большую частоту назначения пациентам пожилого возраста азатиоприна (37,7 %) ($p = 0,01$) в средних среднесуточных дозах (100 мг/сут) по сравнению с группами пациентов молодого и среднего возраста ($p = 0,03$).

Был проведен анализ частоты использования различных сочетаний лекарственных препаратов (см. табл. 1). Установлено, что для лечения пациентов старшей возрастной группы чаще использовалась трехкомпонентная терапевтическая схема: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в сочетании с глюкокортикоидными и цитостатическими препаратами в 31,5 % ($n = 51$), по сравнению с пациентами молодого (23,8 %, $n = 20$) и среднего возраста (23,2 %, $n = 16$) ($p = 0,04$). Таким образом, при сопоставимой длительности и тяжести заболевания по шкале MGFA пациенты с дебютом миастении в возрасте 60 лет и старше в чаще нуждались в применении 3-й степени патогенетической терапии [6].

Эфферентная терапия (плазмаферез) было проведена 74 (23,5 %) больным с разной степенью тяжести миастении — от IА до IVА по MGFA, причем использовался этот метод с одинаковой частотой во всех возрастных группах. В большинстве случаев плазмаферез проводили при ухудшении течения заболевания, при развитии бульбарных нарушений у пациентов со средней тяжестью миастении — класс IIВ ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Внутривенное введение иммуноглобулинов в нашем исследовании не применяли.

Обсуждение

В последние годы диагностика миастении улучшилась, и в большинстве случаев верификация заболевания происходит при первичном обращении к врачу, по данным нашего исследования — в 66,4 %. По данным некоторых литературных источников, процент диагностики более низкий — лишь в 50 % [7]. Несмотря на существующее предубеждение о запоздалой диагностике миастении в пожилом возрасте [8], наши результаты свидетельствуют о сопоставимости сроков распознавания миастении во всех возрастных группах.

У большей части больных диагноз был установлен в течение 3 мес с момента манифестации первых симптомов, это согласуется с данными D. Grob и соавт. (2008), которые показали максимальные сроки проявления симптомов миастении через 6 мес с момента дебюта [9].

Возникновение зрительных и глазодвигательных нарушений сопровождает манифестацию миастении в большинстве наблюдений [9, 10]. Однако у пациентов пожилого возраста зачастую эти симптомы вызывают особые затруднения при первичной диагностике заболевания, так как нередко могут трактоваться в качестве симптомов сосудистой или офтальмологической патологии [4]. В исследовании R. H. P. de Meel и соавт. (2019) пациенты, имеющие окулярный, бульбарный и окуло-бульбарный фенотип в дебюте, были старше, чем пациенты с мышечной слабостью иной локализации [11]. В нашем исследовании для пациентов среднего и пожилого возраста был выделен единственный преобладающий симптом манифестации — птоз, тогда как бульбарные нарушения с одинаковой частотой встречались среди всех возрастных групп.

По литературным данным нет единой оценки и взаимосвязи возраста манифестации миастении с тяжестью ее клинических проявлений. В нашем исследовании пациенты старшей возрастной группы не отличались более тяжелым течением, как и в исследованиях S. A. Zivkovic и соавт. (2012), M. A. Hellmann и соавт. (2013), J. B. Andersen и соавт. (2016) [12–14].

Большая часть доступных публикаций, посвященных теме сопутствующих заболеваний при миастении, представляют собой описание отдельных клинических случаев. Исключением является патология щитовидной железы, в отношении которой были проведены многочисленные исследования, отмечающие заболевания щитовидной железы, как самые распространенные среди популяции пациентов с миастенией [15], к такому же заключению привел и наш анализ. Сопутствующие иммуноопосредованные заболевания с одинаковой частотой встречались среди всех возрастных групп и не влияли на тяжесть миастении.

Особый интерес в свете полиморбидности у пожилых пациентов представляют заболевания сердечно-сосудистой системы. В ряде опубликованных клинических наблюдений, обобщенных в систематическом обзоре P. Shivamurthy и соавт. (2014), сообщается о связи выявленных антител к поперечно-полосатой мускулатуре и заболеваниях сердца, кроме того, недооценке таких симптомов, как одышка, общая слабость и снижение толерантности к физической нагрузке [16]. У пациентов нашего исследования заболевания сердечно-сосудистой системы чаще встречались в группе пожилого возраста и не влияли на тяжесть клинических проявлений миастении.

Опубликованные работы, посвященные сочетанию миастении гравис с заболеваниями респираторной

системы, также в своем большинстве являются описаниями отдельных клинических случаев. На основании полученных нами данных, бронхолегочные заболевания у пациентов с миастенией отягощают ее течение, однако для выяснения конкретных механизмов этой взаимосвязи требуется проведение дополнительных исследований с проспективным дизайном.

Тактические подходы к вопросу медикаментозной терапии больных миастенией пожилого возраста остаются актуальной проблемой. Затруднения в выборе лекарственных средств начинаются с вопроса о назначении симптоматической терапии. Развитию побочных эффектов в виде диспепсических расстройств, учащенного мочеиспускания, тремора рук, брадикардии, увеличенного слюноотделения более подвержены пациенты пожилого возраста (старше 60 лет). Кроме того, больные старшей возрастной группы склонны к самостоятельному бесконтрольному увеличению дозы ингибиторов ацетилхолинэстеразы с целью купирования симптомов, что может привести к развитию коронарного вазоспазма или холинергического криза [17]. В нашем исследовании дозы антихолинэстеразных препаратов были сопоставимы среди всех возрастных групп, в отличие от данных исследования J. B. Andersen и соавт. (2014), в котором суточная доза пиридостигмина в группе молодых пациентов была ниже [18].

Неопределенность в отношении времени начала назначения глюкокортикостероидов, их доз и схемы применения в целом обусловлена вариабельностью клинических проявлений миастении, наличием или отсутствием патологии вилочковой железы, индивидуальной переносимостью, потенциальными побочными эффектами. Особую сложность в аспекте нежелательных явлений составляет группа больных с поздним дебютом. Такие эффекты, как повышение артериального и внутриглазного давления, гипергликемия, гиперкоагуляция, снижение минеральной плотности костной ткани, значительно ограничивают применение глюкокортикостероидов у пожилых пациентов с миастенией, потому как в этой возрастной группе пациенты уже имеют ряд соматических заболеваний. Кроме того, по данным T. Imai и соавт. (2014), ни повышение дозы, ни увеличение продолжительности приема глюкокортикостероидов не обеспечивают благоприятное течение миастении [19]. По данным J. B. Andersen и соавт. (2016), 87 % пациентов старше 50 лет нуждаются

в назначении иммуносупрессивных препаратов в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами [14]. Того же мнения придерживаются и японские исследователи [20], которые пришли к выводу о необходимости более агрессивной иммуносупрессивной терапии у пациентов с поздним началом миастении. В отличие от данных исследования J. B. Andersen и соавт. (2014), продемонстрировавших более высокие дозы преднизолона в группе больных старше 50 лет [18], наши результаты показали сопоставимые суточные дозы и частоту приема преднизолона в разных возрастных группах пациентов с миастенией. Что касается цитостатических препаратов, то наше исследование показало достоверно большую частоту назначения азатиоприна среди больных старшей возрастной группы, при этом суточная доза препарата была ниже.

Заключение

Симптомы дебюта миастении у пожилых не отличаются своей специфичностью. Как и у лиц среднего возраста, у пожилых пациентов заболевание чаще всего манифестирует с развития птоза. В целом диагностика миастении у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 60 лет и старше представляет наибольшие трудности, и симптомы манифестации при первичном обращении зачастую расцениваются как проявление сосудистой патологии. Однако сроки верификации миастении при позднем дебюте сопоставимы со сроками диагностики заболевания в молодом и среднем возрасте. На протяжении последнего десятилетия распознавание миастении при первичном обращении пациентов к врачу улучшилось, что свидетельствует о большей осведомленности врачей как амбулаторного звена, так и стационаров об этом заболевании. Миастения с дебютом в пожилом возрасте, несмотря на наличие характерных для этой возрастной группы сопутствующих заболеваний, не отличается тяжестью течения. Для достижения ремиссии и компенсации миастенических симптомов пациенты пожилого возраста не нуждаются в больших дозах симптоматических и патогенетических лекарственных препаратов, чем пациенты молодого и среднего возраста, хотя к применению глюкокортикостероидов в сочетании с цитостатиками для старшей возрастной категории пациентов практикующие врачи обращаются значительно чаще.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martinka I., Fulova M., Spalekova M., Spalek P. Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015. *Neuroepidemiology* 2018;50(3–4):153–9. DOI: 10.1159/000487886. PMID: 29558746.
2. Maddison P., Ambrose P.A., Sadalage G., Vincent A. A prospective study of the incidence of myasthenia gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology* 2019;53(1–2):93–9. DOI: 10.1159/000500268. PMID: 31067543.
3. Lee H.S., Lee H.S., Shin H.Y. et al. The epidemiology of myasthenia gravis in Korea. *Yonsei Med J* 2016;57(2):419–25. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.419. PMID: 26847295.

4. Aarli J.A. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:238–43. DOI: 10.1196/annals.1405.040. PMID: 18567874.
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Президиум Всероссийского Общества Неврологов. Москва, 2013. 29 с. [Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Presidium of the All-Russian Society of Neurologists. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)].
6. A. Jaretzki 3rd, R.J. Barohn, R.M. Ernstoff et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1):16–23. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16. PMID: 10891897.
7. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с. [Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Meditsina, 1996. 221 p. (In Russ.)].
8. Романова Т.В. Особенности иммуносупрессивной терапии миастении у пациентов старшего возраста. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Под ред. Г.П. Котельникова, С.В. Булгаковой. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017:388–96. [Romanova T.V. Feature of immunosuppressive therapy of myasthenia gravis in senior age patients. Edited by G.P. Kotelnikov, S.V. Bulgakova. Samara: Samara State Medical University, 2017:388–96. (In Russ.)].
9. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141–9. DOI: 10.1002/mus.20950. PMID: 18059039.
10. Романова Т.В. Миастения с поздним началом заболевания. Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии: сборник научных трудов. Под ред. Г.П. Котельникова, Н.О. Захарова. Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2015:314–19. [Romanova T.V. Late-onset myasthenia gravis. Clinical and fundamental aspects gerontology: collection of scientific papers. Edited by G.P. Kotelnikov, N.O. Zakharova. Samara: Samara State Medical University, 2015:314–19. (In Russ.)].
11. De Meel R.H.P., Tannemaat M.R., Verschuur J.J.G.M. Heterogeneity and shifts in distribution of muscle weakness in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2019;29(9):664–70. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.07.006. PMID: 31488385.
12. Zivkovic S.A., Clemens P.R., Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Journal of neurology* 2012;259(10):2167–71. DOI: 10.1007/s00415-012-6478-6. PMID: 22476514.
13. Hellmann M.A., Mosberg-Galili R., Steiner I. Myasthenia gravis in the elderly. *J Neurol Sci* 2013;325(1–2):1–5. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.028. PMID: 23218585.
14. Andersen J. B., Gilhus N.E., Sanders D.B. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2016;54(6):1041–9. DOI: 10.1002/mus.25205. PMID: 27251303.
15. Song R.H., Yao Q.M., Wang B. et al. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews* 2019;18(10):102368. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102368. PMID: 31404702.
16. Shivamurthy P., Parker M.W. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: a systematic review. *International journal of cardiology. Metabolic and endocrine* 2014;5:3–6. DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.08.003.
17. Лапшина О.В., Седышев Д.В., Беляков К.М. и др. Особенности течения миастенического криза при позднем дебюте заболевания. Современные проблемы науки и образования 2017;4. [Lapshina O.V., Sedyshev D.V., Belyakov K.M. et al. Peculiarities of myasthenic crisis in the late onset of the disease. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education 2017;4. (In Russ.)].
18. Andersen J.B., Owe J.F., Engeland A., Gilhus N.E. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21(7):948–55. DOI: 10.1111/ene.12439. PMID: 24712740.
19. Imai T., Suzuki S., Tsuda E. et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 2015;51(5):692–6. DOI: 10.1002/mus.24438. PMID: 25155615.
20. Sakai W., Matsui N., Ishida M. et al. Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly. *E Neurological Sci* 2016;2:17–20. DOI: 10.1016/j.ensci.2016.02.004. PMID: 29473057.

Вклад авторов

А.Н. Халмурзина: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Алексеева Т.М.: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;
С.В. Лобзин, Д.И. Руденко: участие в сборе данных для анализа, участие в анализе данных;
В.В. Крючкова: участие в сборе данных для анализа, участие в обзоре публикаций по теме статьи, участие в анализе данных.

Authors' contribution

A.N. Khalmurzina: obtaining data for analysis, analysis of the received data (including statistical), review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
T.M. Alekseeva: scientific management of the research, development of research design, management of the analysis of the obtained data, editing the text of the manuscript;
S.V. Lobzin, D.I. Rudenko: participation in the collection of data for analysis, participation in the analysis of data;
V.V. Kryuchkova: participation in the collection of data for analysis, participation in a review of publications on the topic of an article, participation in data analysis.

ORCID авторов/ORCID authors

А.Н. Халмурзина/A.N. Khalmurzina: <https://orcid.org/0000-0003-3831-5238>
Т.М. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>
Д.И. Руденко/D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>
В.В. Крючкова/V.V. Kryuchkova: <https://orcid.org/0000-0002-9642-0899>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was done without sponsorship.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.11.2019. Принята к публикации: 21.04.2020.

Article submitted: 07.11.2019. Accepted for publication: 21.04.2020.

Диагностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления после инсульта

М.А. Назарова^{1,2}, П.А. Новиков¹, В.В. Никулин^{1,3}, Г.Е. Иванова²

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, Кривоколенный переулок, 3;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Минздрава России; Россия, 117342 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Департамент неврологии, Институт Макса Планка по изучению когнитивных и мозговых процессов; Германия, 04103 Лейпциг, Штефанштрассе, 1а

Контакты: Мария Александровна Назарова chantante@gmail.com

Транскраниальная магнитная стимуляция — метод фокальной неинвазивной стимуляции мозга, характеризующийся высоким пространственным и временным разрешением. До настоящего времени в рутинной клинической практике диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция использовалась в первую очередь для оценки вовлеченности центральных мотонейронов и измерения скорости проведения по различным участкам нервной системы. Однако в последние 10 лет возможный спектр диагностического применения этого метода существенно расширился. Многие подходы транскраниальной магнитной стимуляции переходят из научных лабораторий в клиническую практику благодаря повышению доступности оборудования, в особенности транскраниальной магнитной стимуляции с навигацией по данным магнитно-резонансной томографии и комбинации транскраниальной магнитной стимуляции с электроэнцефалографией, а также благодаря повышению информированности специалистов. Диагностический потенциал транскраниальной магнитной стимуляции в отношении двигательных нарушений после инсульта можно условно разделить на 4 направления: 1) оценка сохранности вертикальных трактов, в первую очередь кортико-спинального тракта из конкретной зоны коры; 2) оценка баланса возбуждения—торможения в коре; 3) оценка функциональной и эффективной связности между доступными для транскраниальной магнитной стимуляции регионами мозга (прежде всего конвексительные зоны коры и мозжечок); 4) картирование двигательных областей коры для оценки пластических перестроек. В настоящей статье рассмотрены эти 4 направления, включая как существующие, так и разрабатываемые диагностические подходы транскраниальной магнитной стимуляции для исследования патофизиологии двигательной системы в целом и для предсказания двигательного восстановления после инсульта в частности.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, инсульт, двигательное восстановление, прогноз двигательного восстановления

Для цитирования: Назарова М.А., Новиков П.А., Никулин В.В., Иванова Г.Е. Прогностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления пациентов, перенесших инсульт. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):64–74.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-64-74



Diagnostic capabilities of transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after a stroke

М.А. Назарова^{1,2}, П.А. Новиков¹, В.В. Никулин^{1,3}, Г.Е. Иванова²

¹Centre for Cognition and Decision making, Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University Higher School of Economics; 3 Krivokolenniy sidewalk, Moscow 101000, Russia;

²Federal centre for brain and neurotechnology of the Ministry of Health of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117342, Russia;

³Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; 1a Stefanstrasse, Leipzig 04103, Germany

Transcranial magnetic stimulation is a method of focal non-invasive brain stimulation, characterized by high spatial and temporal resolution. To date, diagnostic transcranial magnetic stimulation has been used in clinical practice primarily to assess an involvement of the upper motor neurons and to measure the velocity of the neuronal impulse propagation. However, in the last 10 years, a possible range of transcranial magnetic stimulation diagnostic applications has significantly expanded. Many transcranial magnetic stimulation approaches are coming from scientific laboratories to clinical practice due to an increased availability of transcranial magnetic stimulation equipment, in particular, magnetic resonance imaging navigation for transcranial magnetic stimulation and a combination of the transcranial magnetic stimulation with electroencephalography and also due to an increased awareness of the clinicians.

The diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation in relation to motor recovery after a stroke can be classified into 4 directions: 1) assessment of the vertical tracts integrity (primarily, the cortico-spinal tract); 2) an assessment of the cortical excitation-inhibition balance; 3) probing of the functional and effective connectivity among brain regions (primarily, cortical convexity and cerebellum); 4) motor mapping to evaluate cortical reorganization.

In this article we will present these 4 directions of the transcranial magnetic stimulation application to study motor system pathophysiology and to predict motor outcome in stroke, including both existing and developing approaches.

Key words: transcranial magnetic stimulation, stroke, motor rehabilitation, motor recovery prognosis

For citation: Nazarova M.A., Novikov P.A., Nikulin V.V., Ivanova G.E. Diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation for motor recovery after stroke. *Neuromuscular Diseases = Nervno-myshechnye bolezni* 2020;10(1):64–74. (In Russ.).

Введение

Использование неинвазивной стимуляции мозга для целей двигательного восстановления после инсульта является в настоящее время активно обсуждаемой темой. Для целей лечебной нейромодуляции наиболее широко применяются два метода: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током (близко к термину «микрополяризация», *transcranial direct current stimulation*, tDCS). Метод ТМС является также одним из перспективных подходов для оценки состояния двигательной системы после инсульта. В настоящей статье рассмотрены существующие и разрабатываемые диагностические ТМС-подходы для изучения патофизиологии двигательной системы и для предсказания двигательного восстановления после инсульта.

Инсульт является крайне неоднородной патологией, что существенно осложняет прогнозирование результатов терапии и подбор индивидуальных программ реабилитации. Биомаркеры, используемые для оценки состояния нервной системы после инсульта, можно условно разделить на прогностические и селективные. В ряде случаев один и тот же маркер может быть использован и как прогностический, и как селективный [1]:

- **предикторы восстановления** (или **прогностические биомаркеры**) направлены на определение максимально возможного уровня восстановления отдельной функции. Например, одна из наиболее широко обсуждаемых сейчас закономерностей — так называемое правило пропорционального восстановления, состоит в том, что клиническая тяжесть нарушений по шкале Фугл–Майер в верхней конечности в остром периоде позволяет предсказать степень восстановления через 3 мес у большинства постинсультных пациентов [2];
- **селективные биомаркеры** позволяют выбрать наиболее оптимальный для конкретного пациента вариант реабилитационных подходов, а в случае проведения клинических испытаний эффективно отобрать пациентов в группы сравнения. Например, оценка двигательного дефицита, используемая для определения возможности включения пациента в группу

для применения терапии с ограничением движения [3] или оценка межполушарных взаимодействий для принятия решения о варианте лечебной неинвазивной стимуляции мозга [1, 4].

Транскраниальная магнитная стимуляция — метод фокальной неинвазивной стимуляции мозга, характеризующийся высоким пространственным (точность попадания максимума индуцированного ТМС электрического поля составляет несколько миллиметров [5], а по данным одного из исследований на обезьянах, некоторые эффекты ТМС имеют фокальность менее 2 мм в диаметре [6]) и временным разрешением (длительность стимула <1 мс, минимальное время между стимулами 0,5–1 мс) [7]. В связи с этим ТМС является уникальным методом для исследования нервной системы. До настоящего времени в рутинной клинической практике диагностическая ТМС использовалась в первую очередь для оценки вовлеченности центрального мотонейрона и измерения скорости проведения по различным участкам нервной системы [8]. Однако в последние 10 лет возможный спектр ее клинического применения существенно расширился. Многие ТМС-подходы начинают переходить из научных лабораторий в клиническую практику благодаря повышению доступности ТМС-оборудования (в особенности ТМС с навигацией при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ТМС, совместимой с электроэнцефалографией (ЭЭГ) (ЭЭГ-ТМС)) и улучшению информированности специалистов. В последние несколько лет стала осознаваться важность изучения вариативности ответов на ТМС от стимула к стимулу как отдельного клинически значимого параметра состояния нервной системы [9, 10]. Новое направление, в том числе в области диагностической ТМС, и исследование физиологических источников такой вариативности возможно с использованием состояние-зависимой стимуляции, в первую очередь ЭЭГ-ТМС и ТМС, совместимая с электромиографией (ЭМГ) (ЭМГ-ТМС). В центре нейроэкономики и когнитивных исследований в Национальном исследовательском университете «Высшая школа экономики» разрабатывается собственная система адаптивной нейронавигации для стимуляции на основе текущей биологической



Диагностический потенциал транскраниальной магнитной стимуляции. ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; КСТ – кортико-спинальный тракт

Diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation. TMS – transcranial magnetic stimulation; CST – cortico-spinal tract

активности человека (помимо ЭЭГ и ЭМГ использующая также данные полиграфа) [11].

Диагностический потенциал ТМС в отношении двигательных нарушений после инсульта можно условно разделить на 4 направления:

- 1) оценка сохранности вертикальных трактов, в первую очередь кортико-спинального тракта (КСТ) из конкретной зоны коры;
- 2) оценка баланса возбуждения–торможения в коре;
- 3) оценка функциональной и эффективной связности между доступными для ТМС регионами мозга (прежде всего конвекситальные зоны коры и мозжечок);
- 4) картирование двигательных областей коры для оценки пластических перестроек (см. рисунок).

Далее каждое из этих 4 направлений будет рассмотрено подробнее.

ТМС-оценка функциональной сохранности кортико-спинального тракта

В настоящее время наличие вызванного моторного ответа (ВМО) в мышцах руки при ТМС одиночными

стимулами – это единственный ТМС-подход для прогнозирования двигательного восстановления руки после инсульта, который может быть рекомендован для широкого использования. Данный подход был предложен в статье-консенсусе, опубликованной по результатам обсуждения на «круглом столе» по нейрореабилитации в 2017 г. [12]. Предположительно, наличие ВМО позволяет определить пациентов, динамика состояния которых будет соответствовать правилу пропорционального восстановления [2]. Данный подход активно исследуется уже более 10 лет и к настоящему моменту вошел в алгоритм для прогнозирования восстановления руки в первые 7 дней – Predicting Recovery Potential (PREP) и его новой версии – PREP2 [13] после первого этапа клинической оценки (по шкале SAFE, SA – shoulder abduction – отведение плеча (0–5 баллов), FE – fingers extension – разгибание пальцев (0–5 баллов), максимальная суммарная оценка – 10 баллов). В случае низких показателей (<5 баллов по шкале SAFE) рекомендована оценка ВМО в мышцах или мышце паретичной конечности для прогнозирования двигательного восстановления руки через 3 мес (по шкале Фугл–Майер для верхней конечности).

Результаты ряда исследований указывают на важность использования показателя наличия ВМО и в более отдаленные сроки после инсульта для определения группы наиболее тяжелых пациентов [14], а также для выделения категории больных, у которых с большей вероятностью можно ожидать эффект физической терапии [15, 16]. В настоящее время изучается вопрос ложно-негативных вариантов показателя наличия ВМО, т. е. возможность восстановления двигательных функций руки у пациентов без ВМО с мышц паретичной руки [17].

Необходимо отметить, что метод определения ВМО до сих пор не унифицирован. В ранних работах рассматривалась только 1 мышца: лучевой разгибатель запястья [15, 18]. В более поздней версии – протоколе PREP2 от 2017 г. [13] для исследования были предложены уже 2 мышцы – 1-я межкостная мышца и лучевой разгибатель запястья, а наличие ВМО определялось как возможность вызвать ВМО по крайней мере в одной из них [13]. В других исследованиях использовалась только одна мышца, при этом выбор мышцы между исследованиями варьировался [19–21]. Опубликованы результаты работы, в которой наличие ВМО в проксимальной мышце (двуглавой мышце плеча) и дистальной мышце (1-я межкостная мышца кисти) обладало разной прогностической способностью в отношении восстановления кисти и предплечья [22]. Есть данные о наличии ВМО только в одной из нескольких исследованных мышц кисти у пациентов с умеренным восстановлением двигательной функции руки [14, 23]. Это указывает на то, что целесообразно проводить оценку ВМО с нескольких мышц руки для уменьшения шансов получения ложно-отрицательных результатов.

Также имеются предположения относительно значимости наличия ВМО для прогноза двигательного восстановления в ноге [12]. Однако этот подход требует дальнейшего изучения и является более трудным для реализации в связи со сложностью нахождения ВМО в мышцах ноги у некоторых здоровых людей [24].

ТМС-оценка баланса возбуждения–торможения в коре

Транскраниальная магнитная стимуляция — уникальный метод в плане возможности оценки локальных процессов торможения и возбуждения, связанных с конкретными нейромедиаторными системами [25]. Важность баланса процессов торможения–возбуждения в двигательных областях коры обоих полушарий после инсульта обсуждается уже на протяжении нескольких десятилетий [1, 26]. В последние 15 лет наиболее популярной являлась парадигма межполушарной конкуренции, в которой пораженное полушарие рассматривается как «вдвойне пораженное» (от англ. — *double-disabled*) в связи с усилением тормозных воздействий со стороны расторможенного непораженного полушария. В результате большая часть подходов неинвазивной стимуляции мозга после инсульта до настоящего времени направлена на восстановление баланса между полушариями, и этот подход даже получил уровень А в последних рекомендациях по ритмической ТМС [27]. Однако в настоящее время абсолютность данной парадигмы подвергается сомнению [1, 28], в том числе в связи с неудачей большого многоцентрового триала, опубликованного в 2018 г. [29]. Как один из подходов для отбора пациентов на проведение торможения непораженного полушария как раз предлагается ТМС-исследование баланса торможения — возбуждения в нем [4].

ТМС одиночными стимулами для оценки баланса возбуждения–торможения в коре

Одной из самых простых и воспроизводимых ТМС-метрик для оценки возбудимости двигательной коры является моторный порог покоя, т. е. минимальная интенсивность стимуляции для появления ВМО с исследуемой мышцей при стимуляции контралатеральной двигательной коры [30]. Считается, что ТМС активирует кортико-спинальные пирамидные клетки коры в большей степени транс-синаптически [31], поэтому моторный порог покоя в первую очередь является мерой эффективности кортико-кортикальных синапсов. Имеющиеся данные относительно роли моторного порога покоя после инсульта противоречивы. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что низкие значения моторных порогов покоя с пораженной стороны у больных в подостром и хроническом периоде инсульта соответствуют благоприятному восстановлению [32]. В то же время результаты ряда других работ демонстрируют неоднозначность этого показателя [32]. В метаанализе от 2018 г., включающем

508 пациентов после инсульта, статистически значимой связи моторного порога покоя в каком-либо из полушарий со степенью восстановления показано не было, но авторы сделали выводы о перспективности моторного порога покоя как биомаркера после инсульта [32]. Недавно этой же группой авторов была опубликована статья, в которой указывалось, что структурная сохранность КСТ может быть ассоциирована с соотношением моторного порога покоя между полушариями, хотя мы полагаем, что этот показатель должен рассматриваться с осторожностью в связи с включением в работу пациентов с отсутствием ВМО, у которых для моторного порога покоя было получено значение 110 %.

Для еще одного феномена, доступного исследованию с помощью ТМС одиночными стимулами, — контралатерального периода молчания (периода снижения ЭМГ-активности после ТМС-пульса), связанного, по-видимому, с работой ГАМКергической системы (ГАМК-В) [33], не показано изменений при инсульте. В отличие, например, от болезни Паркинсона при которой степень увеличения контралатерального периода молчания считается одним из прогностических маркеров [33].

Феномены парной ТМС для оценки баланса возбуждения–торможения в коре

Более глубокое изучение процессов торможения–возбуждения в коре возможно с использованием подходов парной ТМС. Суть парной ТМС двигательной коры заключается в том, что последовательно подаются 2 магнитных стимула: сначала на какую-либо область нервной системы подается кондиционирующий стимул, а после него — тестирующий стимул на моторную кору. Изменение корковой возбудимости оценивается по изменению амплитуды ВМО на парную стимуляцию по сравнению с амплитудой ВМО на изолированный тестирующий стимул. Существует множество протоколов парной ТМС в зависимости от следующих параметров:

- 1) места нанесения кондиционирующего стимула (та же область коры, что и тестирующий стимул, другой регион мозга, периферический отдел нервной системы);
- 2) временного интервала между кондиционирующим и тестирующим стимулами;
- 3) интенсивности каждого из стимулов.

Здесь мы рассмотрим протоколы, когда тестирующий и кондиционирующий стимулы подаются в одну и ту же область двигательной коры.

Одним из наиболее изученных после инсульта является феномен внутриполушарного торможения при парной ТМС с короткими межстимульными интервалами (англ. *short-interval intracortical inhibition, SICI*), который можно наблюдать при использовании подпорогового кондиционирующего и надпорогового тестирующего стимула и межимпульсного интервала от 1 до 5 мс. SICI-эффект, по-видимому,

опосредуется ГАМК-А-нейромедиаторной системой [33] и не связан с воздействием на NMDA-рецепторы и ГАМК-В. Для феномена SICI достаточно четко продемонстрировано корковое происхождение и даже соматотопика: при одновременном сокращении одной мышцы (или при вибрационном воздействии только на одну мышцу) и расслаблении других мышц SICI изменяется в них разнонаправленно [34].

По данным метаанализа от 2017 г. выраженность тормозных процессов (степени SICI) в остром и подостром периодах после инсульта в пораженном полушарии ниже, чем в интактном полушарии (что, естественно, было показано только на больных с умеренными и легкими двигательными нарушениями, с наличием ВМО с мышц пораженной руки). В то же время подобная разница исчезает в хроническом периоде [35]. Имеются данные, что в хроническом периоде инсульта растормаживание (отсутствие SICI) в непораженном полушарии наблюдается у некоторых больных с хорошим и умеренным восстановлением, но не у пациентов с плохим исходом двигательного восстановления в руке [14].

В дополнение к оценке в состоянии покоя возможно измерение феномена SICI на фоне движения (так называемый SICI, связанный с движением) [36, 37]. У пациентов в хроническом периоде инсульта наблюдалось уменьшение связанного с движением SICI в пораженном полушарии, что коррелировало с лучшей степенью двигательного восстановления [38]. В лонгитюдном исследовании SICI в состоянии покоя в пораженном полушарии не влияло на прогноз функционального исхода через один год, в то время как снижение SICI, связанного с движением, в остром периоде ассоциировалось с лучшей степенью восстановления через год [39]. В настоящее время обсуждается возможность использования феномена SICI в непораженном полушарии в качестве селективного биомаркера для выбора нейрореабилитационных подходов, в первую очередь подходов терапевтической неинвазивной стимуляции мозга, направленной на восстановление межполушарного баланса в противовес универсальному подходу торможения непораженного полушария [37].

Комбинация ЭЭГ-ТМС

Еще один перспективный ТМС-подход для оценки баланса торможения—возбуждения после инсульта — комбинация ЭЭГ-ТМС. Важность ЭЭГ-ТМС подхода заключается в том, что появляется возможность изучать различные области коры, не имеющие моторного выхода [40]. Описаны характеристики некоторых ЭЭГ-ТМС-маркеров, связанных с процессами тормозной передачи и возбудимостью коры [41, 42]. Возможная роль этих показателей для прогноза и понимания процессов двигательного восстановления после инсульта только начинает исследоваться. Например, для наиболее хорошо охарактеризованного тормозного компонента

ТМС-вызванных потенциалов — N100 [40, 43] было показано, что его наличие со стороны пораженного полушария даже в случае отсутствия ВМО может говорить о лучшем прогнозе двигательного восстановления [44]. В недавно опубликованном лонгитюдном исследовании у пациентов после инсульта наблюдалось снижение амплитуды всех компонентов ТМС-вызванных потенциалов, а также снижение вызванной осцилляторной активности в альфа-, бета- и дельта-диапазонах [45]. При этом увеличение мощности в альфа-диапазоне ассоциировалась с клиническим улучшением.

ТМС-оценка функциональной и эффективной связности между областями коры

По сути любое ТМС-исследование — это исследование связности нервной системы. Так, оценка внутрикорковых процессов торможения—возбуждения с помощью парной ТМС — это исследование эффективной связности на микроуровне между разными группами интернейронов и пирамидными клетками коры [46], в то время как оценка наличия и параметров ВМО — это исследование связности нейронов двигательной коры, альфа-мотонейронов спинного мозга и мышцы. В данном разделе будут рассмотрены ТМС подходы для оценки эффективной связности между разнесенными друг от друга отделами головного мозга (включая конвекситальные области коры больших полушарий и мозжечок), важные с точки зрения изучения процессов реорганизации мозга после инсульта и перспективных для разработки нейрофизиологических биомаркеров двигательного восстановления.

ТМС одиночными стимулами для оценки связности между областями коры

Самый простой ТМС-подход для оценки связности между левой и правой областями двигательной коры, доступный при использовании однократной ТМС, — это оценка так называемого ипсилатерального периода молчания. При стимуляции однократными стимулами ипсилатеральной первичной двигательной коры во время сокращения мышц конечности с той же стороны можно наблюдать уменьшение амплитуды ЭМГ-активности на несколько десятков миллисекунд после стимуляции, которое возникает с латентностью большей на время транскаллозального проведения (около 10 мс) по сравнению с латентностью ВМО с контралатеральной стороны. Данный феномен считается в первую очередь связанным с ГАМК-В-системой [33]. Ипсилатеральный период молчания отражает межполушарные связи между областями первичной двигательной коры. Некоторые исследователи, как уже отмечалось, предлагают использовать ипсилатеральный период молчания в качестве возможного селективного биомаркера для оценки выраженности тормозных воздействий со стороны непораженного полушария после инсульта и выбора подхода неинвазивной нейромодуляции, направленной

на изменение баланса межполушарного взаимодействия [4].

Двухкатушечная ТМС для оценки связности между областями коры

Наибольший спектр возможностей исследования эффективной связности между областями мозга представляет так называемая двухкатушечная ТМС (дкТМС) — вариант парной ТМС, когда кондиционирующий и тестирующий стимулы разнесены не только во времени, но и в пространстве [47]. Также как и при обычной парной ТМС, при дкТМС двигательной коры тестирующий стимул подается на первичную двигательную кору одного из полушарий, в то время как местоположение кондиционирующего стимула при дкТМС может варьироваться. Основными параметрами дкТМС, помимо локализации кондиционирующего стимула, являются длина межстимульного интервала и интенсивность кондиционирующего и тестирующего стимулов, также как и при обычной парной ТМС [37].

Самым распространенным протоколом дкТМС является исследование так называемого межполушарного торможения (англ. *interhemispheric inhibition*, ИИ) между областями первичной двигательной коры руки. В этом случае надпороговые стимулы подаются на гомологичные области двигательной коры с задержкой от 6 до 30 мс, что приводит к снижению амплитуды ВМО при дкТМС по сравнению с амплитудой ВМО только на однократный тестирующий стимул у большинства добровольцев [33, 48]. Максимальное межполушарное торможение возникает при межстимульном интервале около 10 мс [31, 33]. Поэтому данный феномен также иногда называют межполушарным ингибированием с короткими интервалами (англ. *short interval interhemispheric inhibition*, СИИ). Интересно отметить, что связи между межполушарным ингибированием с короткими интервалами и ипсилатеральным периодом молчания, описанным выше, не показано. Они, по-видимому, реализуются через разные механизмы [31].

Феномен межполушарного торможения также как и другие ТМС-феномены (например, СИЦИ), можно тестировать не только в покое, но и во время движения. Именно с использованием межполушарного торможения, ассоциированного с движением, была выполнена высокоцитируемая работа группы L. Cohen [49], во многом определившая развитие области нейромодуляции при помощи неинвазивной стимуляции мозга после инсульта в последние 15 лет. В этом исследовании было показано, что у пациентов после инсульта в отличие от здоровых людей межполушарное торможение со стороны непораженного полушария сохраняется даже при инициации движения, а степень этого торможения связана со степенью двигательных нарушений в руке [49]. После выхода этой публикации наибольшее влияние получила парадигма межполушарной конкуренции после инсульта. Вплоть до настоящего

времени большая часть подходов неинвазивной стимуляции мозга после инсульта была направлена на подавление непораженного полушария и восстановление предположительно нарушенного межполушарного баланса [1]. Очевидно, однако, что феномен межполушарного торможения может быть проверен только при наличии ВМО с пораженной стороны, поэтому все исследования межполушарного торможения после инсульта были выполнены на больных с умеренным и легким парезом. Более того, недавно было опубликовано исследование, продемонстрировавшее, что описанный дефицит межполушарного торможения отсутствует в остром периоде и развивается только с течением времени [50].

Помимо межполушарного торможения между первичными областями двигательной коры подход дкТМС также позволяет изучать воздействие других регионов мозга на первичную двигательную кору. Например, актуальными для понимания механизмов двигательного восстановления после инсульта является изучение влияний дополнительной моторной, премоторной и париетальных областей коры на первичную двигательную кору пораженного полушария.

Еще один дкТМС подход, теоретически интересный в отношении двигательного восстановления после инсульта — это исследование так называемого мозжечкового торможения (англ. *cerebellar inhibition*, СБИ). В этом случае кондиционирующий стимул подается на область мозжечка, а предполагаемой мишенью является мозжечково-таламо-корковый путь. Впервые этот подход был описан еще на заре ТМС-исследований — в начале 1990-х гг. [51], однако в связи с технической сложностью ТМС мозжечка без дополнительной стимуляции элементов плечевого сплетения этот метод вплоть до настоящего времени не получил широкого применения [52]. В настоящее время создаются новые мультилокусные ТМС-стимуляторы [53], которые дают возможность изменять местоположение стимуляции электронным образом без физического перемещения ТМС-катушки. Возможно, это позволит наконец эффективно реализовать описанные выше протоколы дкТМС стимуляции между разнесенными зонами коры, а также даст возможность создавать новые виды дкТМС-протоколов на близких расстояниях внутри одной зоны мозга.

ТМС-плюс (ТМС-ЭЭГ, комбинация ТМС с функциональной МРТ) для оценки связности между областями коры

Наиболее универсальным ТМС-подходом для оценки связности между регионами мозга является комбинация методов ТМС с другими методами изучения мозга, из которых в клиническую практику пришел пока только метод ТМС-ЭЭГ. ТМС-ЭЭГ позволяет исследовать связность между любыми регионами коры, без обязательной привязки к первичной двигательной

коре [42] и вне зависимости от возможности вызывания ВМО, расширяя таким образом возможности ТМС оценки связности у пациентов с тяжелым поражением. Уже получены первые интересные ТМС-ЭЭГ-данные об изменениях связности в мозге после инсульта. Ранее уже было описано, что наличие компонента N100 на ТМС-вызванных потенциалах, который является косвенным отражением состояния таламо-кортикальных связей, может быть дополнительным маркером, определяющим лучший прогноз двигательного восстановления [44]. Другой пример — ТМС-ЭЭГ-оценка межполушарного взаимодействия: при использовании парадигмы оценки ипсилатерального периода молчания (т. е. ТМС одиночными стимулами на фоне сокращения мышц руки ипсилатеральной области стимуляции) у пациентов в хроническом периоде ишемического инсульта наблюдалось увеличение когерентности ТМС-индуцированной бета-активности, отражающее изменение эффективной межполушарной связности в момент выполнения движения у пациентов после инсульта.

Еще одной возможной комбинацией методов для оценки связности между областями мозга является комбинация ТМС с функциональной МРТ (фМРТ). С использованием этого подхода, например, была выполнена работа, в которой была показана разнонаправленность эффектов премоторной коры непораженного полушария на первичную двигательную кору в зависимости от тяжести моторного дефицита [54].

ТМС-картирование двигательных областей коры для оценки перестройки двигательных репрезентаций

ТМС-картирование двигательных областей коры является еще одним ТМС-подходом, актуальным для изучения процессов восстановления и перспективным с точки зрения создания параклинических биомаркеров двигательного восстановления после инсульта.

Возможность неинвазивного функционального картирования мозга человека впервые появилась в 1970-х гг. с возникновением технологии позитронной эмиссионной томографии [55]. Широкое использование функционального картирования мозга началось с 1990-х гг. после появления более дешевого и удобного метода фМРТ [56, 57]. Однако в последние 10 лет можно отметить разочарование в подходе фМРТ картирования на фоне двигательного задания у пациентов после инсульта, который был модным направлением исследований пациентов после инсульта в 2000-е гг. Это связано с отсутствием за два десятилетия исследований большой клинической значимости этого метода [58, 59]. Некоторые исследователи полагают, что фМРТ-карты после инсульта являются скорее эпифеноменами, но не показателями восстановления [28]. В отличие от нейровизуализационного подхода фМРТ, где наличие изменений уровня кислорода в крови не говорит, например, о необходимости данного региона для выполнения задания, ТМС позволяет исследовать

структурно-функциональные взаимодействия в коре более прямым каузальным образом [60, 61]. ТМС-картирование получает все большую клиническую значимость, например, в области картирования коры перед нейрохирургическими операциями на функциональных зонах [60].

Картирование коры с помощью ТМС можно условно классифицировать по следующим параметрам:

- 1) *типу стимуляции*: например, для картирования двигательной коры используется ТМС однократными стимулами [8, 62], а для картирования речевых зон используется ритмическая ТМС [63, 64];
- 2) *типу исследуемой биологической активности*: так, в случае ТМС двигательной коры наиболее часто ответы записываются в виде ВМО с помощью поверхностной ЭМГ (ЭМГ-ТМС). Обычно при ТМС-картировании двигательной коры проводится картирование так называемых корковых репрезентаций отдельных скелетных мышц [7, 65–69] — феномена, который, по сути, является не совсем физиологичным, учитывая известные закономерности организации двигательной коры, такие как конвергенция и дивергенция [70, 71]. Относительно расположения корковых репрезентаций различных мышц ориентировочно верной является соматотопическая организация: репрезентации дистальных мышц располагаются более латерально, проксимальных мышц — более медиально. Подходы количественной оценки корковых ТМС-репрезентаций в настоящее время активно развиваются [61, 72–76].

ТМС-двигательное картирование после инсульта было впервые проведено уже в первые годы после появления коммерчески доступной ТМС-аппаратуры: было описано увеличение зоны корковой репрезентации мышц руки у пациентов на фоне восстановления [77, 78]. В 2016 г. был опубликован обзор, объединяющий большую часть исследований с 1997 по 2015 г., включающих проведение двигательного ТМС-картирования у лиц после инсульта [79]. В обзоре были обобщены результаты 20 исследований, охватывающих 325 пациентов. Была найдена положительная корреляция между двигательной функцией руки и размером коркового представительства как для пораженного, так и для непораженных полушарий. Основной вывод, который делают авторы работы, необходимость продолжения изучения связи реорганизации двигательных зон коры и двигательного дефицита и его реабилитации у пациентов после инсульта. После появления данного обзора было еще несколько публикаций с использованием ТМС-картирования двигательной коры после инсульта, свидетельствующих об изменениях в непораженном полушарии [20, 80]. Данные результаты могут оказаться крайне актуальными для будущих исследований, так как в настоящее время, приходит все большее понимание того, что роль непораженного

полушария очень неоднозначна, а непаретичная конечность также не является полностью здоровой [28]. Также в последние годы было показано, что, возможно, метод ТМС-картирования может быть применим для исследования проблемы формирования патологических синергий, крайне актуальной для двигательной реабилитации после инсульта [71]. Так, было продемонстрировано, что особенности взаимодействий ТМС корковых репрезентаций мышц связаны с особенностями взаимоотношений между мышечными группами [61, 81, 82].

Заключение

Инсульт, в том числе инсульт, приводящий к двигательному дефициту, крайне гетерогенная нозология. Для того чтобы вывести двигательную реабилитацию после инсульта на более высокий уровень эффективности и доказательности, необходима разработка биомаркеров восстановления, которые позволят более эффективно отбирать пациентов в группы для проведения успешных клинических исследований [12]. Метод ТМС достаточно прост в использовании, сочетает в себе высокое пространственное и временное разрешение с возможностью получения результатов онлайн без длительной постобработки и является одним из перспективных подходов для индивидуальной

оценки нервной системы пациентов после инсульта. Яркий пример, когда ТМС-метрика оказалась решающей для успеха/неуспеха терапии в крупном клиническом исследовании двигательного восстановления после инсульта, — неудавшаяся III фаза исследования эффективности эпидуральной стимуляции после инсульта — EVEREST [83], в которой пациенты отбирались только исходя из клинической оценки. Post-hoc анализ данных показал, что у больных с наличием ВМО эффект стимуляции достигался в 67 % по сравнению с 27 % успеха интервенции у пациентов с отсутствием ВМО. ТМС-метрики в области психиатрии, включая даже такие сложные, как метрики ТМС-ЭЭГ, уже занимают прочное место [41]. В то же время в области нейрореабилитации потенциал ТМС пока используется мало. На настоящий момент наличие ВМО с мышц руки — это уже практически готовая для рутинного применения в клинике метрика. Многие другие ТМС-метрики находятся в стадии активной разработки. Результаты многих ТМС-диагностических исследований указывают на то, что получившая широкое распространение парадигма межполушарной конкуренции не универсальна и диагностическая ТМС может стать большим подспорьем для определения подходов индивидуализированной нейромодуляции с помощью неинвазивной стимуляции мозга после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ovadia-Caro S., Khalil A.A., Sehm B. et al. Predicting the response to noninvasive brain stimulation in stroke. *Front Neurol* 2019;10:302. DOI: 10.3389/fneur.2019.00302. PMID: 31001190.
2. Byblow W.D., Stinear C.M., Barber P.A. et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol* 2015;78(6):848–59. DOI: 10.1002/ana.24472. PMID: 26150318.
3. Kwakkel G., Winters C., Van Wegen E.E.H. et al. Effects of unilateral upper limb training in two distinct prognostic groups early after stroke: The EXPLICIT-Stroke randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30(9):804–16. DOI: 10.1177/1545968315624784. PMID: 26747128.
4. Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B. et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6):892–902. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.030. PMID: 28402865.
5. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2010;40(1):7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
6. Romero M.C., Davare M., Armendariz M. et al. Neural effects of transcranial magnetic stimulation at the single-cell level. *Nat Commun* 2019;10(1):2642. DOI: 10.1038/s41467-019-10638-7. PMID: 31201331.
7. Epstein C.M., Wassermann E.M., Ziemann U. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press. 764 p. DOI: 10.1001/archneurol.2010.93.
8. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
9. Conforto A.B., Moraes M.S., Amaro E. et al. Increased variability of motor cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in migraine: a new clue to an old enigma. *J Headache Pain* 2012;13(1):29–37. DOI: 10.1007/s10194-011-0379-4. PMID: 21881905.
10. Fedele T., Blagovetchchenski E., Nazarova M. et al. Long-Range Temporal Correlations in the amplitude of alpha oscillations predict and reflect strength of intracortical facilitation: Combined TMS and EEG study. *Neuroscience* 2016;331:109–19. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.015. PMID: 27318302.
11. Новиков П.А., Решетников М.Л., Назарова М.А. и др. Нейронавигация TMSphi. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU2020611493 2020; заявл. 27.12.2019; опубл. 03.02.2020. Бюл. №2, Реестр программ для ЭВМ. 1 с. [Novikov P.A., Reshetnikov M.L., Nazarova M.A. et al. Neuronavigation TMSphi. Certificate of state registration of a computer program RU2020611493 2020; appl. 27.12.2019; published 03.02.2020. Bull. №2, Computer program registry. 1 p. (In Russ.)].
12. Boyd L.A., Hayward K.S., Ward N.S. et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31(10–11):864–76.

- DOI: 10.1177/1545968317732680. PMID: 29233071.
13. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J. et al. PREP2: a biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4(11):811–20. DOI: 10.1002/acn3.488. PMID: 29159193.
 14. Назарова М.А. Мультимодальная оценка реорганизации двигательной системы руки после полушарного инсульта: МРТ-ТМС исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Nazarova M.A. Multimodal assessment of the reorganization of the hand motor system after a hemispheric stroke: MRI-TMS study. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2015. (In Russ.)].
 15. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007;130(1):170–80. DOI: 10.1093/brain/awl133. PMID: 17148468.
 16. Koski L., Mernar T.J., Dobkin B.H. Immediate and long-term changes in corticospinal output in response to rehabilitation: correlation with functional improvements in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18(4):230–49. DOI: 10.1177/1545968304269210. PMID: 15537994.
 17. Hayward K.S., Lohse K.R., Bernhardt J. et al. Characterising Arm Recovery in People with Severe Stroke (CARPSS): protocol for a 12-month observational study of clinical, neuroimaging and neurophysiological biomarkers. *BMJ Open* 2018;8(11):e26435. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026435. PMID: 30478130.
 18. Stinear C.M., Barber P.A., Petoe M. et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012;135(8):2527–35. DOI: 10.1093/brain/aw146. PMID: 22689909.
 19. Hoonhorst M.H.J., Nijland R.H.M., van den Berg P.J.S. et al. Does transcranial magnetic stimulation have an added value to clinical assessment in predicting upper-limb function very early after severe stroke? *Neurorehabil Neural Repair* 2018;32(8):682–90. DOI: 10.1177/1545968318785044. PMID: 29972088.
 20. Lee J.W., Kwon Y.M., Jang S.H. Predictability of motor outcome according to the time of motor evoked potentials from the onset of stroke in patients with putaminal hemorrhage. *Ann Rehabil Med* 2015;39(4):553–9. DOI:10.5535/arm.2015.39.4.553. PMID: 26361591.
 21. Yarossi M., Patel J., Qiu Q. et al. The association between reorganization of bilateral M1 topography and function in response to early intensive hand focused upper limb rehabilitation following stroke is dependent on ipsilesional corticospinal tract integrity. *Front Neurol* 2019;10:258. DOI: 10.3389/fneur.2019.00258. PMID: 30972004.
 22. Schambra H.M., Xu J., Branscheidt M. et al. Differential poststroke motor recovery in an arm versus hand muscle in the absence of motor evoked potentials. *Neurorehabil Neural Repair* 2019;33(7):568–80. DOI: 10.1177/1545968319850138. PMID: 31170880.
 23. Nazarova M., Kulikova S., Piradov M. et al. Multimodal DTI-TMS assessment of the motor system in patients with chronic ischemic stroke. *BioRxiv Cold Spring Harbor Laboratory*, 2019. DOI: 10.1101/2019.12.24.886754. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2019.12.24.886754v1.article-info>.
 24. Kesar T.M., Stinear J.W., Wolf S.L. et al. The use of transcranial magnetic stimulation to evaluate cortical excitability of lower limb musculature: challenges and opportunities. *Restor Neurol Neurosci* 2018;36(3):333–48. DOI: 10.3233/RNN-170801. PMID: 29758954.
 25. Ziemann U., Reis J., Schwenkreis P. et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 2015;126(10):1847–68. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.028. PMID: 25534482.
 26. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neuro-rehabilitation. *Nat Rev Neurol* 2014;10(10):597–608. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162. PMID: 25201238.
 27. Lefaucheur J.-P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. PMID: 31901449.
 28. Krakauer J.W., Carmichael S.T. Broken movement: the neurobiology of motor recovery after stroke. *The MIT press*, 2017. 269 p.
 29. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke* 2018;49(9):2138–46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607. PMID: 30354990.
 30. Hermens A.M., Haag A., Dudde C. et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2016;362:209–16. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.039. PMID: 26944150.
 31. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al. Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 2019;130(10):1833–58. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006. PMID: 31401492.
 32. Rosso C., Lamy J.-C.C. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? *Front Neurol* 2018;9:1020. DOI: 10.3389/fneur.2018.01020. PMID: 30555404.
 33. Rotenberg A., Horvath J., Pascual-Leone A. *Transcranial Magnetic Stimulation Series Editor*. Humana Press, 2014. 386 p.
 34. Beck S., Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res* 2011;210(2):165–72. DOI: 10.1007/s00221-011-2610-6. PMID: 21424259.
 35. McDonnell M.N., Stinear C.M. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul* 2017;10(4):721–34. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.008. PMID: 28385535.
 36. Heise K.-F., Zimmerman M., Hoppe J. et al. The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. *J Neurosci* 2013;33(21):9039–49. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4094-12.2013. PMID: 23699515.
 37. Guggisberg A.G., Koch P.J., Hummel F.C. et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol* 2019;130(7):1098–124. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.004. PMID: 31082786.
 38. Hummel F.C., Steven B., Hoppe J. et al. Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology* 2009;72(20):1766–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a609c5. PMID: 19451532.
 39. Liuzzi G., Hörniss V., Lechner P. et al. Development of intracortical inhibition during movement preparation in acute to chronic subcortical stroke. *Neurology* 2014; 82(3):198–205. PMID: 24353337.
 40. Nikulin V.V., Kicić D., Kähkönen S. et al. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 2003;18(5):1206–12. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02858.x. PMID: 12956719.
 41. Tremblay S., Rogasch N.C., Premoli I. et al. Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol* 2019;130(5):802–44. DOI:10.1016/j.clinph.2019.01.001. PMID: 30772238.
 42. Nazarova M.A., Blagoveschenskiy E.D., Nikulin V.V. et al. Transcranial magnetic stimulation with electroencephalography: methodology, applications for research and clinics. *Neuromuscul Dis* 2017; 7(4):20–32. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-20-32.
 43. Premoli I., Castellanos N., Rivolta D. et al. TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex. *J Neurosci* 2014;34(16):5603–12.

- DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014. PMID: 24741050.
44. Manganotti P., Acler M., Masiero S. et al. TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke. *Funct Neurol* 2019;30(2):125–30. DOI:10.11138/FNEUR/2015.30.2.125. PMID: 26415785.
45. Pellicciari M.C., Bonni S., Ponzo V. et al. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *Neuroimage* 2018;175:365–78. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.011. PMID: 29635028.
46. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 2019;130(10):1833–58. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006. PMID: 31401492.
47. Hallett M., Di Iorio R., Rossini P.M. et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks. *Clin Neurophysiol* 2017;128(11):2125–39. DOI:10.1016/j.clinph.2017.08.007. PMID: 28938143.
48. Mitina M., Nikulin V., Kulikova S. et al. P31-S Variability and interhemispheric asymmetry of the responses to paired-coil TMS of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2019;130(7):e103–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.569.
49. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L.G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55(3):400–9. DOI: 10.1002/ana.10848. PMID: 14991818.
50. Xu J., Branscheidt M., Schambra H. et al. Rethinking interhemispheric imbalance as a target for stroke neurorehabilitation. *Ann Neurol* 2019;85(4):502–13. DOI: 10.1002/ana.25452. PMID: 30805956.
51. Ugawa Y., Uesaka Y., Terao Y. et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37(6):703–13. DOI: 10.1002/ana.410370603. PMID: 7778843.
52. Celnik P. Understanding and modulating motor learning with cerebellar stimulation. *Cerebellum* 2015;14(2):171–4. DOI: 10.1007/s12311-014-0607-y. PMID: 25283180.
53. Koponen L.M., Nieminen J.O., Ilmoniemi R.J. Multi-locus transcranial magnetic stimulation – theory and implementation. *Brain Stimul* 2018;11(4):849–55. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.014. PMID: 29627272.
54. Bestmann S., Swayne C., Blankenburg F. et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* 2010;30(36):11926–37. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010. PMID: 20826657.
55. Portnow L.H., Vaillancourt D.E., Okun M.S. The history of cerebral PET scanning: From physiology to cutting-edge technology. *Neurology* 2013;80(10):952–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c135. PMID: 23460618.
56. Bandettini P.A. Sewer pipe, wire, epoxy, and finger tapping: the start of fMRI at the Medical College of Wisconsin. *Neuroimage* 2012;62(2):620–31. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.10.044. PMID: 22044784.
57. Turner R. The NIH experience in first advancing fMRI. *Neuroimage* 2012;62(2):632–6. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.074. PMID: 21855641.
58. Grefkes C., Ward N.S. Cortical reorganization after stroke. *Neuroscientist* 2014;20(1):56–70. DOI:10.1177/1073858413491147. PMID: 23774218.
59. Stinear C.M., Ward N.S. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int J Stroke* 2013;8(1):33–7. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00970.x. PMID: 23280267.
60. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P. et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(7):1187–95. DOI:10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
61. Novikov P.A., Nazarova M.A., Nikulin V.V. TMSmap – software for quantitative analysis of TMS mapping results. *Front Hum Neurosci* 2018;12:239. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00239. PMID: 30038562.
62. Picht T., Mularski S., Kuehn B. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65(6):93–8. DOI:10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59. PMID: 19935007.
63. Lioumis P., Zhdanov A., Mäkelä N. et al. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2012;204(2):349–54. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.11.003. PMID: 22108143.
64. Vitikainen A.-M., Mäkelä E., Lioumis P. et al. Accelerometer-based automatic voice onset detection in speech mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2015;253:70–7. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.015. PMID: 26026582.
65. Wassermann E.M., Pascual-Leone A., Valls-Solé J. et al. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89(6):424–33. DOI: 10.1016/0168-5597(93)90116-7. PMID: 7507429.
66. Picht T., Schmidt S., Woitzik J. et al. Navigated brain stimulation for preoperative cortical mapping in paretic patients: case report of a hemiplegic patient. *Neurosurgery* 2011;68(5):E1475–80. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318210c7df. PMID: 21307789.
67. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012;117(2):354–62. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
68. Corneal S.F., Butler A.J., Wolf S.L. Intra- and intersubject reliability of abductor pollicis brevis muscle motor map characteristics with transcranial magnetic stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(8):1670–5. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.12.039. PMID: 16084825.
69. Espadaler J., Rogić M., Deletis V. et al. Representation of cricothyroid muscles at the primary motor cortex (M1) in healthy subjects, mapped by navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS). *Clin Neurophysiol* 2012;123(11):2205–11. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.04.008. PMID: 22621909.
70. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001;86(5):2125–43. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
71. Клочков А.С., Хижникова А.Е., Назарова М.А. и др. Патологические синергии в руке у пациентов с постинсультными гемипарезами. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова* 2017;67(3):273–87. DOI: 10.7868/S0044467717030066. [Klochov A.S., Khizhnikova A.E., Nazarova M.A. et al. Pathological synergies in the hand in patients with post-stroke hemiparesis. *Journal of higher nervous activity named I.P. Pavlov* = *Zhurnal vyshey nervnoy deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova* 2017;67(3):273–87. (In Russ.)].
72. Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2014;232:125–33. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.05.020. PMID: 24875623.
73. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The reliability and validity of rapid transcranial magnetic stimulation mapping. *Brain Stimul* 2018;11(6):1291–5. DOI: 10.1016/j.brs.2018.07.043. PMID: 30025980.
74. Sinitsyn D.O., Chernyavskiy A.Y., Poydasheva A.G. et al. Optimization of the navigated TMS mapping algorithm for accurate estimation of cortical muscle representation characteristics.

- Brain Sci 2019;9(4):pii:E88.
DOI: 10.1101/573220. PMID: 31010190.
75. Weise K., Numssen O., Thielscher A. et al. A novel approach to localize cortical TMS effects. *Neuroimage* 2020;209:116486. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116486. PMID: 31877374.
76. Программа для анализа результатов картирования мозга при помощи транскраниальной магнитной стимуляции (TMSmap). URL: <https://tmsmap.ru>.
77. Classen J., Liepert J., Wise S.P. et al. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79(2):1117–23. DOI: 10.1152/jn.1998.79.2.1117. PMID: 9463469.
78. Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998;250(1):5–8. DOI: 10.1016/S0304-3940(98)00386-3. PMID: 9696052.
79. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;69:239–51. DOI: 10.1016/j.neubio-rev.2016.07.006. PMID: 27435238.
80. Veldema J., Bösl K., Nowak D.A. Motor recovery of the affected hand in subacute stroke correlates with changes of contralateral cortical hand motor representation. *Neural Plast* 2017;2017:6171903. DOI: 10.1155/2017/6171903. PMID: 28286677.
81. Massé-Alarie H., Bergin M.J.G., Schneider C. et al. “Discrete peaks” of excitability and map overlap reveal task-specific organization of primary motor cortex for control of human forearm muscles. *Hum Brain Mapp* 2017;38(12):6118–32. DOI: 10.1002/hbm.23816. PMID: 28921724.
82. Elgueta-Cancino E., Marinovic W., Jull G. et al. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759–70. DOI: 10.1002/hbm.24558. PMID: 30835902.
83. Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M. et al. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30(2):107–19. DOI: 10.1177/1545968315575613. PMID: 25748452.

Вклад авторов

М.А. Назарова: идея, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

П.А. Новиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.В. Никулин, Г.Е. Иванова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.A. Nazarova: original idea, literature review, manuscript preparation;

P.A. Novikov: literature review, manuscript preparation;

V.V. Nikulin and G.E. Ivanova: manuscript preparation.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Назарова/M.A. Nazarova: <http://0000-0001-5347-5948>

П.А. Новиков/P.A. Novikov: <http://0000-0003-4102-1580>

В.В. Никулин/V.V. Nikulin: <http://0000-0001-6082-3859>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-79-00328).

Financing. This research was funded by the Russian Science Foundation (grant number 18-79-00328).

Статья поступила: 15.09.2019. **Принята к публикации:** 25.03.2020.

Article submitted: 15.09.2019. **Accepted for publication:** 25.03.2020.

Клинико-генетические характеристики X-сцепленной умственной отсталости 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X* (OMIM:300958)

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.А. Левченко, А.Л. Чухрова, О.А. Щагина

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Введение. X-сцепленная умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, — один из наиболее распространенных моногенных вариантов интеллектуального дефицита у лиц женского пола.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик лиц женского пола в России с умственной отсталостью 102-го типа, обусловленных вновь выявленными мутациями.

Материалы и методы. Диагноз умственной отсталости 102-го типа устанавливался на основании особенности клинических проявлений и выявленной мутации в гене *DDX3X* по результатам секвенирования экзона нового поколения и последующего подтверждения выявленных вариантов автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Представлено описание клинико-генетических характеристик 2 больных женского пола с X-сцепленной умственной отсталостью 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями с.1703C>G и с.113A>G (NM_001193416) в гене *DDX3X* в гетерозиготном состоянии. Описаны новые особенности фенотипа. Предположен механизм возникновения клинико-генетических корреляций, который может быть использован как прогностический маркер развития заболевания.

Заключение. Описаны клинико-генетические характеристики 2 больных с мутациями в гене *DDX3X*, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых регионов, с различной тяжестью клинических проявлений. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу существования зависимости выраженности фенотипа от локализации и характера мутаций в гене и обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований, направленных на поиск клинико-генетических корреляций.

Ключевые слова: умственная отсталость 102-го типа, лайонизация X-хромосомы, ген *DDX3X*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Левченко О.А. и др. Клинико-генетические характеристики X-сцепленной умственной отсталости 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X* (OMIM:300958). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):75–80.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-75-80



Clinical and genetic characteristics of X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene (OMIM:300958)

E.L. Dadali, T.V. Markova, O.A. Levchenko, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Introduction. X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene is one of the most common monogenic variants of intellectual deficiency in women.

Purpose of the study. Description of the clinical and genetic characteristics of Russian female patients with type 102 mental retardation due to newly identified mutations.

Materials and methods. The diagnosis of mental retardation of type 102 was established on the basis of the features of clinical manifestations and the detection of the mutations in the *DDX3X* gene as a result of exome sequencing and subsequent confirmation of the identified variants of Sanger sequencing.

Results. A description is given of the clinical and genetic characteristics of two female patients with type 102 X-linked mental retardation due newly to identified mutations p.1703C>G and c.113A>G (NM_001193416) in the *DDX3X* gene in the heterozygous state. New features of the phenotype are described. The mechanism of the appearance of clinical and genetic correlations is suggested, which can be used as a prognostic marker of the development of the disease.

Conclusion. Clinical and genetic characteristics of two patients with mutations in the *DDX3X* gene that violate the amino acid sequence of different protein regions with different severity of clinical manifestations are described. The results obtained may testify in favor of the existence of a dependence of the severity of the phenotype on the localization and nature of mutations in the gene and determine the relevance of further research aimed at searching for clinical and genetic correlations.

Key words: type 102 mental retardation, X-chromosome lionization, *DDX3X* gene

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Levchenko O.A. et al. Clinical and genetic characteristics of X-linked mental retardation 102 type caused by novel mutations in the *DDX3X* gene (OMIM:300958). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020; 10(1): 75–80. (In Russ.).

Введение

Моногенные варианты умственной отсталости — большая группа генетически гетерогенных заболеваний. К настоящему времени идентифицировано более 100 генов, ответственных за возникновение синдромальных и изолированных форм [1, 2]. Описаны варианты с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. Среди больных с интеллектуальным дефицитом преобладают лица мужского пола, что обусловлено наличием 48 генов, локализованных на X-хромосоме, мутации в которых приводят к развитию заболеваний, с клиническими симптомами умственной отсталости. Безусловно, большинство генетических вариантов, вызванных мутациями в генах, картированных на X-хромосоме, диагностируются у лиц мужского пола в соответствии с X-рецессивным типом наследования. Однако в настоящее время описано несколько генетических вариантов, обусловленных мутациями в генах X-хромосомы, при которых клинические проявления наблюдаются преимущественно у лиц женского пола [3, 4]. Одним из таких вариантов является умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, в локусе на хромосоме Xp11.4. Первое описание этого генетического варианта у больных женского пола было сделано L.S. Blok и соавт. в 2015 г., которые, обследуя выборку больных с умственной отсталостью, выявили 38 лиц женского пола в возрасте от 1 года до 33 лет с вновь возникшими гетерозиготными мутациями в гене *DDX3X* и 3 больных мужского пола, которые унаследовали мутации от своих здоровых матерей [1]. Авторы высказали предположение, что мутации в этом гене являются одной из наиболее частых причин умственной отсталости у лиц женского пола. При изучении функции белкового продукта гена было показано, что он относится к семейству АТФ-зависимых геликаз, которые являются одними из ключевых белков, обеспечивающих биогенез РНК путем разматывания ее коротких дуплексов, а также сигнального β-кадеринового пути, регулирующего экспрессию многих генов, клеточный цикл и иммунный ответ [5, 6]. Все случаи заболевания у лиц женского пола обусловлены вновь возникшей мутацией в половой клетке одного из родителей, в то время как немногочисленные больные мужского пола наследуют мутацию в гене *DDX3X* от своих матерей — здоровых гетерозиготных носительниц. Таким образом, показано, что одни мутации в гене не приводят к возникновению заболеваний у женщин, но являются этиологическим фактором умственной отсталости у мужчин, в то время как другие обуслов-

ливают возникновение клинических симптомов у женщин и, по-видимому, являются летальными для лиц мужского пола. Это обуславливает актуальность описания клинко-генетических характеристик больных с вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*, которое будет способствовать углублению представлений об этиопатогенетических механизмах умственной отсталости 102-го типа.

Цель исследования — описание клинко-генетических характеристик российских больных с умственной отсталостью 102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*.

Материалы и методы исследования

Для пациента 1 было проведено секвенирование панели генов, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов с эпилепсией. Для пациента 2 было выполнено секвенирование панели «клинический экзом», включающей 6500 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями по данным HGMD (Human Gene Mutation Database). Секвенирование проводилось на приборе Illumina Next-Seq 500/500 со средним покрытием не менее 70–100х. Оценка патогенности выявленных нуклеотидных вариантов проводилась согласно российским рекомендациям [7]. Выявленные при массовом параллельном секвенировании варианты были валидированы методом секвенирования по Сэнгеру в трио родители—пробанд. Поиск микроструктурных хромосомных aberrаций осуществлялся с помощью микрочипов Human Genome CGH SurePrintG3 HumanCGH 8 × 60K (Agilent Technologies, США), согласно рекомендациям производителя микрочипов. Результаты были визуализированы в программе Cytogenomics (v3.0.2.11) (Agilent Technologies, США). Интерпретация клинической значимости вариаций числа копий участков ДНК проводилась с использованием базы данных геномных вариантов DGV (Database of Genomic Variants), а также баз данных ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) и DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources).

Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга использовались аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Т.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Результаты

Под нашим наблюдением находились 2 больные девочки в возрасте 1,5 и 5 лет с умственной отсталостью

102-го типа, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *DDX3X*. Общими клиническими признаками заболевания являлась выраженная задержка психоречевого развития в сочетании с дизморфическими чертами строения, однако отмечены значимые различия в тяжести клинических проявлений и течения заболевания у больных с различной локализацией мутаций. Приводим клинико-генетические характеристики этих больных.

Пациент 1. Пробанд — девочка, 1,5 года. Родилась от 2-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. В семье есть сибс — здоровый мальчик 5 лет. Роды путем кесарева сечения на сроке 35 нед, родилась с массой тела — 1760 г, длиной 42 см, окружностью головы — 30 см, груди — 27 см. По Апгар оценена в 6/7 баллов. С рождения состояние расценено как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, расщелины мягкого и твердого нёба и врожденной пневмонии. С рождения предположено наличие кранио-карпо-тарзальной дисплазии, однако мутаций в гене *MYH3*, ответственных за его возникновение, выявлено не было.

При осмотре в возрасте 1,5 года выявлена задержка физического и психоречевого развития. Масса тела ребенка — 5100 г, рост — 55 см, окружность головы — 36 см. Большой родничок открыт размером 1 × 1 см, не выбухал, не пульсировал. Отмечалась выраженная задержка моторного и психоречевого развития. Ребенок кратковременно удерживал голову лежа на животе, не переворачивался, не следил за предметами и не фиксировал взгляд. Экспрессивной речи нет, на обращенную речь не реагирует. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Отмечены множественные дизморфические черты строения и врожденные пороки развития: микрофтальмия, блефарофимоз, отсутствие ресниц на нижнем веке, глазной гипертелоризм, короткий нос с вывернутыми ноздрями, сосковый гипертелоризм, короткая шея, низко расположенные, деформированные ушные раковины, деформация пальцев рук и ног, поперечные ладонные борозды, пупочная грыжа и расщелина мягкого и твердого нёба III Б степени (рис. 1). В неврологическом статусе отмечена выраженная мышечная дистония, оромандибулярная дискинезия, сухожильная гипорефлексия с рук и ног, периодически вызывался симптом Бабинского.

При проведении скиаскопии диагностированы миопия, содружественное постоянное неаккомодационное альтернирующее расходящееся косоглазие. При исследовании зрительных вызванных потенциалов сделано заключение о выраженных органических изменениях структур зрительного нерва и снижении остроты зрения до уровня цветоощущений в обоих глазах. При проведении МРТ головного мозга обнаружены гипоплазия мозолистого тела, ствола и вароливого моста, обширные зоны полимикрической структуры кортикальной пластинки в лобно-теменных долях, диспластическая вентрикуломегалия, очаги перивентрикулярной лейкопатии. Учитывая такое



Рис. 1. Пациент 1, девочка, 1,5 года. Множественные дизморфические черты строения и врожденные пороки развития

Fig. 1. Patient 1, girl, 1.5 years. Multiple dysmorphic structural features and congenital malformations

сочетание клинических признаков, для уточнения диагноза проведен хромосомный микроматричный анализ, в результате которого выявлена микродупликация участка длинного плеча хромосомы 8q24.11 размером 947368 п. н. В базе данных ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) и DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources) данная дупликация не описана, но она и не индексирована в базе данных нормальных вариантов DGV. Микродупликация в этом регионе 8q22.1-q24.3, но гораздо большего размера, была описана у больного с двухсторонней расщелиной губы и нёба [8]. Для уточнения патогенности выявленной дупликации и ее происхождения проведено обследование родителей, в результате которого у матери ребенка также выявлена микродупликация участка длинного плеча см. выше (14-я хромосома и др.), размер которой превышал таковой у ребенка на 26786 п. н. Отсутствие клинических проявлений у матери ребенка, носительницы микродупликации, с большой долей вероятности свидетельствовало против ее патогенности. В связи с этим для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзона, в результате которого обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация с.1703C>G (p.Pro568Arg) NM_001193416 в 15-м экзоне гена *DDX3X*, ответственным за возникновение умственной отсталости 102-го типа.



Рис. 2. Пациент 2, девочка, 5 лет. Лицевые дизморфии
Fig. 2. Patient 2, girl, 5 years old. Facial dysmorphies

Наличие данной мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У родителей мутаций не выявлено, следовательно, она возникла *de novo*. Данная нуклеотидная замена не была описана как патогенная, однако ранее в том же аминокислотном остатке описан патогенный вариант *p.Pro568Ser* у больного мужского пола [9] и *p.Pro568Leu* у больной женского пола [1]. К сожалению, авторам не удалось установить происхождение мутации: *de novo* или унаследованной.

Пациент 2. Девочка в возрасте 5 лет осмотрена по поводу уточнения диагноза в связи с задержкой психоречевого развития. Ребенок единственный в семье. Родилась от молодых, здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала на фоне слабого шевеления плода. Родилась в срок, путем кесарева сечения, проведенного в связи с наличием тазового предлежания плода и узкого таза у матери. Масса тела при рождении 2950 г, рост — 48 см. Закричала сразу. По Апгар оценена в 8/9 баллов. Ранее моторное развитие протекало с умеренной задержкой, психоречевое — с выраженной задержкой. Голову держала с 3 мес, самостоятельно сидела с 11 мес, ходила с 1 года 4 мес.

При осмотре в 4-летнем возрасте выявлена задержка физического развития. Масса тела — 15 кг, рост — 96 см, окружность головы — 49 см. Отмечены не резко выявленные лицевые дизморфии: синофриз, короткий, вздернутый нос, короткий фильтр, в области правого уха кожный вырост на ножке (рис. 2). Гипертрихоз на шее и верхней трети спины. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Говорит несколько слов, фразовой речи нет. Навыки поддержания опрятности и самообслуживания сформированы не полностью. Выполняет несколько простых инструкций. Кариотип — 46, XX, нормальный

женский. При проведении полного секвенирования экзона обнаружена ранее не описанная мутация в гене *DDX3X* с.113A>G (*p.Tyr38Cys*) NM_001193416 в гетерозиготном состоянии. При обследовании родителей мутации в данном гене не выявлено, следовательно, она возникла *de novo*. При исследовании паттерна метилирования области повторов CAG в экзоне 1-го гена *AR* в клетках крови выявлена несбалансированная инактивация X-хромосомы 11 %:89 %.

Обсуждение

К настоящему времени идентифицировано более 100 генетических вариантов несиндромальной умственной отсталости. Описаны формы с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с X-хромосомой типами наследования. Одним из редких вариантов с X-сцепленных вариантов является умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*. Несмотря на то, что ген, ответственный за возникновение заболевания, локализован на X-хромосоме, основное количество описанных к настоящему времени больных — женского пола. Существуют описания лишь нескольких больных мальчиков с мутациями в гене *DDX3X*, возникшими *de novo* [9]. Показано, что появление клинических симптомов у женщин-гетерозиготных носительниц мутации обусловлено несбалансированной лайонизацией, в результате которой неактивной становится X-хромосома, не несущая мутантный ген. Возникновение этого патогенетического механизма умственной отсталости 102-го типа обусловлено тем, что одной из ключевых функций белкового продукта гена является обеспечение процесса инактивации X-хромосомы. Клинические проявления заболевания характеризуются сочетанием интеллектуального дефицита, микроцефалии, снижением мышечного тонуса и двигательными расстройствами. У части больных выявлены нарушения поведения в виде гиперактивности, приступов агрессии, аутизма. В единичных случаях отмечено снижение слуха и зрения. Дизморфические черты строения возникают редко и не являются специфичными.

У всех больных женского пола причиной заболевания являлась вновь возникшая мутация в гене *DDX3X* половой клетки одного из родителей. В противоположность этому у немногочисленных больных мужского пола мутация в гене была унаследована от матерей — здоровых гетерозиготных носительниц [1]. Учитывая, что все мутации, выявленные у больных мужского пола, являлись миссенс-заменами, G. Kellaris и соавт. предположили существование мягких мутаций, приводящих к ограничению, но не прекращению функций белка [10]. К настоящему времени выявлено 90 мутаций в гене *DDX3X*, 57 из которых миссенс-замены, 9 — мутации сайта сплайсинга, 12 — малые делеции, 12 — инсерции. Большинство выявленных к настоящему времени миссенс-мутаций локализованы в АТФ-связывающем сайте

и С-концевых доменах геликазы, что свидетельствует о важности центрального геликазного ядра в ферментативной функции белка. Такое соотношение типов мутаций позволило высказать предположение о том, что основным патогенетическим механизмом возникновения умственной отсталости 102-го типа у лиц женского пола является гаплонедостаточность [11]. Нами выявлены две ранее не описанные мутации в гене *DDX3X*, локализованные в геликазном домене и N-концевом участке белка у девочек с умственной отсталостью. По совокупности критериев оценки патогенности (PVS1, PM2, PP1, PP2, PP3) данные варианты относятся к категории вероятно патогенных. Выявленная у одной из пациенток дупликация является, вероятно, безвредной, так как была унаследована от клинически здоровой матери.

К настоящему времени не получено четких данных о наличии корреляции между типом и локализацией мутации и особенностью фенотипических проявлений у больных с умственной отсталостью 102-го типа. Однако поиск таких корреляций может иметь значение для прогнозирования характера течения заболевания. У наблюдаемых нами обоих больных с миссенс-мутациями различной локализации в гене *DDX3X* выявлены значимые различия в тяжести клинических проявлений. Так, у первой пациентки с более тяжелой клинической картиной аминокислотная замена локализована в функционально значимом геликазном домене белка, в то время как у второй пациентки с умеренным интеллектуальным дефицитом мутация располагалась в N-концевом участке белка. Однако клинические проявления варьируют также в пределах одного аминокислотного остатка. Так, среди описанных в литературе ранее вариантов нуклеотидной последовательности p.Pro568Leu [1], p.Pro568Ser [9] и p.Pro568Arg, клиническая картина сходна по тяжести в первом и третьем случае соответственно, во втором случае больным яв-

ляется мальчик, что говорит о менее значительном нарушении функции белка. Это можно объяснить тем, что лейцин и аргинин являются крупными разветвленными аминокислотами и, заменяя в белке самую маленькую аминокислоту пролин, могут нарушать конформацию геликазного домена, которая и приводит к потере функции белка. Серин, также как и пролин, является маленькой аминокислотой, поэтому может лишь частично снижать белковую функцию, не приводя к летальному исходу у лиц мужского пола.

Заключение

Умственная отсталость 102-го типа, обусловленная мутациями в гене *DDX3X*, — редкий генетический вариант с X-сцепленным типом наследования, характеризующийся преимущественным поражением лиц женского пола. Появление симптомов заболевания у женщин-гетерозиготных носительниц мутации в гене обусловлено наличием несбалансированной лайонизации X-хромосомы, в осуществлении которой участвует белковый продукт гена *DDX3X*. Показано, что единичные больные мужского пола с клиническими проявлениями заболевания унаследовали мутации от своих здоровых матерей — гетерозиготных носительниц, в то время как у всех пораженных женщин мутации в гене возникли *de novo*.

Нами описаны клиничко-генетические характеристики двух больных с мутациями с.113A>G (p.Tyr38Cys) и с.1703C>G (p.Pro568Arg) в гетерозиготном состоянии в гене *DDX3X*, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых регионов, с различной тяжестью клинических проявлений. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу существования зависимости выраженности фенотипа от локализации и характера мутаций в гене и обуславливают актуальность проведения дальнейших исследований, направленных на поиск клиничко-генетических корреляций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blok L.S., Madsen E., Juusola J. et al. Mutations in *DDX3X* are a common cause of unexplained intellectual disability with gender-specific effects on wnt signaling. *American Journal of Human Genetics* 2015;97:343–52. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.004. PMID: 26235985.
2. Hu H., Haas S.A., Chelly J. et al. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes. *Mol Psychiatry* 2016;21(1): 133–48. DOI: 10.1038/mp.2014.193. PMID: 25644381.
3. Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D. et al. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities* 2011;32(2):419–36. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.12.018.
4. Wang X., Posey J.E., Rosenfeld J.A. et al. Phenotypic expansion in *DDX3X* — a common cause of intellectual disability in females. *Annals of Clinical Translational Neurology* 2018;5(10):1277–85. DOI: 10.1002/acn3.622. PMID: 30349862.
5. Abdelhaleem M. RNA helicases: Regulators of differentiation. *Clinical Biochemistry* 2005;38(6):499–503. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.01.010. PMID: 15885226.
6. Garbelli A., Radi M., Falchi F. et al. Targeting the human DEAD-box polypeptide 3 (*DDX3*) RNA helicase as a novel strategy to inhibit viral replication. *Curr Med Chem* 2011;18(20):3015–27. DOI: 10.2174/092986711796391688. PMID: 21651478.
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel

- sequencing variants (update 2018, version 2). *Meditsinskaya genetika = Medical genetic* 2019;18(2):3–24. (In Russ.).
8. Rezek R.F., Abbas A.A., Mazzeu J.F. et al. A rare interstitial duplication of 8q22.1-q24.3 associated with syndromic bilateral cleft lip/palate. *Case Rep Dent* 2014;2014:730375. DOI: 10.1155/2014/730375. PMID: 25506438.
 9. Nicola P., Blackburn P., Rasmussen K. *De novo* DDX3X missense variants in males appear viable and contribute to syndromic intellectual disability. *Am J Med Genet* 2019;179(4):570–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.61061. PMID: 30734472.
 10. Kellaris G., Khan K., Baig S.M. A hypomorphic inherited pathogenic variant in DDX3X causes male intellectual disability with additional neurodevelopmental and neurodegenerative features. *Human Genomics* 2018;12(1):11. DOI: 10.1186/s40246-018-0141-y. PMID: 29490693.
 11. Morleo M., Franco B. Dosage compensation of the mammalian X chromosome influences the phenotypic variability of X-linked dominant male-lethal disorders. *J Med Genet* 2008;45:401–8. DOI: 10.1136/jmg.2008.058305. PMID: 18463129.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Т.В. Маркова: описание клинико-генетических характеристик больных;
 О.А. Левченко: проведение секвенирования экзома и биоинформатического анализа полученных данных;
 Е.Л. Чухрова, О.А. Щагина: проведение секвенирования по Сэнгеру и анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.L. Dadali: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;
 T.V. Markova: description of the clinical and genetic characteristics of patients;
 O.A. Levchenko: exome sequencing and bioinformatics analysis of the data;
 E.L. Chukrova, O.A. Shchagina: Sanger sequencing and data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
 Т.В. Маркова / T.V. Markova: <http://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
 О.А. Левченко / O.A. Levchenko: <http://orcid.org/0000-0001-9465-4213>
 Е.Л. Чухрова / E.L. Chukrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>
 О.А. Щагина / O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы (НИР) в 2020 г.

Financing. The work was performed as part of the state task of the Ministry of Defense and Science of Russia to carry out research work (R&D) in 2020.

Статья поступила: 19.09.2019. **Принята к публикации:** 21.03.2020.

Article submitted: 19.09.2019. **Accepted for publication:** 21.03.2020.

Спинально-бульбарная мышечная атрофия как мультисистемная патология с поражением мотонейронов и мышц: обзор литературы и описание клинического случая

Е.О. Иванова, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Екатерина Олеговна Иванова kate-fileo@mail.ru

Спинально-бульбарная мышечная дистрофия — медленно прогрессирующее X-сцепленное полисистемное заболевание, ассоциированное с полиглутаминовой экспансией в гене андрогенного рецептора. Мутантный белок проявляет токсические свойства по отношению к нейронам и миоцитам. Основным его двигательным проявлениям заболевания относятся слабость, атрофии и фасцикуляции мышц конечностей и бульбарной группы. Традиционно спинально-бульбарная мышечная дистрофия относится к группе болезней мотонейрона, однако в последние годы появляется все больше доказательств значительной роли первично-мышечной патологии в патогенезе и клинической картине этого заболевания. В статье приводится обзор литературы по патогенезу, клиническим проявлениям и диагностике спинально-бульбарной мышечной дистрофии. Также представлен клинический случай спинально-бульбарной мышечной дистрофии с клинической картиной, напоминающей метаболическую миопатию.

Ключевые слова: спинально-бульбарная мышечная атрофия, СБМА, болезнь Кеннеди, болезнь мотонейрона, миопатия, мультисистемное поражение, патогенез

Для цитирования: Иванова Е.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Спинально-бульбарная мышечная атрофия как мультисистемная патология с поражением мотонейронов и мышц: обзор литературы и описание клинического случая. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):81–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-81-87



Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: literature review and a case report

E.O. Ivanova, E.Yu. Fedotov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

The spinal and bulbar muscular atrophy is a slowly progressive X-linked polysystemic disease associated with polyglutamine expansion in the androgen receptor gene. The mutant protein exhibits toxic properties towards neurons and myocytes. The main motor manifestations of the spinal and bulbar muscular atrophy are weakness, atrophy and fasciculation of the muscles of the limbs and bulbar group. Traditionally spinal and bulbar muscular atrophy belongs to the group of motor neuron diseases, but in recent years there is increasing evidence of a significant role of primary muscle pathology in the pathogenesis and clinical picture of this disease. This article provides a review of the literature on the pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of the spinal and bulbar muscular atrophy. We present a case report of the spinal and bulbar muscular atrophy with a clinical findings resembling metabolic myopathy.

Key words: spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA, Kennedy's disease, motor neuron disease, myopathy, multiple system involvement, pathogenesis

For citation: Ivanova E.O., Fedotov E.Yu., Illarioshkin S.N. Spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem disease with motor neuron and muscle involvement: literature review and a case report. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases 2020;10(1):81–7. (In Russ.).

Введение

Спинально-бульбарная мышечная атрофия (СБМА), или болезнь Кеннеди — X-сцепленное, медленно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, связанное с полиглутаминовой экспансией в гене андрогенного рецептора. Основными двигательными проявлениями заболевания являются слабость, атрофии и фасцику-

ляции мышц конечностей и бульбарной группы. Длительное время данная симптоматика рассматривалась как исключительно проявление нейронального поражения вследствие дегенерации периферических мотонейронов. Однако результаты исследований последних лет подчеркивают также существенную роль первично-мышечной патологии в патогенезе и клинической

картине СБМА. Кроме того, помимо двигательных могут присутствовать чувствительные и висцеральные нарушения, что характеризует СБМА как мультисистемную патологию.

Генетика, патогенез, клиническая картина

Заболевание вызвано экспансией CAG-повторов (цитозин-аденин-гуанин) в 1-м экзоне гена андрогенного рецептора (androgen receptor gene, AR), локализуемого на длинном плече X-хромосомы (Xq11-q12) [1]. В норме этот участок гена содержит 8–35 CAG-повторов, кодирующих полиглутаминовый тракт у аминоконца белка. При СБМА количество CAG-повторов увеличивается до 38 и более [2]. Считается, что аллели, содержащие 36–37 CAG-повторов характеризуются неполной пенетрантностью, и в этих случаях результаты ДНК-тестирования необходимо интерпретировать с учетом семейного анамнеза и клинической картины заболевания. При СБМА количество CAG-повторов влияет на возраст дебюта заболевания и возраст потери способности к ходьбе без поддержки, однако не влияет на скорость прогрессирования симптомов [3].

Андрогенный рецептор (АР) является внутриклеточным рецептором и выполняет функцию фактора транскрипции, активируемого лигандом. При отсутствии лиганда (тестостерона или дигидротестостерона) он находится в цитоплазме клетки в связанном состоянии с белками теплового шока. В присутствии лиганда АР диссоциирует и перемещается в ядро, где связывается с определенными последовательностями ДНК и взаимодействует с ядерными белками, регулируя экспрессию генов-мишеней.

В патогенезе СБМА имеет место как потеря физиологической функции АР, так и приобретение белком токсических свойств. Проявлениями первого механизма являются часто встречающиеся у пациентов с СБМА признаки снижения чувствительности к андрогенам в виде гинекомастии, снижения либидо и импотенция [4]. Однако второй механизм, по-видимому, является ведущим, поскольку при наличии других мутаций, приводящих к полной потере функции АР, а также у мышей с подавлением экспрессии АР, не развивается характерный для СБМА фенотип нервно-мышечной дисфункции. Токсический эффект содержащего патогенную экспансию АР проявляется нарушением нормального взаимодействия АР с другими транскрипционными факторами в ядре, что приводит к их секвестрации и в конечном итоге к дизрегуляции транскрипции целого ряда генов. При СБМА показаны нарушение ретроградного аксонального транспорта (что может играть роль в патогенезе дегенерации периферических мотонейронов), дисфункция некоторых путей внутриклеточной передачи сигнала, нарушение функции митохондрий [5]. Кроме того, нарушается деградация мутантного белка, что патоморфологически проявляется обнаружением как диффузных накоплений, так

и агрегатов в клеточном ядре и цитоплазме. Эти изменения обнаруживаются как в нейронах (мотонейронах спинного мозга, моторных ядрах ствола за исключением ядер глазодвигательных нервов, чувствительных ганглиях дорзальных корешков спинномозговых нервов), так и в клетках других тканей и органов, в том числе мышц, печени, поджелудочной железы, почек, яичек, простаты и кожи [6]. Токсические эффекты мутантного АР являются лиганд-зависимыми и реализуются только в присутствии андрогенов [7]. Так, при введении андрогенов трансгенным самкам у них развивалась картина СБМА, а кастрация мышей-самцов с симптоматикой СБМА приводила к восстановлению утраченных мышечных функций [8]. Роль андрогенов в патогенезе болезни очевидна и у людей, поскольку полная клиническая картина заболевания отмечается только у лиц мужского пола. У женщин-носительниц патологической X-хромосомы симптомов не наблюдается, либо могут выявляться легко выраженные проявления СБМА: крампи, легкая мышечная слабость, небольшое повышение креатинфосфокиназы (КФК) или нейрогенные изменения на электромиографии (ЭМГ), причем степень выраженности симптомов обусловлена феноменом неслучайной инактивации X-хромосомы [9].

Заболевание дебютирует в широком возрастном диапазоне: от 4 до 76 лет (в среднем на 4–5-м 10-летиях жизни). К наиболее частым симптомам в дебюте заболевания относятся тремор, мышечная слабость, дизартрия/дисфагия, мышечные фасцикуляции, крампи, гинекомастия [10]. Тремор чаще всего развивается в руках, имеет низкую амплитуду. По своим электрофизиологическим характеристикам тремор при СБМА имеет, вероятнее всего, периферический генез. Мышечная слабость больше, чем в половине случаев дебютирует в ногах: пациенты начинают жаловаться на трудности при подъеме по лестнице, ходьбе на большие расстояния, позднее — на трудности при вставании со стула. В трети случаев сначала развивается слабость бульбарной мускулатуры: умеренные нарушения артикуляции и глотания. Еще реже слабость дебютирует в руках [11]. Глубокие рефлексы значительно снижены или не вызываются. Мышечная слабость прогрессирует медленно и инвалидизация вследствие нарушения способности к передвижению развивается поздно: пациенты начинают нуждаться в опоре при ходьбе в среднем в возрасте около 60 лет.

Если до начала 2000-х гг. господствовала «нейроцентристская» теория, объясняющая мышечную слабость при СБМА нейрогенными изменениями вследствие гибели периферических мотонейронов, то более поздние исследования акцентировали существенную роль первично-мышечной патологии при СБМА [12]. Так, в мышечных биоптатах пациентов со СБМА обнаруживаются признаки не только нейрогенного, но и миогенного процесса: вариабельность размера

мышечных волокон, базофильные волокна, некротические мышечные волокна с явлениями фагоцитоза, везикулярные ядра, центральные ядра, увеличение эндомизимальной соединительной ткани [13]. В миоцитах больных СБМА отмечаются нарушения морфологии и снижение функциональной активности митохондрий, изменение липидного состава их мембран, в свою очередь дефектные митохондрии подвергаются митофагии. Предполагается, что одной из причин митохондриальной патологии при СБМА может быть снижение синтеза кардиолипина в результате дизрегуляции транскрипции [14]. Еще более убедительные доказательства роли первично-мышечной патологии в развитии СБМА были получены на модели заболевания у мышей. Было показано, что у мышей с характерной для СБМА мутацией миопатические изменения предшествуют развитию патологии нейронов спинного мозга, в том числе отмечаются метаболические изменения мышц с переходом от гликолиза к окислительному фосфорилированию, а также митохондриальная патология [15, 16]. Более того, селективное «выключение» экспрессии гена *AR* в мышечной ткани трансгенных мышей предотвращает развитие двигательных проявлений заболевания [17]. В свою очередь, у мышей, экспрессирующих мутантный ген *AR* только в мышечной ткани, развивается такой же классический андроген-зависимый фенотип заболевания, как и у мышей с экспрессией мутантного гена во всех тканях [18]. Исследования биохимических маркеров заболевания также подтверждают первичное вовлечение мышц в патологический процесс. Так, было показано, что концентрация в крови легких цепей нейрофиламентов — биомаркера нейронального повреждения, повышенного при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) и наследственных полинейропатиях, при СБМА не изменена и не коррелирует с активностью заболевания. При этом биомаркер мышечного повреждения — КФК, достигает значительно более высоких значений при СБМА по сравнению с БАС и нормой, хотя и не коррелирует с клиническими проявлениями болезни. Кроме того, креатинин, являющийся биомаркером мышечной массы, снижен при СБМА в большей степени, чем у пациентов с БАС при той же мышечной массе, и его содержание в крови коррелирует с тяжестью заболевания. По последним данным это может быть связано с имеющимся при СБМА нарушением экспрессии мышечными клетками *SLC6A8* — белка-переносчика креатина, являющегося предшественником креатинина [19, 20].

Клиническая картина СБМА не ограничивается двигательной симптоматикой: нередко встречаются легко выраженные чувствительные расстройства вследствие дегенерации чувствительных ганглиев дорзальных корешков спинного мозга. Может отмечаться легкое снижение вибрационной чувствительности в ногах, сопровождаемое изменениями при стимуля-

ционной ЭМГ в виде снижения амплитуд ответов по чувствительным нервам [21]. Кроме того, исследования последних лет сообщают о наличии легко выраженной патологии центральной нервной системы при СБМА, выражающейся в наличии легких/умеренных когнитивных расстройств, а также патологии белого вещества по данным новейших методов нейровизуализации (диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (МРТ), воксель-ориентированная МР-морфометрия, МР-спектроскопия) [22].

Среди соматических проявлений чаще всего обнаруживаются признаки снижения чувствительности к андрогенам (гинекомастия, тестикулярная атрофия, сексуальная дисфункция), которые зачастую появляются еще до двигательных симптомов болезни. Примерно у 38 % больных выявляется повышение уровней тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. Кроме того, по данным последних работ, для СБМА характерен неалкогольный стеатогепатоз, обнаруживаемый у большинства пациентов, и метаболический синдром (абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность) [23, 24]. На ЭМГ могут обнаруживаться Бругада-подобные изменения практически у половины больных, по данным исследования большой японской когорты [25]. У некоторых пациентов могут развиваться умеренные или выраженные симптомы со стороны мочевыделительной системы (чаще симптоматика обструкции выходного отверстия мочевого пузыря, не связанная с увеличением простаты), в редких случаях требующие установки мочевого катетера. Предполагается, что симптоматика обструкции мочевого пузыря при СБМА может быть связана с первичным поражением мышц тазового дна либо, менее вероятно, с вегетативными нарушениями [26].

Основные клинические проявления СБМА, отражающие полисистемный характер заболевания, перечислены в таблице.

При СБМА продолжительность жизни снижается незначительно и пациенты редко умирают от прямых осложнений заболевания, связанных с нарушением глотания (риск аспирационной пневмонии) и слабостью дыхательных мышц [27].

Диагностика

Диагноз подтверждается ДНК-диагностикой, которая выявляет CAG-экспансию (38 и более повторов) в гене *AR*.

Уровень КФК у большинства пациентов повышен в 2–4 раза (до 900–1400 Ед/л), хотя у отдельных пациентов описывается повышение КФК до 4000 Ед/л. Повышение КФК регистрируется, как правило, уже на доклинической стадии заболевания, однако его уровень не коррелирует с возрастом манифестации, скоростью прогрессирования и числом CAG-повторов [28]. Кроме того, как в досимптомной, так и в симптомной стадии болезни обнаруживается небольшое повышение

Полисистемность клинических проявлений спинально-бульбарной мышечной дистрофии

Polysystemic clinical manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy

Органы и системы Organs and systems	Клинические, инструментальные, лабораторные проявления Clinical, instrumental and laboratory findings
Нервная система: Nervous system: • мотонейроны спинного мозга и моторные ядра ствола головного мозга (кроме ядер III, IV и VI пар черепных нервов); motor neurons of spinal cord and motor nuclei of brainstem (except nuclei of cranial nerves III, IV and VI); • чувствительные ганглии дорзальных корешков спинного мозга; dorsal root ganglia; • головной мозг brain	• Парезы, мышечные гипотрофии, фасцикуляции, арефлексия; muscle weakness, atrophy and fasciculations, areflexia; • дизартрия, дисфагия; dysarthria, dysphagia; • постурально-кинетический тремор рук; postural and kinetic hand tremor; • снижение вибрационной чувствительности в ногах; vibration sense impairment in legs; • легкие когнитивные нарушения; mild cognitive decline; • хронические нейрогенные изменения при игольчатой ЭМГ, признаки сенсорной аксональной полинейропатии при стимуляционной ЭМГ; chronic denervation signs on needle EMG, sensory axonal abnormalities on nerve conduction studies; • признаки поражения белого вещества по данным диффузионно-тензорной МРТ, воксель-ориентированной МР-морфометрии, МР-спектроскопии white matter abnormalities on diffusion tensor imaging, voxel-based MRI, MR-spectroscopy
Мышцы Muscles	Парезы, мышечные гипотрофии Muscle weakness and atrophy Повышение КФК Serum CPK elevation
Сердце Heart	Бругада-подобные изменения при ЭКГ Brugada-like ECG pattern
Печень Liver	Неалкогольный стеатогепатоз Non-alcoholic fatty liver
Мочевыводящая система Urinoexcretory system	Обструкция мочевого пузыря Lower urinary tract obstruction
Эндокринная система и метаболические нарушения Endocrine and metabolic disorders	• Снижение чувствительности к андрогенам (гинекомастия, тестикулярная атрофия, олигоспермия); mild androgen insensitivity (testicular atrophy, oligospermia, gynecomastia); • дислипидемия; dyslipidemia; • абдоминальное ожирение; abdominal obesity; • инсулинорезистентность insulin resistance

Примечание. ЭМГ — электронейромиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МР — магнитно-резонансная, КФК — креатинфосфокиназа, ЭКГ — электрокардиография.

Note. EMG — electromyography, MRI — magnetic resonance imaging, MR — magnetic resonance, CPK — creatine phosphokinase, ECG — electrocardiography.

печеночных трансаминаз [29]. Как уже было сказано выше, при СБМА выявляется снижение креатинина в крови, коррелирующее с выраженностью мышечной слабости.

На ЭМГ признаки активной денервации (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны) слабо выражены, преобладают проявления хронических нейрогенных изменений (гигантские потенциалы двигательных единиц). ЭМГ-паттерн отличается от такового при БАС, демонстрирующего более частые потенциалы фасцикуляций и фибрилляций и относительно меньшие по величине потенциалы двигательных единиц.

Накоплено недостаточно данных по МРТ-исследованию мышц при СБМА. По данным исследования J.R. Dahlqvist и соавт., включившего 40 больных с СБМА, был получен диффузный паттерн поражения мышц с признаками жировой инфильтрации во всех исследованных мышцах: жевательных и языка, мышцах туловища, рук и ног. Изменения преобладали в ногах и были больше выражены в сгибателях бедра и голени по сравнению с разгибателями, причем выраженность жировой инфильтрации обратно коррелировала с мышечной силой. В наибольшей степени жировой инфильтрации подверглись полусухожильная, полуперепончатая, длинная головка двуглавой мышцы бедра, трехглавая мышца голени, в наименьшей — портняжная, тонкая, передняя большеберцовая мышцы и короткая головка двуглавой мышцы бедра [30]. Показано, что МР-паттерны поражения мышц при СБМА и БАС различны с преобладанием более выраженной жировой дегенерации при СБМА, не характерной для БАС [31], что может быть связано как с более медленным прогрессированием заболевания, так и с наличием первично-мышечного компонента поражения при СБМА.

Сохраняющаяся убежденность многих неврологов в том, что СБМА является исключительно болезнью нижнего мотонейрона, может приводить к неверному трактованию имеющихся у больного проявлений первично-мышечной патологии, что направляет диагностический поиск в ложное русло. Ниже приводится описание клинического случая СБМА с фенотипом, напоминающим метаболическую миопатию, что послужило причиной задержки в постановке диагноза.

Пациент А., 52 года, поступил в 5-е неврологическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» с жалобами на быструю утомляемость и слабость в ногах, нарастающие к вечеру, спазмы мышц конечностей, туловища, лица после физической нагрузки.

По анамнестическим данным утомляемость и спазмы в мышцах после физической нагрузки начал отмечать около 7 лет назад, жалобы медленно нарастали. Примерно с того же времени при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости диагностирована гепатомегалия. В анализах крови отмечалось повышение КФК до 4200 Ед/л, лактатдегидрогеназы

до 518 Ед/л, аспаратаминотрансферазы до 122 Ед/л, аланинаминотрансферазы до 89 Ед/л, миоглобина до 403 мкг/л. Предположительно выставлялся диагноз «болезнь Мак-Арделя», однако молекулярно-генетическая диагностика не проводилась. Была проведена биопсия мышц передней брюшной стенки на гликоген, в соответствии с предоставленным заключением были выявлены отек и дистрофия мышечных волокон, положительная ШИК-реакция (periodic acid Schiff (PAS) reaction, PAS-реакция) на гликоген в одном кусочке. Пациенту неоднократно проводилась ЭМГ по месту жительства, по результатам которой определялись признаки денервационно-реиннервационного процесса в сочетании с наличием декремента амплитуды и площади моторного ответа (М-ответа) при низкочастотной стимуляции в дельтовидной мышце, а также первично-мышечные изменения в дельтовидной мышце. При спирометрическом исследовании выявлялось умеренное снижение жизненной емкости легких (59 %) и форсированной жизненной емкости легких (65 %). Пациенту была проведена обширная ДНК-диагностика миопатий: выполнялась NGS-панель (секвенирование нового поколения, next generation sequencing, NGS) «Нервно-мышечные заболевания» и выявлена одна патогенная мутация в гене RASPN (ген рецептора ацетилхолина), а также исследование последовательности мтДНК методом NGS — без патологии. Проводилась дифференциальная диагностика с миастенией, однако на фоне приема калимина мышечная слабость и спазмы усилились и диагноз миастении был отвергнут.

В семейном анамнезе: подобных заболеваний в семье нет, однако у матери с юности частые судороги в мышцах ног при нормальных значениях КФК.

При осмотре обращала на себя внимание легко выраженная гинекомастия. В неврологическом статусе определялась умеренная слабость лицевой мускулатуры, легкая дисфагия, гипотрофия, фибрилляции и слабость мышц языка, слабость в сгибателях шеи, мышцах брюшного пресса, мышцах плечевого пояса, проксимальных и дистальных

отделах рук (хуже справа), проксимальных отделах ног и в подошвенных сгибателях стоп до 3,5–4 баллов. Отмечались частые мышечные спазмы и фасцикуляции в мышцах лица, мягкого неба, шеи, туловища и конечностей, усиливающиеся после нагрузки на мышцу. Кроме того, обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония, арефлексия, постурально-кинестический мелкоамплитудный тремор пальцев рук. У пациента не было координаторных, чувствительных и тазовых нарушений.

При дообследовании дополнительно к вышеизложенным данным было выявлено повышение миоглобина в моче (10,5 нг/мг), а также признаки значительных нейрогенных изменений с легко выраженной текущей активностью во всех исследуемых мышцах по данным игольчатой ЭМГ и признаки сенсорной аксональной полинейропатии по данным стимуляционной ЭМГ.

Учитывая данные ЭМГ, наличие гинекомастии, характерное распределение мышечной слабости и наличие тремора пальцев рук, пациенту была проведена ДНК-диагностика болезни Кеннеди, при которой выявлена патологическая мутация (48 CAG-повторов) в гене AR, что позволило диагностировать СБМА.

В качестве особенностей данного случая можно выделить гепатомегалию, признаки миопатии (значения КФК >3000–4000 Ед/л, миоглобинемия и миоглобинурия, первично-мышечные изменения в дельтовидной мышце наряду с нейрогенной патологией по данным ЭМГ), что направило неврологов «по ложному следу» диагностики метаболических миопатий, а позднее (в результате проведенной ДНК-диагностики методом NGS и обнаружения мутации в гене рецептора ацетилхолина в гетерозиготном состоянии) и миастении. В свете новых представлений о СБМА как мультисистемной патологии, включающей первично-мышечное поражение, «миопатические» проявления заболевания легко объяснимы и не должны являться препятствием к своевременной диагностике СБМА при наличии остальных характерных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. La Spada A., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352:77–9. DOI: 10.1038/352077a0. PMID: 2062380.
2. Pennuto M., Rinaldi C. From gene to therapy in spinal and bulbar muscular atrophy: are we there yet? *Mol Cell Endocrinol* 2018;465:113–21. DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.005. PMID: 28688959.
3. Atsuta N., Watanabe H., Ito M. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006;129:1446–55. DOI: 10.1093/brain/awl096. PMID: 16621916.
4. Querin G., Bertolin C., Da Re E. et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(8):810–6. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311305. PMID: 26503015.
5. Chua J.P., Lieberman A.P. Pathogenic mechanisms and therapeutic strategies in spinobulbar muscular atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(8):1146–56. DOI: 10.2174/187152731131200124. PMID: 24040817.
6. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 2005;128(Pt 3):659–70. DOI: 10.1093/brain/awh381. PMID: 15659427.
7. Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy overview. *J Mol Neurosci* 2016;58(3):317–20. DOI: 10.1007/s12031-015-0674-7. PMID: 26547319.
8. Johansen J.A., Yu Z., Mo K. et al. Recovery of function in a myogenic mouse model of spinal bulbar muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 2009;34(1):113–20.

- DOI: 10.1016/j.nbd.2008.12.009.
PMID: 19211034.
9. Ishihara H., Kanda F., Nishio H. et al. Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* 2001;248(10):856–60. DOI: 10.1007/s004150170069. PMID: 11697521.
 10. Finsterer J., Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016;58(3):321–9. DOI: 10.1007/s12031-015-0663-x. PMID: 26482145.
 11. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009; 132(Pt 12):3242–51. DOI: 10.1093/brain/awp258. PMID: 19846582.
 12. Orsucci D., Rocchi A., Caldarazzo Ienco E. et al. Myopathic involvement and mitochondrial pathology in Kennedy disease and in other motor neuron diseases. *Curr Mol Med* 2014;14(5): 598–602. DOI: 10.2174/1566524014666140603100131. PMID: 24894177.
 13. Sorarù G., D'Ascenzo C., Polo A. et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci* 2008;264(1–2):100–5. DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.012. PMID: 17854832.
 14. Borgia D., Malena A., Spinazzi M. et al. Increased mitophagy in the skeletal muscle of spinal and bulbar muscular atrophy patients. *Hum Mol Genet* 2017;26(6):1087–103. DOI: 10.1093/hmg/ddx019. PMID: 28087734.
 15. Yu Z., Dadgar N., Albertelli M. et al. Androgen-dependent pathology demonstrates myopathic contribution to the Kennedy disease phenotype in a mouse knock-in model. *J Clin Invest* 2006;116(10):2663–72. DOI: 10.1172/JCI28773. PMID: 16981011.
 16. Rocchi A., Milioto C., Parodi S. et al. Glycolytic-to-oxidative fiber-type switch and mTOR signaling activation are early-onset features of SBMA muscle modified by high-fat diet. *Acta Neuropathol* 2016;132:127–44. DOI: 10.1007/s00401-016-1550-4. PMID: 26971100.
 17. Cortes C.J., Ling S-C., Guo L.T. et al. Muscle expression of mutant androgen receptor protein accounts for systemic and motor neuron disease phenotypes in spinal & bulbar muscular atrophy. *Neuron* 2014;82(2):295–307. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.03.001. PMID: 24742458.
 18. Monks D.A., Johansen J.A., Mo K. et al. Overexpression of wild-type androgen receptor in muscle recapitulates polyglutamine disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(46):18259–64. DOI: 10.1073/pnas.0705501104. PMID: 17984063.
 19. Lombardi V., Querin G., Ziff O.J. et al. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2019;92(11):e1205–11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007097. PMID: 30787165.
 20. Hijikata Y., Katsuno M., Suzuki K. et al. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(7):537–46. DOI: 10.1002/acn3.324. PMID: 27386502.
 21. Manzano R., Sorarù G., Grunseich C. et al. Beyond motor neurons: expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(8):808–12. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316961. PMID: 29353237.
 22. Finsterer J., Scorza F.A. Central nervous system abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Clin Neurol Neurosurg* 2019;184:105426. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105426. PMID: 31351215.
 23. Guber R.D., Takyar V., Kokkinis A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2017;89(24):2481–90. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004748. PMID: 29142082.
 24. Francini-Pesenti F., Querin G., Martini C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in a cohort of Italian patients with spinal-bulbar muscular atrophy. *Acta Myol* 2018;37(3):204–9. PMID: 30838350.
 25. Araki A., Katsuno M., Suzuki K. et al. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014;82:1813–21. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000434. PMID: 24759840.
 26. Querin G., Bede P., Marchand-Pauvert V. et al. Biomarkers of spinal and bulbar muscle atrophy (SBMA): a comprehensive review. *Front Neurol* 2018;9:844. DOI: 10.3389/fneur.2018.00844. PMID: 30364135.
 27. Grunseich C., Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):847–54. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.002. PMID: 26515625.
 28. Hashizume A., Katsuno M., Banno H. et al. Longitudinal changes of outcome measures in spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2012;135(Pt 9):2838–48. DOI: 10.1093/brain/aww170. PMID: 22773541.
 29. Sorenson E.J., Klein C.J. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(1):62–4. DOI: 10.1080/17482960600765040. PMID: 17364438.
 30. Dahlqvist J.R., Oestergaard S.T., Poulsen N.S. et al. Refining the spinobulbar muscular atrophy phenotype by quantitative MRI and clinical assessments. *Neurology* 2019;92(6):e548–59. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006887. PMID: 30610091.
 31. Klikovic U., Zampieri L., Sinclair C.D.J. et al. Skeletal muscle MRI differentiates SBMA and ALS and correlates with disease severity. *Neurology* 2019;93(9):e895–907. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008009. PMID: 31391248.

Вклад авторов

Е.О. Иванова: обзор литературы по теме статьи, наблюдение клинического случая (включая установление клинического диагноза), написание текста рукописи;

Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.O. Ivanova: reviewing of publications of the article's theme, clinical case observation (including diagnosis), article writing;

E.Yu. Fedotova, S.N. Illarioshkin: editing the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Иванова / E.O. Ivanova: <http://orcid.org/0000-0003-3337-1759>

Е.Ю. Федотова / E.Yu. Fedotova: <http://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию личных данных.
Informed consent. Patients gave written informed consent to the publication of personal data.

Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии 66-го типа (обзор литературы и собственное наблюдение)

Т.В. Маркова¹, А.О. Боровиков¹, Е.Р. Лозьер², А.А. Исаев³, В.С. Каймонов³, Е.А. Померанцева³,
Ф.А. Коновалов², О.А. Щагина¹, Е.Л. Дадали¹

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России;
Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Лаборатория клинической биоинформатики; Россия, 123181 Москва, ул. Катукоса, 21, корп. 1;

³Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Представлено первое описание клинико-генетических характеристик российского больного с ранней эпилептической энцефалопатией 66-го типа. С помощью полноэкзомного секвенирования обнаружена ранее описанная гетерозиготная мутация NM_001100913.2: c.625G>A (p.Glu209Lys) в гене PACS2. Данное моногенное заболевание является уникальным в группе ранних эпилептических энцефалопатий — у всех пациентов обнаруживается одинаковый патогенный вариант нуклеотидной последовательности, но клинические проявления отличаются по степени тяжести и выраженности дизморфических признаков, что предположительно обусловлено разным генетическим фоном. Клиническое изучение серий случаев рекуррентных патогенных вариантов позволяет оптимизировать тактику ведения новых пациентов при обнаружении уже известного генетического варианта.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, ген PACS2, секвенирование экзона

Для цитирования: Маркова Т.В., Боровиков А.О., Лозьер Е.Р. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии 66-го типа (обзор литературы и собственное наблюдение). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):88–92.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-88-92



Clinical and genetic characteristics of the early 66th type epileptic encephalopathy (literature review and own observation)

T.V. Markova¹, A.O. Borovikov¹, E.R. Lozier², A.A. Isaev³, V.S. Kaimonov³, E.A. Pomerantseva³,
F.A. Kononov², O.A. Schagina¹, E.L. Dadali¹

¹Research Center of Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Independent Clinical Bioinformatics Laboratory; Build. 1, 21 Katukova St., Moscow 123181, Russia;

³Center for Genetics and Reproductive Medicine "Genetico"; Build. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Early epileptic encephalopathy-66 was first diagnosed in a male patient from Russia using whole-exome sequencing. Early epileptic encephalopathy-66 is a unique disorder in the group of early epileptic encephalopathies. The same recurrent heterozygous variant of the nucleotide sequence was found in all known patients, but the severity of seizures and dysmorphic signs significantly vary between patients. The current study of a recurrent pathogenic variant in PACS2 gene expands the phenotype spectrum of early epileptic encephalopathy-66 and will improve the management of patients with that disorder in Russia in the future.

Key words: epileptic encephalopathy, PACS2 gene, exome sequencing

For citation: Markova T.V., Borovikov A.O., Lozier E.R. et al. Clinical and genetic characteristics of the early 66th type epileptic encephalopathy (literature review and own observation). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(1):88–92. (In Russ.).

Введение

Моногенные варианты ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся фармакорезистентными судорогами, манифестирующими до 2-летнего возраста, при отсутствии инфекционного или травма-

тического повреждения мозга. По мнению ряда авторов, они составляют от 20 до 50 % эпилепсий младенческого возраста, а среди заболеваний с дебютом судорог в возрасте до 2 мес на их долю приходится от 60 до 80 % [1]. К настоящему времени идентифицировано 85 генетических вариантов РЭЭ, список которых

продолжает расширяться. Самые распространенные генетические варианты обусловлены нуклеотидными заменами в генах, продукты которых формируют альфа-субъединицы натриевых каналов нейронов, а также участвуют в формировании и функционировании синапсов. Однако фенотипические проявления редких вариантов РЭЭ и спектр нуклеотидных замен в генах, приводящих к их возникновению, изучены недостаточно [2]. Одним из редких аутосомно-доминантных вариантов группы моногенных эпилепсий является РЭЭ 66-го типа. Клинические проявления у всех больных сходны и характеризуются сочетанием судорожных пароксизмов, манифестирующих в первые месяцы жизни, задержкой психоречевого развития, аутизмом, дизморфическими чертами лица и дисгенезией мозжечка, обнаруживаемой при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. У большинства больных регистрируются фокальные моторные пароксизмы, а в ряде случаев отмечаются вегетативные и генерализованные тонические и тонико-клонические судороги. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) обнаруживается увеличение количества острых волн, при этом гипсаритмий и пароксизмов «вспышка—подавление» не наблюдается. В возрасте до 1 года судороги сложно купировать, однако в более старшем возрасте появляется возможность подобрать эффективную терапию. Заболевание обусловлено мутациями в гене *PACS2*, локализованном на 14-й хромосоме q32.33 [3].

Белковый продукт гена *PACS2*, экспрессируясь в эмбриональном периоде, играет существенную роль в формировании нейронных сетей коры головного мозга, также контролирует гомеостаз эндоплазматического ретикулума и формирование его липидного центра на мембране, ассоциированной с митохондриями [4]. Предполагается, что возникновение черепно-лицевых дизморфий у больных с мутациями в гене *PACS2* может быть результатом нарушения миграции предшественников клеток нервного гребня [5].

Клинический случай

Пробанд-мальчик — единственный ребенок в семье, где родители не состояли в родстве, родился от первой физиологически протекавшей беременности, в срок, с массой тела 3370 г, длиной 56 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До 3 мес рос и развивался соответственно возрасту. Ребенок держал голову, гулил, следил за предметами. В 3 мес без видимой причины впервые возник генерализованный тонико-клонический пароксизм, перешедший в эпистатус. С момента возникновения судорожных приступов темпы раннего моторного развития резко замедлились. Ребенок снова стал держать голову только к возрасту 1 года, научился ползать в 1 год и 2 мес, самостоятельно ходить в 1 год и 7 мес. Назначенное в возрасте 3 мес лечение противоэпилептическими препаратами — конвулексом в сочетании с кепрой —



Рис. 1. Пробанд, 2 года 7 мес. Умеренный гипертелоризм глаз, широкий корень носа, макростомия, низко расположенные ушные раковины с массивной мочкой

Fig. 1. Proband, at the age of 2 years and 7 months. Moderate eye hypertelorism, wide root of the nose, macrostomia and low set ears with a large lobes

привело к ремиссии судорог в течение 3 мес. Однако в возрасте 6 мес, несмотря на проводимую терапию, судороги возобновились с частотой 1 раз в 4 дня с общим числом эпизодов до 5 раз в сутки. Ребенку неоднократно корректировали противоэпилептическую терапию, которая приводила к уменьшению частоты судорожных пароксизмов, однако ремиссии продолжительностью 6 мес удалось добиться только в возрасте 2 лет при назначении терапии на комбинации 3 препаратов: кепры, трилептала и депакина.

При осмотре ребенка врачом-генетиком в возрасте 2 лет 7 мес рост больного составил 103 см, масса тела 15 кг, окружность головы 45,5 см. Отмечены нерезко выраженные лицевые дизморфии: умеренный глазной гипертелоризм, широкий корень носа, макростомия, низко расположенные ушные раковины с массивной мочкой, выступающие резцы (рис. 1).

При неврологическом осмотре выявлена выраженная задержка психоречевого развития. Экспрессивной речи не было, понимание обращенной речи отсутствовало, инструкции не выполнял, эмоциональные переживания выражал криком. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Отмечались специфические стереотипии в руках: взмахи, похлопывания и потирание кистей. В неврологическом статусе доминировали симптомы спинocerebellарной атаксии, отмечались умеренно выраженная диффузная мышечная гипотония и снижение сухожильных рефлексов с ног. Патологии слуха, зрения и внутренних органов не выявлено.

При проведении ЭЭГ-видеомониторинга (ВЭЭГ) зарегистрирована единичная эпилептиформная активность в виде низкоамплитудных спайков в задневисочно-затылочных областях. На МРТ головного мозга обнаружены нерезко выраженное расширение боковых желудочков и гипоплазия червя мозжечка (рис. 2).

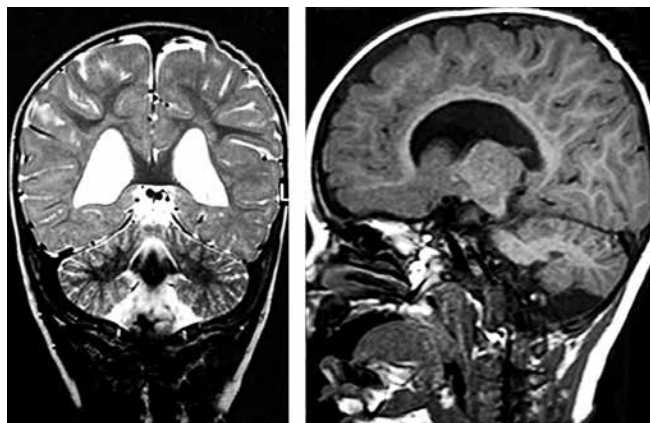


Рис. 2. Пробанд, 1 год 6 мес. Магнитно-резонансная томография головного мозга: расширение боковых желудочков и гипоплазия червя мозжечка

Fig. 2. Proband, at the age 1 year and 6 months. Brain magnetic resonance imaging: the enlargement of the lateral ventricles and hypoplasia of cerebellar worm

Таким образом, на основании анамнеза, особенностей клинических проявлений и течения болезни, а также результатов ВЭЭГ и МРТ головного мозга предполагалось наличие у пациента одного из генетических вариантов РЭЭ.

Для уточнения диагноза проведено полноэкзомное секвенирование.

Материалы и методы

Был проведен анализ ДНК пациента на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2×100 п. о.). Ширина покрытия ($10\times$) составила 96,54 %, среднее покрытие 97.6%.

Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов человека. Обогащение ДНК проведено с применением зондов Agilent SureSelect Human All Exon V7.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen²-HDIV, PolyPhen²-HVAR, MutationTaster, LRT), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и Exome Aggregation Consortium. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и данные литературы.

Результаты

В результате секвенирования обнаружена ранее описанная гетерозиготная мутация NM_001100913.2: c.625G>A (p.Glu209Lys) в гене *PACS2*. Данный вариант не был обнаружен в популяционной базе данных gnomAD. С помощью прямого секвенирования по Сэнгеру наличие мутации у ребенка было подтверждено. У родителей мутация отсутствовала, что свидетельствовало о ее происхождении *de novo*.

Обсуждение

Идентификация генетического варианта наследственного заболевания, сопровождающегося судорожным синдромом, позволяет не только повысить эффективность профилактики возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях, но и выбрать эффективную терапевтическую стратегию [6]. К настоящему времени в литературе описано 15 больных из различных популяций с РЭЭ 66-го типа, у 14 из которых, также как и у нашего больного, обнаружена гетерозиготная мутация c.625G>A (p.Glu209Lys) в гене *PACS2*. Это позволяет рассматривать эту мутацию в качестве мажорной. Функциональный анализ, проведенный Н.Е. Olson и соавт., показал, что у белка *PACS2* с аминокислотной заменой Glu209Lys существенно снижена способность взаимодействия с другими белками, что приводит к нарушению важных клеточных функций [3]. У всех описанных в литературе больных первые судорожные пароксизмы возникли в возрасте 2 нед и лишь у одного — в возрасте 2 мес. Наиболее часто отмечались фокальные моторные пароксизмы с периодическими генерализованными тонико-клоническими эпизодами и различной локализацией очагов эпилептиформной активности на ЭЭГ.

К настоящему времени в гене *PACS2* описана еще одна нуклеотидная замена c.631G>A (p.Glu211Lys), возникшая *de novo* у пациента с эпилепсией с дебютом приступов в возрасте 3 дней, дискинезией мозжечка и лицевыми дизморфиями [7]. Первый адверсивный приступ возник на фоне респираторного дистресса и сопровождался потерей сознания. После назначенной терапии фенобарбиталом наблюдалась ремиссия до возраста 11 мес, после которой в ответ на снижение дозировки препарата судороги возобновились. С переходом на терапию вальпроевой кислотой в сочетании с вигабатрином приступы удалось купировать, а в возрасте 6 лет полностью отменить препараты. Дополнительные молекулярные эксперименты по подтверждению патогенности данного варианта не проводились, но соответствие клинической картины РЭЭ у пациента позволяет считать, что наличие других вариантов нуклеотидных замен в гене *PACS2* также может приводить к возникновению РЭЭ 66-го типа.

В литературе описаны также 16 пациентов с терминальной микроделецией в области длинного плеча 14-й хромосомы, где локализованы гены *PACS2*, *NUDT14*,

BRF1, *BTBD6*, *MTA1*, и *TEX22*, у 4 из которых в анамнезе наблюдались судорожные пароксизмы. Наряду с этим у 20 пациентов с кольцевой 14-й хромосомой с вовлечением локуса гена *PACS2* также отмечали эпилептические приступы в сочетании с микроцефалией и мышечной гипотонией, с положительным эффектом в ответ на противоэпилептическую терапию [8–10].

В популяционной базе данных gnomAD встречается много вариантов нуклеотидной последовательности, приводящих к потере функции гена *PACS2*, и расчетная вероятность отсутствия толерантности к вариантам с потерей функции (PLi score) составила 0. Это позволяет сделать вывод о доминантно-негативном механизме выявленных мутаций в гене *PACS2*, приводящих к возникновению РЭЭ 66-го типа, и предположить, что механизм развития эпилепсии у пациентов с хромосомными перестройками в области 14-й хромосомы необязательно связан с гаплонедостаточностью гена *PACS2*. Это факт необходимо учитывать при трактовке результатов проведения секвенирования экзона и оценке патогенности вновь выявленных нуклеотидных замен.

Заключение

К настоящему времени в мировой литературе описано 15 больных с патогенными вариантами в гене *PACS2*, у 14 из которых обнаружена мутация с.625G>A (p.Glu209Lys) и установлен диагноз РЭЭ 66-го типа, а у 1 больного с эпилепсией развития, дисгенезией мозжечка и лицевыми дизморфиями зарегистрирован вероятно патогенный вариант с.631G>A (p.Glu211Lys) [3, 7].

Оба варианта локализованы в 6-м экзоне гена и нарушают аминокислотную последовательность срединного домена белка. Под нашим наблюдением находился российский пациент в возрасте 2 лет и 7 мес с наличием ранее выявленной мутации с.625G>A (p.Glu209Lys). Клинические проявления заболевания у наблюдаемого нами больного были сходны с таковыми у всех больных, описанных в литературе, однако в отличие от большинства пациентов с РЭЭ 66-го типа, у которых судороги манифестировали в 1-й мес жизни, у нашего больного первые судорожные пароксизмы возникли в возрасте 3 мес. Кроме того, его судорожные пароксизмы были однотипными, в виде генерализованных тонических спазмов, а не фокальных моторных пароксизмов, наблюдаемых у большинства больных с РЭЭ 66-го типа, а дизморфические черты лица были выражены нерезко. Важно отметить, что, как и у большинства больных, в возрасте 2 лет удалось добиться длительной ремиссии судорог с помощью назначения 3 противоэпилептических препаратов.

Таким образом, на основании анализа клинико-генетических характеристик больных с РЭЭ 66-го типа, описанных в литературе, и наблюдаемого нами больного можно сделать заключение о существовании мажорной гетерозиготной мутации с.625G>A (p.Glu209Lys) в гене *PACS2*. Накопление данных о терапевтическом ведении пациентов позволяет при обнаружении такой же замены у пациента как можно раньше выбрать оптимальную схему противосудорожной терапии, позволяющей добиться длительной ремиссии или полного прекращения судорог.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trump N., McTague A., Brittain H. et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 2016;53(5):310–7. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103263. PMID: 26993267.
2. Thevenon J., Duffourd Y., Masurel-Paulet A. et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet* 2016;89(6):700–7. DOI: 10.1111/cge.12732. PMID: 26757139.
3. Olson H.E., Jean-Marcais N., Yang E. et al. A recurrent *de novo* *PACS2* heterozygous missense variant causes neonatal-onset developmental epileptic encephalopathy, facial dysmorphism, and cerebellar dysgenesis. *Am J Hum Genet* 2018;103(4):631. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.09.002. PMID: 30290155.
4. Simmen T., Aslan J.E., Blagoveshchenskaya A.D. et al. *PACS-2* controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. *EMBO J* 2005;24(4):717–29. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600559. PMID: 15692567.
5. Youker R.T., Shinde U., Day R. et al. At the crossroads of homeostasis and disease: roles of the *PACS* proteins in membrane traffic and apoptosis. *Biochem J* 2009;421:1–15. DOI: 10.1042/Bj20081016. PMID: 19505291.
6. Perucca P., Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res* 2019;152:18–30. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.001. PMID: 30870728.
7. Dentici M.L., Barresi S., Niceta M. et al. Expanding the clinical spectrum associated with *PACS2* mutations. *Clin Genet* 2019;95(4):525–31. DOI: 10.1111/cge.13516. PMID: 30684285.
8. Zollino M., Seminara L., Orteschi D. et al. The ring 14 syndrome: clinical and molecular definition. *Am J Med Genet A* 2009;149A(6):1116–24. DOI: 10.1002/ajmg.a.32831. PMID: 19441122.
9. Holder J.L.Jr., Lotze T.E., Bacino C., Cheung S.W. A child with an inherited 0.31 Mb microdeletion of chromosome 14q32.33: further delineation of a critical region for the 14q32 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(8):1962–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.35289. PMID: 22488736.
10. Helbig I., Lopez-Hernandez T., Shor O. et al. A recurrent missense variant in *AP2M1* impairs clathrin-mediated endocytosis and causes developmental and epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2019;104(6):1060–72. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.001. PMID: 31104773.

Вклад авторов

Т.В. Маркова: консультирование пациентов;

А.О. Боровиков: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.Р. Лоzier, А.А. Исаев, Е.А. Померанцева, В.С. Каймонов, Ф.А. Коновалов, О.А. Шагина: получение данных для анализа;

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, консультирование пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

T.V. Markova: performed clinical examinations;

A.O. Borovikov: written the manuscript; performed literature analysis;

E.R. Lozier, A.A. Isaev, E.A. Pomerantseva, V.S. Kaimonov, F.A. Konovalov, O.A. Schagina: obtained data for analysis;

E.L. Dadali: revised the manuscript, performed clinical examinations, performed literature analysis.

ORCID авторов / ORCID authors'

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

А.О. Боровиков / A.O. Borovikov: <https://orcid.org/0000-0001-5871-8005>

Е.Р. Лоzier / E.R. Lozier: <https://orcid.org/0000-0003-2901-0539>

В.С. Каймонов / V.S. Kaimonov: <https://orcid.org/0000-0001-9024-0785>

Ф.А. Коновалов / F.A. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>

О.А. Шагина / O.A. Schagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. The patient's parents gave written informed consent for the publication of his data.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы в 2020 г.

This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia to conduct research work in 2020.

Статья поступила: 19.09.2019. **Принята к публикации:** 30.04.2020.

Article submitted: 19.09.2019. **Accepted for publication:** 30.04.2020.

Опыт применения актовегина у пациента с когнитивными расстройствами при сахарном диабете (клиническое наблюдение)

М.В. Овсяук

КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева», консультативно-диагностическая поликлиника;
Россия, 680009 Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

Контакты: Мария Васильевна Овсяук mari.neuro@mail.ru

Диабетическая энцефалопатия — одно из поздних осложнений сахарного диабета, возникающее вследствие хронической гипергликемии и, как следствие, церебральной макро- и микроангиопатии. Когнитивные расстройства при диабетической энцефалопатии и связанная с ними дезадаптация больных приобретают большую социальную значимость в связи со стремительным ростом популяции пациентов, страдающих сахарным диабетом. Особую важность приобретают исследования препаратов, улучшающих когнитивные функции у таких больных. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с когнитивными расстройствами на фоне сахарного диабета, получавшей лечение актовегином. Описано влияние препарата на утилизацию глюкозы, антиоксидантный, антигипоксикантный и другие механизмы действия, позволяющие использовать терапию у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия, когнитивные расстройства, нейропротекция, актовегин

Для цитирования: Овсяук М.В. Опыт применения актовегина у пациента с когнитивными расстройствами при сахарном диабете (клиническое наблюдение). Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):93–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-93-98



Experience of actovegin use in a patient with cognitive impairment in diabetes mellitus (clinical case)

M. V. Ovsyuk

Regional Clinical Hospital № 1 named after prof. S. I. Sergeev, consultative diagnostic clinic;
9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia

Diabetic encephalopathy is one of the late complications of diabetes mellitus arising from chronic hyperglycemia and cerebral macro- and microangiopathy. Cognitive impairment developing during diabetic encephalopathy and the associated maladaptation of patients become even more socially significant due to the rapid increase in the number of patients suffering from diabetes mellitus. In this regard, studies of drugs that improve cognitive functions in patients with diabetes mellitus are of the particular importance. Clinical case of a patient with cognitive impairment and diabetes mellitus treated with actovegin describes its effect on glucose utilization, as well as antioxidant, antihypoxant and other mechanisms of action that allow the drug to be used in patients with cognitive impairment CI on the background of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, neuroprotection, actovegin

For citation: Ovsyuk M. V. Experience of actovegin use in a patient with cognitive impairment in diabetes mellitus (clinical case). Nervno-myshechkiye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(1):93–8. (In Russ.).

Введение

В мире насчитывается 415 млн взрослых, страдающих сахарным диабетом (СД) и, по мнению специалистов, к 2040 г. их число достигнет 640 млн [1], что подчеркивает высокую социальную значимость заболевания. В последнее время большое внимание уделяется поражению центральной нервной системы у пациентов с СД — диабетической энцефалопатии, которая развивается вследствие хронической гипергликемии и формирующейся на этом фоне церебральной макро- и микроангиопатии [2].

Диабетическая энцефалопатия занимает важное место в структуре сосудистых и смешанных форм когнитивных расстройств и деменции [3–5], увеличивая их риск по сравнению с лицами без СД на 19 % [6]. Тяжесть течения СД рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор риска деменции [7].

Проведенные в России и за рубежом многочисленные нейропсихологические исследования показали особенности когнитивных расстройств при СД. Преобладают нарушения управляющих функций мозга (УФМ), снижение произвольного внимания, скорости

выполнения операций, уменьшение объема вербальной памяти [8–13]. В настоящее время нет специально разработанных шкал и тестов для оценки когнитивных функций (КФ) у пациентов с СД. Чаще всего в клинических исследованиях и на практике скрининговыми инструментами являются Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [14] и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [15]. Для более подробного исследования отдельных доменов КФ могут быть дополнительно использованы общепринятые нейропсихологические тесты: тест последовательных соединений, беглости речи, тест Струпа для проверки УФМ, тест Рея для слухоречевой памяти, тест заучивания 5 слов или 10 слов для оценки мнестических функций и др.

Современные достижения нейровизуализации позволили подтвердить связь между когнитивными расстройствами и хронической гипергликемией, опосредованную структурными и функциональными изменениями головного мозга [16]. Показана статистически значимая связь СД с такими маркерами церебральной микроангиопатии, как лакунарные инфаркты [16, 17], общая и региональная (преимущественно в области гиппокампов) атрофия головного мозга [18–20], гиперинтенсивность белого вещества [21].

При помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии на моделях крыс с СД 2-го типа продемонстрировано снижение уровня N-ацетилспартата — индикатора плотности нейронов и маркера их нормального функционирования; повышение уровня лактата — показателя усиленного анаэробного гликолиза и ишемических изменений мозга; повышение уровня миоинозита — показателя глиальной пролиферации, характерного для нейровоспаления; повышение уровня возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и глутамина) и снижение уровня ингибирующего нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты [22].

В ряде исследований продемонстрирована высокая чувствительность к гипергликемии разных зон головного мозга, выполняющих КФ, в частности гиппокампа, отвечающего за обучение и память, и лобной коры, ответственной за УФМ [23, 24].

Среди возможных механизмов когнитивных расстройств при СД рассматриваются возникающие на фоне хронической гипергликемии нарушения транспорта и утилизации глюкозы, активация каскадов воспалительного и окислительного стресса, нарушение митохондриального метаболизма и энергетического обеспечения клеток [25–27], подавление пролиферации нейрональных клеток (нейрогенеза) в различных областях мозга [28, 29], что в конечном итоге приводит к нейродегенерации [30].

Выявление ключевых патофизиологических механизмов является важным звеном в разработке новых подходов к терапии. Большой интерес в настоящее

время представляют исследования влияния антиоксидантов, метаболических и противовоспалительных препаратов, уже показавших свою эффективность на животных моделях [31–33]. Одним из таких препаратов является актовегин, представляющий собой высокоочищенный, лишенный белковой части дериват крови телят, получаемый методом ультрафильтрации и состоящий из более чем 200 биологических субстанций. Молекулярный вес органических соединений, входящих в состав препарата, не превышает 5000 Da [34]. Основные компоненты актовегина — аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат, инозитолфосфолигосахариды, а также макроэлементы (магний, натрий, кальций, фосфор) и нейрoактивные микроэлементы (кремний, медь). Метаболический эффект актовегина, реализуемый при СД, заключается прежде всего в усилении утилизации кислорода и переноса глюкозы в митохондрии клеток, снижении уровня маркеров индукции апоптоза, чем обеспечивается нейропротективный эффект [35, 36] и улучшение КФ, подтверждаемое нейропсихологическими исследованиями.

В качестве иллюстрации изложенного приводим наблюдение пациентки с когнитивными расстройствами на фоне СД, получившей курс лечения актовегином.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 70 лет, предъявляет жалобы на забывчивость, снижение концентрации внимания, головные боли, эпизодическое головокружение и неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания: более 30 лет страдает СД 2-го типа с максимальным повышением глюкозы до 20 ммоль/л, получает комбинированную сахароснижающую терапию — глибенкламид, метформин, инсулин короткого действия. Самоконтроль гликемии проводит регулярно, диету соблюдает. Гликемия натощак 8,2–10,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,2 %. Наблюдается эндокринологом. Также длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. Регулярно принимает лизиноприл, индапамид. Уровень АД контролирует, адаптирована к 120–130/80–90 мм рт. ст.

В течение последнего года стала отмечать медленно прогрессирующее снижение памяти на текущие события, концентрации внимания, замедленность мышления, эпизодическую неустойчивость при ходьбе и головные боли. По этому поводу активно не обследовалась, не лечилась. В связи с сохраняющимися жалобами на когнитивные нарушения обратилась к неврологу.

Семейный анамнез: наследственность по СД неотягощена.

Соматический статус: общее состояние удовлетворительное. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст., пульс 78 уд/мин, ритм правильный. Периферических отеков нет.

Неврологический статус: сознание ясное. Критика к собственному состоянию не снижена. Темп мышления замедлен. Инструкции выполняет правильно, быстро истощается. Менингеальных знаков нет. Черепно-мозговые нервы интактны. Мышечная сила сохранена, тонус в конечностях не изменен. Сухожильные рефлексы средней живости, симметричные. Четких расстройств чувствительности нет. Умеренно выраженная неустойчивость в пробе Ромберга, легкая неуверенность при выполнении координаторных проб. Тазовые функции не нарушены.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Тл в стандартных режимах. Выявлена умеренная атрофия больших полушарий головного мозга, гиперинтенсивность белого вещества перивентрикулярно и субкортикально в височных и теменных долях (Фазекас 2).

Нейропсихологическое тестирование проводилось до начала введения актовегина в дозе 400 мг 3 раза в сутки и после окончания курса лечения (на 90-й день от начала исследования). Результаты представлены в таблице.

При проведении качественного анализа результатов нейропсихологического тестирования у пациентки выявлены умеренные когнитивные расстройства смешанного

типа — нарушение УФМ (в тестах последовательных соединений и беглости речи) со снижением объема кратковременной и долговременной памяти (тест заучивания 5 слов, субтест MMSE), легкими нарушениями конструктивного праксиса и зрительно-пространственного гнозиса. Тревожно-депрессивных расстройств по результатам шкал Бека и Спилберга у пациентки не выявлено.

При оценке динамики выполнения нейропсихологических тестов на фоне лечения актовегином наблюдалось улучшение показателей общего когнитивного уровня по шкале MMSE с 24 баллов до лечения до 26 баллов после курса актовегина; улучшение выполнения тестов на УФМ — увеличение количества слов в тесте на беглость речи, сокращение времени выполнения теста последовательных соединений; улучшение мнестических функций — увеличение объема непосредственного и отсроченного воспроизведения слов. Уровень тревоги и депрессии до и после лечения существенно не отличался.

Обсуждение

Когнитивные расстройства являются важной медико-социальной проблемой, актуальность которой возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Возникающие на фоне когнитивные

Результаты нейропсихологического исследования до и после лечения актовегином

Results of a neuropsychological study before and after actovegin treatment

Тест/шкала Test/scale	Результат Result	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
MMSE	24 балла 24 points	26 баллов 26 points
MoCA	16 баллов 16 points	16 баллов 16 points
Беглость речи методом ассоциаций Speech fluency by association method	19/17/9/13 слов 19/17/9/13 words	22/19/12/15 слов 22/19/12/15 words
Тест «рисования часов» “Clock drawing” test	8 баллов 8 points	8 баллов 8 points
Тест заучивания 5 слов 5 words memorization test	Непосредственное воспроизведение — 3 слова, отсроченное воспроизведение — 2 слова Direct reproduction — 3 words, delayed reproduction — 2 words	Непосредственное воспроизведение — 4 слова, отсроченное воспроизведение — 3 слова Direct reproduction — 4 words, delayed reproduction — 3 words
Тест последовательных соединений Serial connections Test	120 с 120 s	75 с 75 s
Шкала депрессии Бека Beck depression scale	9 баллов 9 points	9 баллов 9 points
Шкала тревоги Спилберга Spielberger alarm scale	Ситуативная тревожность — 26 баллов, личностная тревожность — 30 баллов Situational anxiety — 26 points, personal anxiety — 30 points	Ситуативная тревожность — 25 баллов, личностная тревожность — 29 баллов Situational anxiety — 25 points, personal anxiety — 29 points

Примечание. MMSE — Краткая шкала оценки психического статуса, MoCA — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Note. MMSE — Mini-Mental State Examination, MoCA — Montreal Cognitive Assessment.

расстройства, нарушения социальной адаптации, снижение качества жизни, в том числе в связи с низкой приверженностью к лечению коморбидных состояний, подчеркивают важность разработки и исследования препаратов, улучшающих КФ.

Как уже было сказано выше, положительное влияние актовегина на КФ реализуется благодаря его комплексному воздействию на клетки — увеличению потребления глюкозы и улучшению утилизации кислорода, что, в свою очередь, способствует активации энергетических процессов в клетке с повышением ее метаболизма [37]. Данные эффекты особенно важны у пациентов, страдающих СД. Вероятно, актовегин может оказывать дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных нарушениях, связанных с церебральной микроангиопатией, за счет улучшения параметров микроциркуляторного русла [38].

Эффективность актовегина в лечении когнитивных расстройств была продемонстрирована в ряде исследований у пациентов с цереброваскулярной патологией — дисциркуляторной энцефалопатией, хронической ишемией головного мозга, при постинсультных когнитивных расстройствах [39–43]. Во всех исследованиях показано достоверное улучшение показателей выполнения нейропсихологических тестов.

В двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании по оценке эффективности актовегина при постинсультных когнитивных расстройствах (ARTEMIDA) на 248 больных, получавших препарат в дозе 2000 мг/сут в виде внутривенных инфузий с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1200 мг/сут в течение 6 мес, показано статистически значимое улучшение показателей когнитивных функций по шкале Когнитивной оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog) [43].

В связи с ростом числа больных, страдающих СД и ассоциированными с ним когнитивными расстройствами, большой интерес представляют исследования эффективности актовегина с точки зрения его влияния на КФ у пациентов с диабетической энцефалопатией. В.Б. Сосина и соавт. оценили терапевтическое влияние актовегина на КФ у 60 пациентов с СД 2-го типа и когнитивными расстройствами, разделенных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей СД клинически значимой сердечно-сосудистой патологии [44]. После 3-месячного курса терапии актовегином в дозе 1200 мг/сут перорально (по 400 мг 3 раза в сут) отмечена положительная динамика в тестах на память, УФМ (планирование и контроль), улучшение

психической и общей активности, социальной адаптации пациентов. Наибольшая динамика отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска.

Ф.Э. Моргоевой и соавт. в открытом одноцентровом исследовании проведена оценка эффективности и переносимости препарата актовегин у больных с когнитивными расстройствами на фоне диабетической энцефалопатии (<28 баллов по MMSE) и дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией [40]. Обследовано 30 больных СД 2-го типа в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $58,9 \pm 7,0$ лет), длительностью СД свыше 5 лет. На фоне лечения отмечено улучшение состояния КФ (с $25,50 \pm 1,50$ до $27,47 \pm 1,00$ балл, $p < 0,01$). Прием актовегина не вызвал побочных эффектов ни у одного больного.

Также интересными представляются исследования эффективности препаратов с использованием современных нейровизуализационных методик, в частности функциональная МРТ (фМРТ) с когнитивными парадигмами. В одном из таких исследований, проведенном в Научном центре неврологии, объективизировали воздействия ряда нейрометаболических препаратов на КФ у больных с разными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний. 154 пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией проведено нейропсихологическое тестирование и фармакологическая фМРТ головного мозга с использованием когнитивной парадигмы. Анализ результатов фМРТ на фоне лечения актовегином выявил преимущественное увеличение активации области гиппокампа, ответственной за улучшение мнестических КФ. По мнению авторов, подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под влиянием комплексного, в том числе нейропротективного, механизма актовегина, а также возможным воздействием на нейропластичность [45].

Приведенное нами клиническое наблюдение также свидетельствует о том, что применение актовегина в комплексном лечении больных с когнитивными расстройствами при СД оказывает положительное влияние на КФ — общий когнитивный уровень, мнестическую деятельность и УФМ.

Таким образом, благодаря своему подтвержденному антиоксидантному, нейропротективному, вазоактивному и метаболическому действию, актовегин может быть эффективно использован для лечения когнитивных расстройств у пациентов с СД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. 304 p.
2. Alexandru N., Badila E., Weiss E. et al. Vascular complications in diabetes: Microparticles and microparticle associated microRNAs as active players. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;472(1):1–10. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.038. PMID: 26891868.
3. Summers W.K. Alzheimer's disease, oxidative injury, and cytokines. *J Alzheimers Dis* 2004;6(6):651–81. DOI: 10.3233/jad-2004-6609. PMID: 15665405.
4. Pasquier F., Boulogne A., Leys D., Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006;32(5Pt1):403–14. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70298-7. PMID: 17110895.
5. Jellinger K.A. The diabetic brain and dementia. *J Alzheimer's Dis Parkinsonism* 2015;5:193. DOI: 10.4172/2161-0460.1000193.
6. Rawlings A.M., Sharrett A.R., Schneider A.L. et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161(11):785–93. DOI: 10.7326/M14-0737. PMID: 25437406.
7. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Neurology* 1999;53(9):1937–42. DOI: 10.1212/wnl.53.9.1937. PMID: 10599761.
8. Monette M.C., Baird A., Jackson D.L. A meta-analysis of cognitive functioning in nondemented adults with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2014;38(6):401–8. DOI: 10.1016/j.cjcd.2014.01.014. PMID: 24933107.
9. Palta P., Schneider A.L., Biessels G.J. et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20(3):278–91. DOI: 10.1017/S1355617713001483. PMID: 24555960.
10. Moran C., Phan T.G., Chen J. et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care* 2013;36(12):4036–42. DOI: 10.2337/dc13-0143. PMID: 23939539.
11. van Elderen S.G., de Roos A., de Craen A.J. et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology* 2010;75(11):997–1002. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f25f06. PMID: 20837967.
12. Manschot S.M., Brands A.M., van der Grond J. et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(4):1106–13. DOI: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1323. PMID: 16567535.
13. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2017;9(1):90–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-90-95. [Sosina V.B., Zakharov V.V., Strokov I.A., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2017;9(1):90–5. (In Russ.)].
14. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
16. van Bussel F.C.G., Backes W.H., Hofman P.A.M. et al. Cerebral pathology and cognition in diabetes: the merits of multiparametric neuroimaging. *Front Neurosci* 2017;11:188. DOI: 10.3389/fnins.2017.00188. PMID: 28424581.
17. van Harten B., de Leeuw F.E., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2006;29(11):2539–48. DOI: 10.2337/dc06-1637. PMID: 17065699.
18. Gold S.M., Dziobek I., Sweat V. et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(4):711–9. DOI: 10.1007/s00125-007-0602-7. PMID: 17334649.
19. Biessels G.J., De Leeuw F.E., Lindeboom J. et al. Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):304–7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.069583. PMID: 16484636.
20. Biessels G.J., Koffeman A., Scheltens P. Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Neurol* 2006;253(4):477–82. DOI: 10.1007/s00415-005-0036-4. PMID: 16283097.
21. Akisaki T., Sakurai T., Takata T. et al. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(5):376–84. DOI: 10.1002/dmrr.632. PMID: 16506272.
22. Santhakumari R., Reddy I.Y., Archana R. Effect of type 2 diabetes mellitus on brain metabolites by using proton magnetic resonance spectroscopy—a systematic review. *Int J Pharma Bio Sci* 2014;5(4):1118–23. PMID: 25568610.
23. Sadeghi A., Hami J., Razavi S. et al. the effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: cellular and molecular aspects. *Int J Prev Med* 2016;7:57. DOI: 10.4103/2008-7802.178531. PMID: 27076895.
24. Perantie D.C., Wu J., Koller J.M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(9):2331–7. DOI: 10.2337/dc07-0351. PMID: 17575089.
25. Шмырев В.И., Боброва Л.С., Боброва Т.А. Нейропротективная терапия в неврологической практике. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2003;2:36–9. [Shmyrev V.I., Bobrova L.S., Bobrova T.A. Neuroprotective therapy in neurological practice. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik* = Kremlin medicine. Clinical herald 2003;2:36–9. (In Russ.)].
26. Fishel M.A., Watson G.S., Montine T.J. et al. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch Neurol* 2005;62(10):1539–44. DOI: 10.1001/archneur.62.10.noc50112. PMID: 16216936.
27. Zhou X., Zhang F., Hu X. et al. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice. *Physiol Behav* 2015;151:412–20. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.08.015. PMID: 26272354.
28. Mohamadi Y., Jameie S.B., Akbari M. et al. Hyperglycemia decreased medial amygdala projections to medial preoptic area in experimental model of diabetes mellitus. *Acta Med Iran* 2015;53(1):1–7. PMID: 25597598.
29. Yan T., Venkat P., Chopp M. et al. neurorestorative therapy of stroke in type 2 diabetes mellitus rats treated with human umbilical cord blood cells. *Stroke* 2015;46(9):2599–606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009870. PMID: 26243222.
30. Moran C., Beare R., Phan T.G. et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration.

- Neurology 2015;85(13):1123–30. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001982. PMID: 26333802.
31. Kuhad A., Chopra K. Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. *Exp Brain Res* 2008;185(3):411–20. DOI: 10.1007/s00221-007-1166-y. PMID: 17955223.
 32. Tuzcu M., Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;537(1–3):106–10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.03.024. PMID: 16626697.
 33. Kuhad A., Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol* 2007;576(1–3):34–42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.08.001. PMID: 17822693.
 34. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr* 2011;161(3–4):80–8. DOI: 10.1007/s10354-011-0865-y. PMID: 21404144.
 35. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. *Neuromolecular Med* 2011;13(4):266–74. DOI: 10.1007/s12017-011-8157-7. PMID: 21983748.
 36. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г., Винокуров М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH. Доклады Академии наук 2013;448(2):232–5. [Astashkin E.I., Gleizer M.G., Vinokurov M.G. et al. Actovegin reduces the level of oxygen radicals in whole blood samples of patients with heart failure and inhibits the development of necrosis of transplantable human neurons of the SK-N-SH line. *Doklady Akademii nauk* = *Reports of the Academy of Sciences* 2013;448(2): 232–235(In Russ).].
 37. Старчина Ю.А. Применение Актовегина в неврологии. Фармакотерапия 2010;63–7. [Starchina Yu.A. Use of Actovegin in neurology. *Farmakoterapiya* = *Pharmacotherapy* 2010;63–7(In Russ).].
 38. Шавловская О.А. Новые аспекты применения Актовегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. Эффективная фармакотерапия. Неврология 2016;(2):2–6. [Shavlovskaya O.A. New aspects of the use of Actovegin: from mechanisms to the effects. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya* = *Effective pharmacotherapy. Neurology* 2016;(2):2–6.(In Russ).].
 39. Кунц Г., Шуман Г. Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Неврологический журнал 2004;1:40–4. [Kunc G., Shuman G. Use of Actovegin for moderate dementia: results of a multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Nevrologicheskij zhurnal* = *Neurological Journal* 2004;1:40–4(In Russ).].
 40. Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. Русский медицинский журнал 2005;6:302–4. [Morgoeva F.E., Ametov A., Stokov I.A. Diabetic encephalopathy and polyneuropathy: therapeutic possibilities of Actovegin. *Russkij medicinskiy zhurnal* = *Russian medical journal* 2005;6:302–4(In Russ).].
 41. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Кабанов А.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Consilium medicum* 2006;8(2):27–9. [Chugunov A.V., Kamchatnov P.R., Kabanov A.A. et al. Possibilities of metabolic therapy in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Consilium medicum* 2006;8(2):27–9. (In Russ).].
 42. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Русский медицинский журнал 2002; 12(13):543–6. [Yansen V., Brukner G.V. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using Actovegin forte tablets (double-blind, placebo-controlled study). *Russkij medicinskiy zhurnal* = *Russian medical journal* 2002;12(13):543–6. (In Russ).].
 43. Guekht A., Skoog I., Edmundson S. et al. ARTEMIDA Trial (A randomized trial of efficacy, 12 months international double-blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of Actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke* 2017;48(5):1262–70. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014321. PMID: 28432265.
 44. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(1):90–5. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1-90-95. [Sosina V.B., Zakharov V.V., Stokov I.A., Vakhnina N.V. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2017;9(1):90–5(In Russ).].
 45. Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(3):30–9. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4. [Tanashyan M.M., Kononov R.N., Lagoda O.V. New approaches to correction of cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnnoy nevrologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2018;12(3):30–9. (In Russ).].

ORCID автора / ORCID of author

М.В. Овсянко / M.V. Ovsyuk: <https://orcid.org/0000-0001-5864-8860>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient signed an informed consent to publish her data.

Статья поступила: 01.04.2020. **Принята к публикации:** 09.05.2020.

Article submitted: 01.04.2020. **Accepted for publication:** 09.05.2020.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.