

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Стационарное течение атипичных  
форм хронической воспалительной  
демиелинизирующей полинейропатии**

**Опыт применения ритмической  
периферической магнитной  
стимуляции при пояснично-  
крестцовой радикулопатии**

**Применение ультразвукового  
исследования периферических  
нервов в оценке площади поперечного  
сечения у детей**

**Синдром Шварца–Джампела:  
опыт диагностики  
и ортопедического лечения**

# 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  
ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ  
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 Т.В. Помилуйко**  
Дизайн Е.В. Степанова

**Верстка Е.В. Степанова**  
Служба подписки и распространения  
**И.В. Шургаева, +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. № 2. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

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

2 **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 Антони**, 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 of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

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](http://www.neuromuscular.ru)

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[www.nmb.elpub.ru](http://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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Send articles to e-mail:  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

Managing Editor L.M. Boriskina  
[Boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:Boriskina.lidiya@gmail.com)

Proofreader T. V. Pomiluyko

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

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

Project Manager  
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,  
[alla@abvpress.ru](mailto: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 2. 1-60.

©PH «ABV-Press», 2020

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

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

2<sup>Vol. 10</sup>  
'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

- П.А. Чаусова, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков*  
 Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 2) . . . . . 12

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, А.С. Ризванова*  
 Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии . . . . . 22
- В.Н. Блохина, М.М. Копачка, Е.М. Трошина, Д.С. Каньшина, С.Г. Николаев*  
 Опыт применения ритмической периферической магнитной стимуляции при пояснично-крестцовой радикулопатии . . . . . 31
- А.Ф. Муртазина, О.А. Шагина, Т.Б. Миловидова, Е.Л. Дадали, Г.Е. Руденская, С.А. Курбатов, Т.В. Федотова, С.С. Никитин, П.А. Спарбер, М.Д. Орлова, А.В. Поляков*  
 Клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D (типа Lom) в России . . . . . 39
- М.А. Бедова, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко*  
 Применение ультразвукового исследования периферических нервов в оценке площади поперечного сечения у детей . . . . . 46

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- В.М. Кенис, В.Н. Команцев, А.Ю. Димитриева, Е.В. Мельченко, Е.С. Моренко*  
 Синдром Шварца–Джампела: опыт диагностики и ортопедического лечения . . . . . 53

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 60

## Contents

### LECTURES AND REVIEWS

- P.A. Chausova, O.P. Ryzhkova, A.V. Polyakov*  
Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (part 2) . . . . . 12

### ORIGINAL REPORTS

- D.A. Grishina, N.A. Suponeva, A.S. Rizvanova*  
Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: a clinical observation for 8 patients without pathogenic therapy . . . . . 22
- V.N. Blokhina, M.M. Kopachka, E.M. Troshina, D.S. Kanshin, S.G. Nikolaev*  
The experience with repetitive peripheral magnetic stimulation in subjects with lumbosacral radiculopathy . . . . . 31
- A.F. Murtazina, O.A. Shchagina, T.B. Milovidova, E.L. Dadali, G.E. Rudenskaya, S.A. Kurbatov, T.V. Fedotova, S.S. Nikitin, P.A. Sparber, M.D. Orlova, A.V. Polyakov*  
Clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D (type Lom) in Russia . . . . . 39
- M.A. Bedova, A.V. Klimkin, V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko*  
Nerve ultrasound in the assessment of cross-sectional area in healthy children. . . . . 46

### CLINICAL CASE

- V.M. Kenis, V.N. Komantsev, A. Yu. Dimitrieva, E.V. Melchenko, E.S. Morenko*  
Schwartz–Jampel syndrome: comprehensive diagnostics and orthopedic treatment. . . . . 53

### INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 60

## Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 2)\*

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

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Министерства науки и высшего образования России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Полина Александровна Чаусова polinaalex85@gmail.com

*Дистрогликанопатии — одна из групп врожденных мышечных дистрофий, возникновение которых связано с нарушением гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана. Сегодня известно 18 генов, ответственных за развитие этого состояния. Во 2-й части данного обзора представлены классификация, фенотипические формы, клинические признаки, патогенез и этиология данной формы врожденных мышечных дистрофий. Помимо этого, рассмотрены вопросы молекулярной диагностики врожденных мышечных дистрофий и предоставлены сведения о современных разработках терапии данной патологии.*

**Ключевые слова:** врожденная мышечная дистрофия, дистрогликанопатии, молекулярная диагностика

**Для цитирования:** Чаусова П.А., Рыжкова О.П., Поляков А.В. Клинико-генетическая характеристика врожденных мышечных дистрофий (часть 2). *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(2):12–21.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-12-21



### Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (part 2)\*

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

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

*Dystroglycanopathy is one of the groups of congenital muscular dystrophies, the occurrence of which is associated with a disorder of  $\alpha$ -dystroglycan glycosylation. To date, 18 genes responsible for the development of this condition are known. The 2<sup>nd</sup> part of this review presents the classification, phenotypic forms, clinical features, pathogenesis and etiology of this type of congenital muscular dystrophies. In addition, the issues of molecular diagnosis of congenital muscular dystrophies are considered and information on modern developments in the treatment of this pathology is provided.*

**Key words:** congenital muscular dystrophy, dystroglycanopathy, molecular diagnostics

**For citation:** Chausova P.A., Ryzhkova O.P., Polyakov A.V. Clinical and genetic characteristics of congenital muscular dystrophies (part 2). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(2):12–21. (In Russ.).

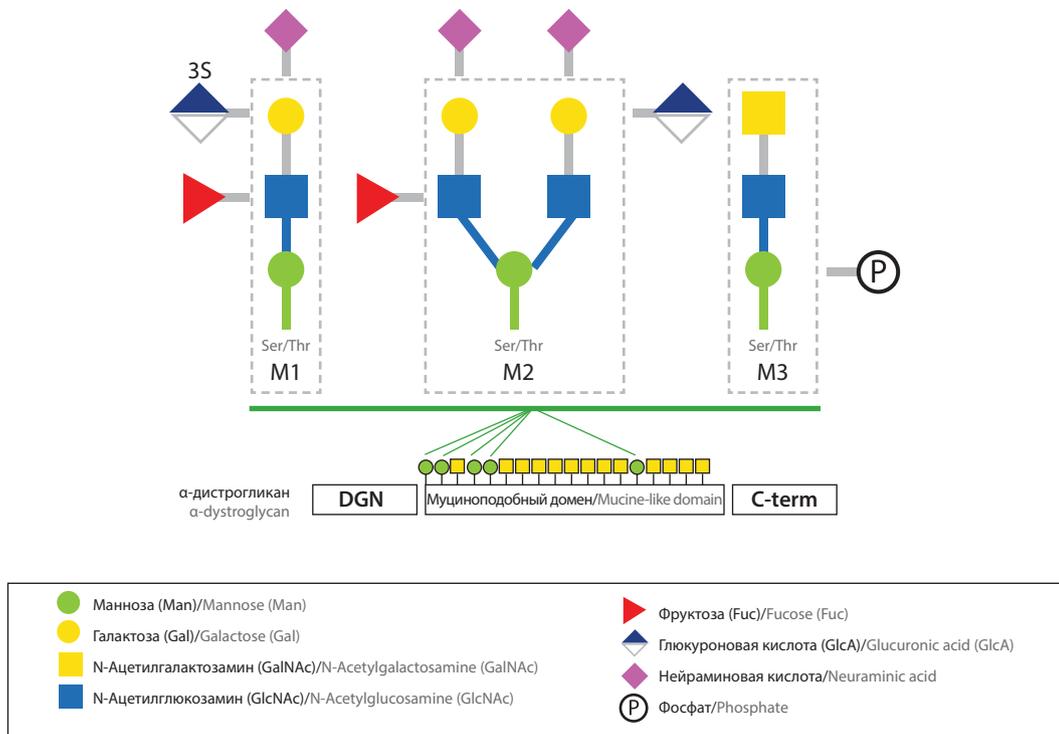
#### Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) входят в состав большой группы наследственных нервно-мышечных болезней. Характеризуются гипотонией, мышечной слабостью, дистрофическими изменениями в мышцах, контрактурами, повышенным или нормальным уровнем креатинфосфокиназы (КФК). В некоторых случаях могут быть задержка умственного развития, респираторные осложнения, трудности с питанием. Манифестация болезней в данной группе отмечается с рождения либо в раннем детстве. Тип наследования

большинства форм ВМД — ауtosомно-рецессивный, но некоторые формы могут иметь ауtosомно-доминантный тип. Обсуждаемые состояния отличаются большой гетерогенностью, основная часть которых была описана в 1-й части обзора. В данной части обсуждается большая группа дистрогликанопатий — ВМД, связанных с нарушением гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана [1].

Гликозилирование — процесс, в результате которого белки, продуцирующиеся эукариотическими клетками, посттрансляционно модифицируются путем

\* Часть 1 см.: 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. [Part 1 see: Chausova 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.)].



**Рис. 1.** Схема структуры  $\alpha$ -дистрогликана: O-маннозил гликаны на муциноподобном домене (количество и порядок сайтов гликозилирования не соответствуют опубликованным картографическим исследованиям). Пунктирные линии, M1, M2, M3 – core M1, core M2, core M3 соответственно, DGN – N-концевой домен, C-term – C-концевой домен  $\alpha$ -дистрогликана, Ser – серин, Thr – треонин, 3S – 3-O-сульфатирование (адаптировано из [6] с разрешения авторов)

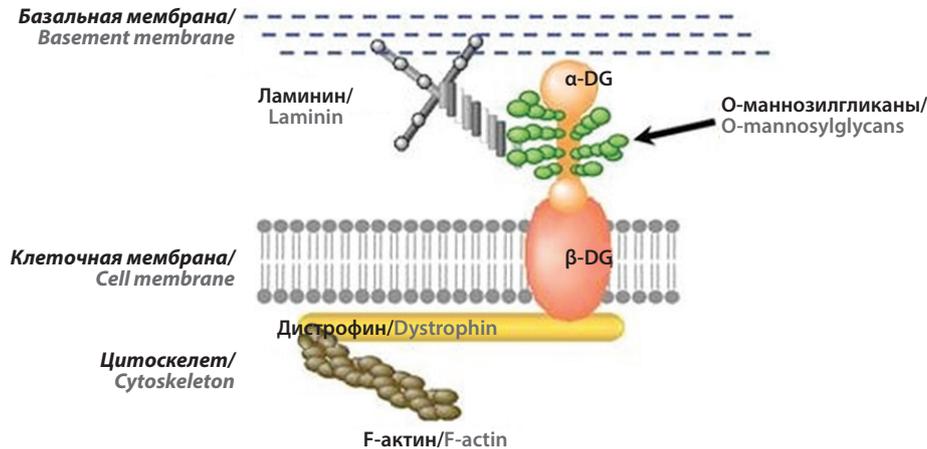
**Fig. 1.** Schematic structure of  $\alpha$ -dystroglycan: O-mannosyl glycans identified on mucin-like domain (the number and order of glycosylation sites don't follow the published mapping studies precisely). Dotted lines, M1, M2, M3 – core M1, core M2, core M3 respectively. DGN – N-terminal domain, C-term – C-terminal domain of  $\alpha$ -dystroglycan, Ser – serine, Thr – threonine, 3S – 3-O-sulfation (adapted from [6] with the authors permission)

добавления гликанов (полимеров, состоящих из моносахаридных звеньев, соединенных O-гликозидными связями). Гликановые фрагменты гликопротеидов не только влияют на их конформацию и стабильность, но также играют важную роль в процессах молекулярного распознавания при бактериальной и вирусной инфекции, клеточной адгезии, дифференцировке и т. п. Процесс гликозилирования имеет большое значение для функции и структуры мембранных и секретируемых белков, нарушение которого приводит к синтезу гликопротеидов с измененной функцией. Существует 2 основные группы гликанов гликопротеидов в соответствии с их областями гликан-пептидной связи: N-гликаны (связанные с амидной группой аспаргина (Asn)) и O-гликаны (связанные с гидроксильной группой серина (Ser) или треонина (Thr)) [2–4]. Синтез N-гликанов происходит в 3 этапа: образование нуклеотидсвязанных сахаров, сборка (в цитозоле и эндоплазматическом ретикулуме) и обработка (в аппарате Гольджи). Синтез O-гликанов в основном происходит в аппарате Гольджи [5]. O-гликаны, расположенные на муциноподобном домене дистрогликана, разделяют на 3 группы: M1, M2, M3 (рис. 1) [6, 7].

При модификации  $\alpha$ -дистрогликана используется сахар манноза, при этом сам процесс называется

O-маннозилирование, он играет важную роль в развитии мышц и мозга [3].

$\alpha$ -дистрогликан – гликопротеин внеклеточного матрикса, прикрепленный к клеточной мембране путем связывания с трансмембранным гликопротеином  $\beta$ -дистрогликаном. Дистрогликан кодируется геном *DAG1*, затем подвергается посттрансляционной модификации в  $\beta$ -дистрогликан, который связывается с дистрофином и охватывает сарколемму, и в  $\alpha$ -дистрогликан, который связывается с  $\beta$ -дистрогликаном на внеклеточной стороне и функционирует как важный матричный рецептор (рис. 2).  $\alpha$ -дистрогликан связывает такие внеклеточные лиганды, как ламинин-211 в сарколемме, нейрексин в головном мозге и агрин в нервно-мышечных соединениях, и играет важную роль в стабильности сарколеммальной и базальной мембран, миграции нейрональных клеток и сборке внеклеточного матрикса в мышцах, мозге и периферических нервах, связывая базальную пластинку с белками цитоскелета [3, 8]. Гипогликозилирование, или условная делеция,  $\alpha$ -дистрогликана препятствует взаимодействию между  $\alpha$ -дистрогликаном и белками внеклеточного матрикса [3]. Гликозилирование – сложный и объемный процесс, в котором участвуют разные трансферазы, дефицит которых может приводить к ВМД.



**Рис. 2.** Молекулярная организация дистрофин-гликопротеинового комплекса.  $\alpha$ -DG –  $\alpha$ -дистрогликан,  $\beta$ -DG –  $\beta$ -дистрогликан (адаптировано из [3] с разрешения авторов)

**Fig. 2.** Molecular organization of the dystrophin-glycoprotein complex.  $\alpha$ -DG –  $\alpha$ -dystroglycan,  $\beta$ -DG –  $\beta$ -dystroglycan (adapted from [3] with the authors permission)

### Классификация

Сегодня идентифицировано 18 генов, участвующих в развитии дистрогликанопатий, которые по этиологии делятся на 3 группы: первичные (мутации в гене *DAG1*), вторичные (мутации в генах, непосредственно участвующих в O-маннозилровании  $\alpha$ -дистрогликана) и третичные (мутации в генах, напрямую не участвующих в O-маннозилровании  $\alpha$ -дистрогликана) (табл. 1) [4].

По данным OMIM, дистрогликанопатии фенотипически делятся на 3 группы: ВМД-дистрогликанопатия с аномалиями мозга и глаз (тип А), ВМД с умственной отсталостью и без нее (тип В), мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (поясно-конечностная, (тип С) (табл. 2) [8]. Фенотипическая тяжесть состояния пациента определяется тем, в какой степени выявленная мутация влияет на процесс гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана, а не тем, в каком именно гене она произошла.

**Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия с аномалиями мозга и глаз (тип А)** – самый тяжелый клинический вариант  $\alpha$ -дистрогликанопатий. Сегодня описано 14 генов, мутации в которых приводят к развитию данной группы ВМД (см. табл. 2) [8]. По данным литературы, 1-е место среди причин развития  $\alpha$ -дистрогликанопатий в Китае и Финляндии занимают мутации в гене *POMGnT1*, в Японии – мутации в гене *FKTN* [9–11]. ВМД-дистрогликанопатия с аномалиями мозга и глаз характеризуется мальформациями мозга и глаз, умственной отсталостью и мышечной дистрофией. В данную группу отнесены 3 фенотипические формы с аутосомно-рецессивным типом наследования: синдром Уокера–Варбурга (Walker–Warburg syndrome, WWS), болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (Muscle, Eyes, Brain, МЕВ) и ВМД Фукуямы (Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD).

Другое название **синдрома Уокера–Варбурга** – **HARD ± E** (H (hydrocephalus), A (agyria), RD (retinal dysplasia), ± E (encephalocele)) [12]. Синдром является самой тяжелой формой ВМД -дистрогликанопатии с аномалиями мозга и глаз. Манифестация начинается внутриутробно или сразу после рождения, характеризуется глубокой умственной отсталостью, глазными аномалиями (врожденная катаракта, микрофтальм, буфтальм, отслойка сетчатки, экзофтальм, пороки развития сетчатки, пороки развития передней камеры, гипоплазия зрительного нерва, колобома), тяжелыми структурными аномалиями головного мозга, некоторые из них, помимо магнитно-резонансной томографии (МРТ), могут выявляться во время ультразвукового исследования плода (полная агирия или тяжелая лиссэнцефалия, выраженная гидроцефалия, тяжелое поражение мозжечка, полное или частичное отсутствие мозолистого тела, дилатация желудочков, энцефалоцеле), микротией, отсутствием слухового канала, расщелиной губы и нёба, тяжелой гипотонией, мышечной дистрофией, отсутствием моторного развития [13–19]. При проведении иммуногистохимического исследования (ИГХ) и western blot анализа в мышечной ткани выявляются гипогликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана, вторичный дефицит мерозина [20]. Уровень КФК повышен. Пациенты с данной формой ВМД обычно погибают на 1-м году жизни.

Фенотипическая форма группы ВМД-дистрогликанопатий с аномалиями мозга и глаз **болезнь с поражением мышц, глаз и головного мозга (МЕВ)** описана Р. Santavuori в 1977 г. в финской популяции [21]. По данным С. Diesen и соавт., МЕВ встречается во всем мире, но чаще всего в Финляндии, что обусловлено эффектом основателя. Самая частая мутация при МЕВ в финской популяции – с.1539+1G>A в гене *POMGNT1*, приводящая к изменению канонического донорного

Таблица 1. Гены, ответственные за развитие  $\alpha$ -дистрогликанопатий

Table 1. Genes responsible for the development of  $\alpha$ -dystroglycanopathies

Подгруппа дистрогликанопатий Subgroup of dystroglycanopathies	Ген Gene	Локус Locus	Количество экзонов Number of exons	Функции Function
Первичные Primary	<i>DAG1</i>	3p21.31	2	Дистрогликан Dystroglycan
Вторичные Secondary	<i>POMT1</i>	9q34.13	20	Протеин О-маннозилтрансфераза Protein O-mannosyltransferase
	<i>POMT2</i>	14q24.3	21	Протеин О-маннозилтрансфераза Protein O-mannosyltransferase
	<i>POMGNT1</i>	1p34.1	25	Протеин О-манноза $\beta$ -1,2-N-ацетилглюкозаминил-трансфераза Protein O-mannose $\beta$ -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase
	<i>FKTN</i>	9q31	10	Рибитол-5-фосфаттрансфераза Ribitol-5-phosphate transferase
	<i>FKRP</i>	19q13.3	4	Рибитол-5-фосфаттрансфераза Ribitol-5-phosphate transferase
	<i>LARGE</i>	22q12.3-q13.1	16	$\beta$ -1,3-глюкуронилтрансфераза и $\alpha$ -1,3-ксилозилтрансфераза $\beta$ -1,3-glucuronyltransferase and $\alpha$ -1,3-xylosyltransferase
	<i>POMGNT2</i>	3p22.1	1	Протеин О-манноза $\beta$ -1,4-N-ацетилглюкозаминил-трансфераза Protein-O-mannose $\beta$ -1,4-N-acetylglucosaminyltransferase
	<i>B3GALNT2</i>	1q42.3	14	$\beta$ -1,3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза $\beta$ -1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase
	<i>B4GAT1</i>	11q13.2	2	$\beta$ -1,4-глюкуронилтрансфераза $\beta$ -1,4-glucuronyltransferase
	<i>POMK</i>	8p11.21	5	Протеин-О-манноза киназа Protein-O-mannose kinase
<i>TMEM5</i>	12q14.2	6	Рибитол-5-фосфат $\beta$ -1,4-ксилозилтрансфераза Ribitol-5-phosphate $\beta$ -1,4-xylosyltransferase	
Третичные Tertiary	<i>GMPPB</i>	3p21.31	10/8	GDP-манноза пиррофосфорилаза GDP-mannose pyrophosphorylase
	<i>DPM1</i>	20q13.13	9	Долихол-фосфат-манноза синтаза Dolichol-phosphate-mannose synthase
	<i>DPM2</i>	9q34.11	4	Долихол-фосфат-манноза синтаза Dolichol-phosphate-mannose synthase
	<i>DPM3</i>	1q22	2	Долихол-фосфат-манноза синтаза Dolichol-phosphate-mannose synthase
	<i>DOLK</i>	9q33.1-q34.11	1	Долихол киназа Dolichol-phosphate-mannose synthase
	<i>ISPD</i>	7p21.2	10	CDP-рибитол синтетаза CDP-ribitol synthetase

сайта сплайсинга [10]. МЕВ манифестируют с рождения и характеризуются вариабельной, но обычно тяжелой умственной отсталостью, генерализованной мышечной слабостью, включая мышцы лица и шеи, судорогами, контрактурами, аномалиями развития головного мозга, но при этом они менее выражены, чем при WWS

(пахигирия с преимущественным вовлечением лобно-теменных долей, полимикрогирия, гипоплазия мозжечка, дисплазия мозжечка, гидроцефалия, уплощение моста и ствола головного мозга). Часто наблюдаются нарушения зрения, в том числе атрофия сетчатки, прогрессирующая близорукость, ювенильные катаракты.

Таблица 2. Классификация дистрогликанопатий

Table 2. Classification of dystroglycanopathies

Заболевание Disease	Тип Type	Ген Gene	Манифестация Manifestation
Врожденная мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (с аномалиями мозга и глаз) Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies)	A1	<i>POMT1</i>	С рождения/в раннем детстве From the birth/early childhood
	A2	<i>POMT2</i>	
	A3	<i>POMGNT1</i>	
	A4	<i>FKTN</i>	
	A5	<i>FKR</i>	
	A6	<i>LARGE1</i>	
	A7	<i>ISPD</i>	
	A8	<i>POMGNT2</i>	
	A9	<i>DAG1</i>	
	A10	<i>RXYLT1/TMEM5</i>	
	A11	<i>B3GLNT2</i>	
	A12	<i>POMK</i>	
	A13	<i>B4GAT1</i>	
	A14	<i>GMPPB</i>	
Врожденная мышечная дистрофия дистрогликанопатия (с умственной отсталостью или без нее) Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with or without mental retardation)	B1	<i>POMT1</i>	С рождения/в раннем детстве From the birth/early childhood
	B2	<i>POMT2</i>	
	B3	<i>POMGnT1</i>	
	B4	<i>FKTN</i>	
	B5	<i>FKRP</i>	
	B6	<i>LARGE1</i>	
	B14	<i>GMPPB</i>	
Мышечная дистрофия-дистрогликанопатия (поясно-конечностная) Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle)	C1	<i>POMT1</i>	В детстве или во взрослом возрасте Childhood or adult
	C2	<i>POMT2</i>	
	C3	<i>POMGNT1</i>	
	C4	<i>FKTN</i>	
	C5	<i>FKRP</i>	
	C7	<i>ISPD</i>	
	C8	<i>POMGNT2</i>	
	C9	<i>DAG1</i>	
	C12	<i>POMK</i>	
	C14	<i>GMPPB</i>	

Редко больные могут с задержкой приобретать способность к самостоятельному передвижению. Больные этой формой ВМД могут научиться произносить несколько слов [13, 22]. При проведении ИГХ и westernblot-анализа в мышечной ткани выявляются гипогликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана, вторичный дефицит ламинина [20]. Уровень КФК повышен. Продолжительность жизни при этой форме ВМД больше, чем при WWS.

**Врожденная мышечная дистрофия Фукуямы** описана в Японии в 1960 г. Y. Fukuyama и соавт. и является 2-й по частоте формой мышечных дистрофий (после мышечной дистрофии Дюшенна) у детей в Японии (частота 0,7–1,2 на 10 тыс. новорожденных) [11, 21]. Данная форма ВМД обусловлена мутациями в гене *FKTN*, кодирующем белок FKTN, который, по сообщениям T. Endo и соавт., может быть кандидатом в фермент, синтезирующий tandemную структуру рибитол-5-фосфат [3, 4]. Ген картирован на 9q31 и состоит из 10 экзонов. Описано 60 патогенных/вероятно патогенных вариантов в данном гене. Из них 60 % приходится на долю миссенс/нонсенс-мутаций, 10 % – на мутации сайта сплайсинга, 10 % – на долю малых делеций, 8,4 % – на малые инсерции, 5 % – на протяженные инсерции, 3,3 % – на небольшие инделы,

3,3 % – протяженные делеции [23]. Наиболее частой мутацией в данном гене в японской популяции является ретроинверсионная вставка размером 3 kb в 3'UTR (нетранслируемая область) [11, 24]. Заболевание возникает в раннем детстве, характеризуется слабым криком, плохим сосанием, задержкой развития, генерализованной мышечной слабостью, мышечной дистрофией. В статусе: контрактуры бедренных, коленных, межфаланговых суставов, слабость лицевых и шейных мышц, офтальмологические нарушения (атрофия зрительного нерва, отслоение сетчатки, катаракта, косоглазие, близорукость, дальнозоркость, микрофтальм). У детей с тяжелой формой FCMD и больных старше 10 лет поражается сердце, возникают трудности с питанием и глотанием, которые могут приводить к рецидивирующей аспирационной пневмонии и смерти. Более чем у 50 % возникают судороги (генерализованные тонико-клонические приступы, сложные парциальные приступы, парциальные приступы с вторичной генерализацией, инфантильные спазмы, тонические приступы, миоклонические приступы). У всех больных присутствует умственная отсталость, коэффициент интеллекта (IQ) обычно составляет от 30 до 60. При проведении МРТ головного

мозга выявляются аномалии (лиссэнцефалия II типа, пахигирия, агирия, гидроцефалия, мозжечковые кисты, гипоплазия ствола мозга, гипоплазия мозжечка, изменения белого вещества). При проведении ИГХ и western blot-анализа в мышечной ткани выявляется гипогликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана. Уровень КФК повышен. Мозговые и глазные аномалии, диагностируемые у большинства больных с FCMD, не отличаются от аномалий у пациентов с МЕВ за пределами Японии. Многие авторы отмечают схожесть фенотипического проявления МЕВ и FCMD, и часто в литературе используется термин МЕВ/FCMD-синдром. Также в литературе описаны мутации в гене *FKRP* у пациентов с синдромом Уокера–Варбурга [25–29].

**Врожденные мышечные дистрофии-дистрогликанопатии с умственной отсталостью или без нее (тип В)** – по фенотипу менее тяжелые ВМД, чем мышечная дистрофия-дистрогликанопатия типа А, но более тяжелые, чем тип С. Данная форма ВМД возникает в результате мутаций в тех же 7 генах, которые участвуют в развитии ВМД-дистрогликанопатий с аномалиями мозга и глаз (см. табл. 2) [8]. При этом, учитывая фенотип и ген, в котором произошла мутация, можно выделить несколько подгрупп: ВМД-дистрогликанопатии с умственной отсталостью (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *LARGE1*, *GMPPB*), ВМД-дистрогликанопатии без умственной отсталости (*FKTN*), ВМД-дистрогликанопатии с умственной отсталостью или без таковой (*FKRP*) [8]. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

**Врожденные мышечные дистрофии с умственной отсталостью (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *LARGE1*, *GMPPB*)** характеризуются сочетанием мышечных проявлений с умственными нарушениями и легкими структурными изменениями головного мозга (могут быть не у всех больных). Заболевание проявляется с рождения или в раннем детстве. Характерны микроцефалия, близорукость, косоглазие, контрактуры суставов, мышечные проявления, задержка психомоторного развития, связанного с умственной отсталостью. У некоторых пациентов возможны аномалии сердца. При МРТ головного мозга возможны расширения желудочков, гипоплазия мозолистого тела, умеренная гипоплазия мозжечка и атрофия коры головного мозга, аномалии белого вещества. Некоторые больные достигают только навыка сидения с поддержкой, в то время как другие учатся самостоятельно передвигаться, но в дальнейшем могут утратить эту способность. Уровень КФК повышен. Электронейромиографическое исследование выявляет первично-мышечный тип поражения. При проведении western blot-анализа и ИГХ выявляются гипогликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана и вторичный дефицит ламинина [30–32].

**Врожденные мышечные дистрофии-дистрогликанопатии без умственной отсталости (*FKTN*)** описаны у 2 детей, характеризуются мышечной дистрофией, гипотонией в раннем детстве. Уровень КФК повышен. При проведении western blot-анализа и ИГХ – гипогликозилирование

$\alpha$ -дистрогликана. У 1 ребенка при проведении МРТ выявлены умеренные изменения белого вещества головного мозга, а у другого не было структурных нарушений [13, 32].

**Врожденные мышечные дистрофии-дистрогликанопатии с умственной отсталостью или без таковой (*FKRP*)** возникают в результате мутаций в гене *FKRP* на 19q13.3, который, по мнению Т. Endo и соавт., так же как и ген *FKTN*, кодирует белок, являющийся кандидатом в ферменты, синтезирующие тандемную структуру рибитол-5-фосфат [3, 4]. Ген *FKRP* состоит из 3 некодирующих экзонов и 1 большого, кодирующего в 3,8 тыс. пар нуклеотидов, который содержит часть 5'-нетранслируемой области (UTR), всю открытую рамку считывания и 3'-UTR. Этот подтип ВМД характеризуется ранним началом, гипотонией, слабостью лицевых мышц, мышечной дистрофией, задержкой моторного развития, мышечной псевдогипертрофией, трудностями при ходьбе, частыми падениями. Некоторые пациенты никогда не смогут ходить, другие теряют этот навык со временем. У некоторых больных возможны аномалии головного мозга при проведении МРТ (белого вещества, атрофии и кисты мозжечка). Умственная отсталость развивается не у всех больных. На МРТ-изображениях мышц определяется жировая инфильтрация. Уровень КФК повышен. При western blot анализ и ИГХ – гипогликозилирование  $\alpha$ -дистрогликана и вторичный дефицит мерозина [33–36].

**Мышечные дистрофии-дистрогликанопатии (поясно-конечностные)** представляют самый мягкий вариант фенотипического спектра дистрогликанопатий, которые возникают в результате мутаций в 10 генах, ответственных за развитие  $\alpha$ -дистрогликанопатий (см. табл. 2). Характеризуется вариабельным возрастом манифестации, мышечной слабостью, псевдогипертрофией мышц, трудностями при ходьбе, частыми падениями. У некоторых пациентов могут быть умственная отсталость и различные легкие мозговые аномалии. Поражение сердца наблюдается не у всех больных. При МРТ мышц – жировая инфильтрация. Уровень КФК повышен [37–41].

#### Молекулярно-генетическая диагностика врожденных мышечных дистрофий

Схожесть клинических проявлений различных форм ВМД представляет собой проблему при определении конкретной формы болезни. Диагностика включает сбор анамнеза, клинический осмотр, проведение лабораторных исследований (уровень КФК и сывороточных трансаминаз), электронейромиографию, компьютерную томографию, МРТ, биопсию мышц [20]. Несмотря на важную роль всего вышеперечисленного, молекулярно-генетическое исследование является основным способом установления точного диагноза [42]. С момента первого молекулярного подтверждения ВМД прошло около 25 лет, и за это время было идентифицировано

примерно 30 генов, принимающих участие в развитии ВМД. Сегодня используются такие методы, как MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), MPS (massively parallel sequencing), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [43]. Предложены таргетные панели для секвенирования определенных групп генов.

Интерпретация полученных данных упрощается, если патогенность вариантов очевидна и мутации согласуются с характерным типом наследования. Описаны случаи затруднения интерпретации полученных результатов. Ниже представлены 2 вероятных сценария [44].

**«Исчезнувший» второй аллель:** диагностируется только 1 патогенный/вероятно патогенный вариант при аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания. Например, при мерозиннегативной мышечной дистрофии, так как около 10 % патогенных/вероятно патогенных вариантов, ответственных за развитие MDC1A1, являются крупными делециями/инсерциями, которые при использовании таргетной панели не определяются [23]. В этих случаях необходимо исследование методом MLPA. Другие причины «отсутствующего» второго аллеля — мутации в регуляторных областях гена, а также глубокие интронные мутации, не попадающие в область анализа, которые могут влиять на сплайсинг. Рекомендуется исследование кДНК в биоптате мышц или дермальных культурах фибробластов. Также важно подтверждать варианты, выявленные в гомозиготном состоянии, так как при секвенировании они не отличаются от таковых в гемизиготном состоянии. Для этого возможен поиск протяженных делеций у пробанда или поиск данного варианта нуклеотидной последовательности у его родителей. Если интересующий вариант выявлен только у одного из родителей, возможно, данный вариант находится в гемизиготном состоянии.

**Распознавание доминантных вариантов.** Наследование мутаций должно коррелировать с фенотипом и не противоречить аутосомно-доминантному типу наследования в семейных случаях. В спорадических случаях должен быть подтвержден статус *de novo*. При этом всегда следует учитывать возможность герминального или соматического мозаицизма при мутациях *de novo*, так как данная информация важна для дальнейшего планирования рождения здорового ребенка. Все варианты, описанные сегодня как патогенные при врожденной ламинопатии (MDCL), являются доминантными. COL6-зависимые ВМД наследуются как по доминантному, так и по рецессивному типу. Для генетического консультирования и прогноза риска рождения больного ребенка необходимо решить, является ли обнаруженная мутация доминантной или в данном случае обнаружена только 1 из 2 рецессивных мутаций («исчезнувший» аллель). Следует помнить, что протяженные делеции и инсерции, а также глубокоинтронные мутации могут быть причиной

болезней с доминантным наследованием, но не выявляться большинством рутинных методов.

### Лечение врожденных мышечных дистрофий

Сегодня нет лечения ни одной из форм ВМД, однако имеются препараты на стадии клинических испытаний. Лекарственный препарат Omigapil прошел I фазу клинических испытаний и оказался безопасным и хорошо переносимым у детей и подростков (в исследовании включены дети с болезнью Ульриха и мерозиннегативной ВМД) [45]. Ведутся исследования возможностей геномного редактирования при мышечных дистрофиях. Увеличение экспрессии гена-модификатора *LAMA1* с помощью системы CRISPR-dCas9 (система, используемая для направленного редактирования генома) у модельных мышей с ВМД (MDC1A1) приводит к уменьшению клинических симптомов, а также предотвращает их развитие в досимптомном периоде [46]. Разработана новая стратегия генной терапии с использованием линкерных белков при мерозиннегативной мышечной дистрофии [47, 48]. Представлены результаты исследований гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана, которые дают новые возможности для экспериментальной терапии. Ведутся исследования влияния экзогенного рибитола при ВМД с дефектом гликозилирования [4, 49].

В 2010 г. опубликован стандарт лечения больных с ВМД [50], который был доработан и представлен в отчете Подкомитета по разработке рекомендаций Американской академии неврологии в 2015 г. [51]. Стандарт лечения больных с ВМД положен в основу русскоязычного «Семейного руководства по медицинскому уходу при ВМД» [52], согласно которому пациенты с ВМД должны посещать клинику, специализирующуюся на лечении неврологических, нервно-мышечных болезней (в том числе ВМД) каждые 4–6 мес; дети с ВМД до 12 мес и дети с тяжелыми или прогрессирующими проблемами здоровья — каждые 3–4 мес. Поскольку у пациентов с ВМД возможны сочетания сопутствующих сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, неврологических, офтальмологических, ортопедических и легочных проявлений, необходим многопрофильный комплексный подход для проведения симптоматической терапии, единый для всех форм ВМД.

### Заключение

Врожденные мышечные дистрофии представляют собой фенотипически гетерогенную группу наследственных нервно-мышечных болезней, характеризующихся широким спектром сопутствующих проявлений наряду с мышечным поражением, среди которых важное место занимают ВМД-дистрогликанопатии, связанные с нарушением гликозилирования  $\alpha$ -дистрогликана. Патологические изменения могут развиваться внутриутробно, а также проявляться непосредственно после рождения

или в период раннего развития. У большинства форм тип наследования аутосомно-рецессивный, но в ряде случаев возможен аутосомно-доминантный. Клинические и параклинические методы имеют большое значение, но для окончательной постановки диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. Последние годы секвенирование на основе MPS становится все более доступным для диагностики ВМД с обязательным сопоставлением результатов с данными клиники. В случаях отсутствия мутации, когда клинический диагноз настоятельно рекомендует определенную форму ВМД, необходимо провести исследование непокрытых экзонов. Если мутация не обнаруживается, то проводится анализ на наличие протяженных делеций/инсерций,

глубоких интронных изменений методами МЛРА и геномного секвенирования.

Для ВМД-дистрогликанопатий сегодня нет этиопатогенетической терапии, но ведутся активные исследования, направленные на коррекцию разных уровней генной регуляции обсуждаемых состояний. Разработаны стандарты ведения пациентов с мультидисциплинарным подходом к коррекции дыхательных, сердечно-сосудистых, ортопедических и других нарушений.

Повышение информированности и настороженности относительно ВМД-дистрогликанопатий способствует своевременному семейному генетическому консультированию для планирования здорового потомства.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype – phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130 (10):2725–35. DOI: 10.1093/brain/awm212. PMID: 17878207.
- Endo T. Dystroglycan glycosylation and its role in alpha-dystroglycanopathies. *Acta Myol* 2007;26 (3):165–70. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.07.007. PMID: 18646566.
- Endo T. Glycobiology of  $\alpha$ -dystroglycan and muscular dystrophy. *J Biochem* 2014;157 (1):1–12. DOI:10.1093/jb/mvu066. PMID: 25381372.
- Endo T. Mammalian O-mannosyl glycans: Biochemistry and glycopathology. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2019;95 (1):39–51 DOI: 10.2183/pjab.95.004. PMID: 30643095.
- Ivanov D., Novikova V., Pokhlebkina A. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatriscian (St. Petersburg)* 2018;9:5–15. DOI: 10.17816/PED935–15.
- Yoshida-Moriguchi T., Campbell K.P. Matriglycan: a novel polysaccharide that links dystroglycan to the basement membrane. *Glycobiology* 2015;25 (7):702–13. DOI:10.1093/glycob/cwv021. PMID: 25882296.
- Kuwabara N., Manya H., Yamada T. et al. Carbohydrate-binding domain of the POMGnT1 stem region modulates O-mannosylation sites of alpha-dystroglycan. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(33):9280–5 DOI: 10.1073/pnas.1525545113. PMID: 27493216.
- Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://www.omim.org>
- 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.
- 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: 15466003.
- Kobayashi K., Nakahori Y., Miyake M. et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998;394 (6691):388–92. DOI: 10.1038/28653. PMID: 9690476.
- Dobyns W., Pagon R., Armstrong D. et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32 (2):195–210. DOI: 10.1002/ajmg.1320320213. PMID: 2494887.
- Godfrey C., Clement E., Mein R. et al. Refining genotype – phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain* 2007;130 (10):2725–35. DOI: 10.1093/brain/awm212. PMID: 17878207.
- Gershoni-Baruch R., Mandel H., Miller B. et al. Walker-Warburg syndrome with microtia and absent auditory canals. *Am J Med Genet* 1990;37 (1):87–91 DOI: 10.1002/ajmg.1320370120. PMID: 2240049.
- Cormand B., Pihko H., Bayes M. et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology* 2001; 56 (8):1059–69. DOI: 10.1212/wnl.56.8.1059. PMID: 11320179.
- Beltran-Valero de Bernabe D., Currier S., Steinbrecher A. et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;71 (5):1033–43. DOI: 10.1086/342975. PMID: 12369018.
- Kim D.S., Hayashi Y.K., Matsumoto H. et al. POMT1 mutation results in defective glycosylation and loss of laminin-binding activity in alpha-DG. *Neurology* 2004; 62 (6):1009–11. DOI:10.1136/jmg.2005.031963. PMID: 15037715.
- van Reeuwijk J., Janssen M., van den Elzen C. et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2005;42 (12):907–12. DOI: 10.1136/jmg.2005.031963. PMID: 15894594.
- Clement E., Mercuri E., Godfrey C. et al. Brain involvement in muscular dystrophies with defective dystroglycan glycosylation. *Ann Neurol* 2008;64 (5):573–82. DOI: 10.1002/ana.21482. PMID: 19067344.
- Rivier F., Meyer P., 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 = Neuromuscular Diseases* 2014;1:6–20. (In Russ.)].
- 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. [Chausova 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.).]
22. Vervoort V.S., Holden K.R., Ukadike K.C. et al. POMGnT1 gene alterations in a family with neurological abnormalities. *Ann Neurol* 2004;56 (1): 143–8. DOI: 10.1002/ana. 20172. PMID: 15236414.
  23. The Human Gene Mutation Database v. 20.20.2. URL: <https://portal.biobase-international.com>
  24. Toda T., Kobayashi K., Kondo-Iida E. et al. The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. *Neuromuscul Disord* 2000;10 (3):153–9. DOI: 10.1016/s0960–8966 (99) 00109–1. PMID: 10734260.
  25. Beltran-Valero de Bernabe D., Voit T., Longman C. et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004;41 (5):e61. DOI: 10.1136/jmg. 2003.013870. PMID: 15121789.
  26. Yoshioka M., Kuroki S. Clinical spectrum and genetic studies of Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1994;53 (3):245–50. DOI: 10.1002/ajmg. 1320530309. PMID: 7856660.
  27. Silan F., Yoshioka M., Kobayashi K. et al. A new mutation of the fukutin gene in a non-Japanese patient. *Ann Neurol* 2003;53 (3):392–6. DOI: 10.1002/ana. 10491. PMID: 12601708.
  28. Cotarello R.P., Valero M.C., Prados B. et al. Two new patients bearing mutations in the fukutin gene confirm the relevance of this gene in Walker-Warburg syndrome. *Clin Genet* 2008;73 (2):139–45. DOI: 10.1111/j. 1399–0004.2007.00936. x. PMID: 18177472.
  29. Toda T., Yoshioka M., Nakahori Y. et al. Genetic identity of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and Walker-Warburg syndrome. *Ann Neurol* 1995;37 (1):99–101. DOI: 10.1002/ana. 410370118. PMID: 7818265.
  30. Yanagisawa A., Bouchet C., Van den Bergh P.Y. et al. New POMT2 mutations causing congenital muscular dystrophy: identification of a founder mutation. *Neurology* 2007;69 (12):1254–60. DOI: 10.1212/01. wnl. 0000268489. 60809. c4. PMID: 17634419.
  31. Yanagisawa A., Bouchet C., Quijano-Roy S. et al. POMT2 intragenic deletions and splicing abnormalities causing congenital muscular dystrophy with mental retardation. *Eur J Med Genet* 2009;52 (4):201–6. DOI: 10.1016/j. ejmg. 2008.12.004. PMID: 19138766.
  32. Mercuri E., Messina S., Bruno C. et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: a population study. *Neurology* 2009; 72 (21):1802–9. DOI: 10.1212/01. wnl. 0000346518.68110.60. PMID: 19299310.
  33. Louhichi N., Triki C., Quijano-Roy S. et al. New FKRP mutations causing congenital muscular dystrophy associated with mental retardation and central nervous system abnormalities. Identification of a founder mutation in Tunisian families. *Neurogenetics* 2004; 5 (1):27–34. DOI: 10.1007/s10048-003-0165-9. PMID: 14652796.
  34. MacLeod H., Pytel P., Wöllmann R. et al. A novel FKRP mutation in congenital muscular dystrophy disrupts the dystrophin glycoprotein complex. *Neuromuscul Disord* 2007;17 (4):285–9. DOI: 10.1016/j. nmd. 2007.01.005. PMID: 17336067.
  35. Brockington M., Blake D.J., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001; 69 (6):1198–209. DOI: 10.1086/324412. PMID: 11592034.
  36. Mercuri E., Brockington M., Straub V. et al. Phenotypic spectrum associated with mutations in the fukutin-related protein gene. *Ann Neurol* 2003;53 (4):537–42. DOI: 10.1002/ana. 10559. PMID: 12666124.
  37. Driss A., Amouri R., Ben Hamida C. et al. A new locus for autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a large consanguineous Tunisian family maps to chromosome 19q13.3. *Neuromuscul Disord* 2000;10 (4–5):240–6. DOI: 10.1016/s0960–8966 (00) 00099–7. PMID: 11592034.
  38. Svein M.L., Schwartz M., Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59 (5):808–15. DOI: 10.1002/ana. 20824. PMID: 16634037.
  39. Lommel M., Cirak S., Willer T. et al. Correlation of enzyme activity and clinical phenotype in POMT1-associated dystroglycanopathies. *Neurology* 2010; 74 (2):157–64. DOI: 10.1212/WNL. 0b013e3181c919d6. PMID: 20065251.
  40. Bello L., Melacini P., Pezzani R. et al. Cardiomyopathy in patients with POMT1-related congenital and limb-girdle muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2012;20 (12):1234–9. DOI: 10.1038/ejhg. 2012.71. PMID: PMC3499746.
  41. Biancheri R., Falace A., Tessa A. et al. POMT2 gene mutation in limb-girdle muscular dystrophy with inflammatory changes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363 (4):1033–7. DOI: 10.1016/j. bbrc. 2007.09.066. PMID: 17923109.
  42. Gaina G., Manole E., Ionica E., Budisteanu M. Clinical and molecular diagnosis in muscular dystrophies. In book: *Muscular Dystrophies*, 2019. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen. 85339. URL: <https://www.intechopen.com/books/muscular-dystrophies/clinical-and-molecular-diagnosis-in-muscular-dystrophies>.
  43. Behjati S., Tarpey P.S. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98 (6):236–8. DOI: 10.1136/archdischild-2013–304340. PMID: 23986538.
  44. 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.
  45. Pinto D. Santhera's omigapil found safe and well-tolerated in young CMD patients in phase 1 trial. *Muscular Dystrophy News Today*, 2018. URL: <https://musculardystrophynews.com/2018/04/05/santhera-omigapil-safe-well-tolerated-cmd-children-phase-1-trial>.
  46. Kemaladewi D.U., Bassi P.S., Erwood S. et al. A mutation-independent approach for muscular dystrophy via upregulation of a modifier gene. *Nature* 2019;572(7767):125–30. DOI: 10.1038/s41586-019-1430-x. PMID: 31341277.
  47. Reinhard J.R., Lin S., McKee K.K. et al. Linker proteins restore basement membrane and correct LAMA2-related muscular dystrophy in mice. *Sci Transl Med* 2017;9(396):4649 DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4649. PMID: 28659438
  48. Yurchenco P.D., McKee K.K. Linker protein repair of LAMA2 dystrophic neuromuscular basement membranes. *Front Mol Neurosci* 2019;12(305):1–10. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00305. PMID: 31920536.
  49. Cataldi M.P., Lu P., Blaaser A., Lu Q.L. Ribitol restores functionally glycosylated  $\alpha$ -dystroglycan and improves muscle function in dystrophic FKRP-mutant mice. *Nature Communications* 2018;9(1):3448. DOI: 10.1038/s41467-018-05990-z. PMID: 30150693.
  50. Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A. et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010;25(12):1559–81. DOI: 10.1177/0883073810381924. PMID: 21078917.
  51. 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 neuromuscular & Electro-diagnostic medicine. *Neurology* 2015;84(13):1369–78. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001416. PMID: 25825463.
  52. Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A. et al. Семейное руководство по медицинскому уходу при врожденной мышечной дистрофии, 2010. [Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A. et al. Family care guide for congenital muscular dystrophy, 2010. (In Russ.)]. URL: <https://f-sma.ru/biblioteka/316>.

**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 структуры рукописи, обсуждение текста.

**Authors' contributions**

P.A. Chausova: data collection, analysis of literature, writing, presentation of figures and tables;

O.P. Ryzhova: structuring, discussion, editing, revision;

A.V. Polyakov: manuscript 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.

# Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, А.С. Ризванова

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

Контакты: Дарья Александровна Гришина dgrishina82@gmail.com

**Введение.** Атипичные формы хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии отличаются клинической гетерогенностью и вариабельным течением.

**Цель исследования** — продемонстрировать клинико-анамнестические и нейрофизиологические данные пациентов с атипичными формами хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии стационарного течения с минимальными двигательными нарушениями или без них, не получавших патогенетическую терапию.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 8 пациентов (7 мужчин (87 %) и 1 женщина (13 %) в возрасте от 52 до 77 лет) с атипичными формами хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: 5 пациентов (62,5 %) с асимметричной формой заболевания — мультифокальной приобретенной демиелинизирующей сенсомоторной нейропатией и 3 пациента (37,5 %) с сенсорной формой, обследованных на базе Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с 2016 по 2019 г. Всем пациентам проведены клинико-анамнестическое и лабораторное обследование, электронейромиография, ультразвуковое исследование периферических нервов.

**Результаты.** Длительность заболевания на момент первичного осмотра составила от 1 до 8 лет. При оценке двигательных нарушений по шкале инвалидизации INCAT 3 (37,5 %) пациента имели суммарный балл 0 (норма), 3 (37,5 %) — по 1 баллу в руках или ногах и лишь у 1 (25 %) — суммарный балл составил 2 (по 1 баллу в руках и ногах соответственно). Электронейромиография двигательных нервов во всех случаях выявила мультифокальные асимметричные изменения по первично-демиелинизирующему типу. За весь срок наблюдения состояние больных оставалось стабильным. В связи с отсутствием функционально значимого неврологического дефицита и прогрессирования симптоматики ни одному пациенту патогенетическая терапия не проводилась.

**Заключение.** Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия — гетерогенное по клинической картине и течению заболевание, в отношении которого необходимо быть настороженным при обследовании пациентов старше 50 лет с клиникой множественного поражения периферических нервов; электронейромиография позволяет выявить характерные изменения, в том числе субклинические. Приоритетной тактикой ведения при типичной и атипичных формах заболевания при минимальной выраженности симптомов и отсутствии прогрессирования является динамическое наблюдение при разумной оценке соотношения риска и пользы патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, атипичная форма, мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная нейропатия, синдром Льюиса—Самнера, сенсорная форма, электронейромиография

**Для цитирования:** Гришина Д.А., Супонева Н.А., Ризванова А.С. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии. Нервно-мышечные болезни 2020;10(2):22–30.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-22-30



## Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: a clinical observation for 8 patients without pathogenic therapy

D.A. Grishina, N.A. Suponeva, A.S. Rizvanova

The Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

**Introduction.** Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy are marked by its clinical heterogeneity and variable disease course.

**Aim of the study.** To describe clinical, anamnestic and neurophysiological features of patients with atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, characterized by benign disease course, minimal motor involvement and not required pathogenic therapy.

**Materials and methods.** 8 patients (7 men (87 %) and 1 woman (13 %) at the age of 52–77 years) with atypical variants of chronic inflammatory

demyelinating polyneuropathy were analyzed: 5 patients (62.5 %) with asymmetric variant — multifocal acquired demyelinating sensorimotor neuropathy and 3 patients (37.5 %) with sensory variant. All patients were observed at the Research Center of Neurology for the period of 2016–2019. In each patient the proper clinical and laboratory evaluation was performed along with nerve conduction study and nerve ultrasound.

**Results.** The disease duration at the time of first visit was 1–8 years. By INCAT disability score 3 (37.5 %) patients had 0 points (normal), 3 (37.5 %) patients — 1 point and 1 patient had 2 (25 %) points. Nerve conduction study showed multifocal, asymmetric demyelinating changes in motor nerves. For the whole period of observation all patients were stable, so no one required pathogenic therapy.

**Conclusion.** Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is a clinically heterogeneous disorder, required clinical suspicion in all patients over 50 years with features of multiple nerve involvement; nerve conduction study helps to detect typical changes, including sub-clinical ones. The primary strategy of management typical and atypical disease variants in stable course and minimal symptoms is a case follow-up with precise assessment of advantages and disadvantages of pathogenic therapy.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, atypical variant, multifocal acquired demyelinating sensorimotor neuropathy, Lewis–Sumner syndrome, sensory variant, nerve conduction study

**For citation:** Grishina D.A., Suponeva N.A., Rizvanova A.S. Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: a clinical observation for 8 patients without pathogenic therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10 (2):22–30. (In Russ.).

## Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) является самой частой из хронических дизиммунных нейропатий [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность заболевания достигает 7–8 на 100 тыс. населения [2]. В большинстве случаев диагностируется типичная форма ХВДП, однако, как показывает практика, атипичные варианты также не являются казуистикой [3, 4].

Клиническая картина типичной формы определяется симметричным диффузным поражением двигательных периферических нервов с развитием симметричного вялого тетрапареза, вовлечением мышц плечевого и тазового пояса, проксимальных и дистальных мышц конечностей, мышечной гипотонией, сухожильной гипо- или арефлексией, полинейропатическим типом нарушений поверхностных и преимущественно глубоких видов чувствительности [5–8]. Асимметричная форма ХВДП — мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная нейропатия, или синдром Льюиса—Самнера, в отличие от типичной формы характеризуется асимметричным (мультифокальным) вовлечением периферических двигательных и чувствительных нервов, преимущественным поражением длинных нервов рук, развитием вялых асимметричных моно-, пара-, три- или тетрапарезов [4, 8–10]. Как при типичной форме ХВДП, так и при синдроме Льюиса—Самнера двигательный дефицит преобладает над чувствительным, а при прогрессировании болезни у пациента развивается инвалидизация разной степени. Значительно реже диагностируется сенсорная форма ХВДП, которая составляет по примерным подсчетам не более 5 % всех случаев этой болезни [3, 4, 11, 12]. Тяжесть всех форм ХВДП определяется прежде всего выраженностью двигательного дефицита (реже — сенситивной атаксии), ограничением передвижения и самообслуживания [5, 7].

Согласно данным литературы и собственному опыту, чаще всего при ХВДП отмечается неуклонное прогрессирование неврологических нарушений (в течение 8 нед и более) или рецидивирующее течение [5–7]. При нарастании симптоматики или ухудшении состояния инициируется патогенетическая терапия: лечение глюкокортикостероидами, высокообъемный плазмаферез, высокодозная иммунотерапия препаратами внутривенного иммуноглобулина [5, 6, 9].

В данной статье представлен собственный опыт наблюдения и ведения пациентов с относительно доброкачественным, стационарным течением атипичных форм ХВДП без проведения патогенетической терапии. Актуальность настоящей публикации обусловлена тем, что в литературе встречается мало описаний подобных клинических случаев, а тактика ведения данной категории пациентов дискутабельна.

**Цель исследования** — продемонстрировать клинико-anamnestические и нейрофизиологические данные пациентов с атипичными формами ХВДП стационарного течения с минимальными двигательными нарушениями или без них, не получавших патогенетическую терапию.

## Материалы и методы

Ретроспективно проведен анализ данных 8 пациентов с атипичными формами ХВДП: 7 мужчин (87 %) и 1 женщины (13 %) в возрасте от 52 до 77 лет (средний возраст 63,25 года), обследованных на базе Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» в период с 2016 по 2019 г. (табл. 1).

Всем пациентам проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования:

- сбор жалоб и анамнестических данных;
- общеклинический и неврологический осмотр, оценка двигательной функции верхних и нижних

**Таблица 1.** Клинико-anamнестические данные и суммарный результат нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований пациентов с атипичными формами хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

**Table 1.** Medical data and results of neurophysiological and ultrasonographic investigations in patients with atypical forms of the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

№	Пол Sex	Возраст, лет Age, years	Длительность заболевания, лет Disease duration, years	INCAT*, баллы INCAT*, points		Соответствие ней- рофизиологическим критериям ХВДП [5] Fulfilling of neurophysiological CIDP criteria [5]	Суммарный балл по шкале UPSS** [16] Sum score by UPSS** [16]
				Руки Arms	Ноги Legs		
1	Ж F	77	2	0	1	+	5
2	М M	66	1,5	0	0	+	0
3	М M	56	1,5	0	0	+	12
4	М M	60	2	0	0	+	9
5	М M	71	5	1	1	+	8
6	М M	63	8	0	1	+	5
7	М M	61	1	1	0	+	7
8	М M	52	2	1	0	+	8

\*Норма – 0 баллов, грубые нарушения – 5 баллов.

\*\*Максимальный балл – 20, минимальный балл – 0.

\*Normal – 0 points, major deficit – 5 points.

\*\*Maximum points – 20, minimum points – 0.

**Примечание.** INCAT – шкала оценки инвалидизации при воспалительной полинейропатии; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; UPSS – Ultrasound Pattern sum score; М – мужской; Ж – женский.

**Note.** INCAT – inflammatory neuropathy cause and treatment disability score; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; UPSS – Ultrasound Pattern sum score; M – male; F – female.

конечностей по шкале инвалидизации INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) (см. табл. 1) [13];

- с целью дифференциальной диагностики с ХВДП-подобными полинейропатиями (согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) [5]) проведены анализы крови: общий, развернутый биохимический, реакция Вассермана, на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, уровень антител к боррелиям (методом иммуноферментного анализа), электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией. Патологических отклонений во всех случаях выявлено не было;
- электронейромиография (ЭНМГ) выполнялась по стандартной методике [14] при обязательном соблюдении температурного режима с исследованием двигательных и чувствительных нервов конечностей (объем исследования соответствовал рекомендациям

EFNS и Общества специалистов по болезням периферических нервов (Peripheral Nerve Society, PNS) (EFNS/PNS, 2010) [5]), анализом основных параметров моторных и сенсорных ответов, F-волн (табл. 2);

- ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов проводилось по протоколу, предложенному А. Grimm, с использованием валидизированной UPSS (Ultrasound Pattern sum score) [15] с оценкой площади поперечного сечения нервов и качественных сонографических изменений по классификации L. Radua [16] в указанных по протоколу UPSS точках исследования.

### Результаты

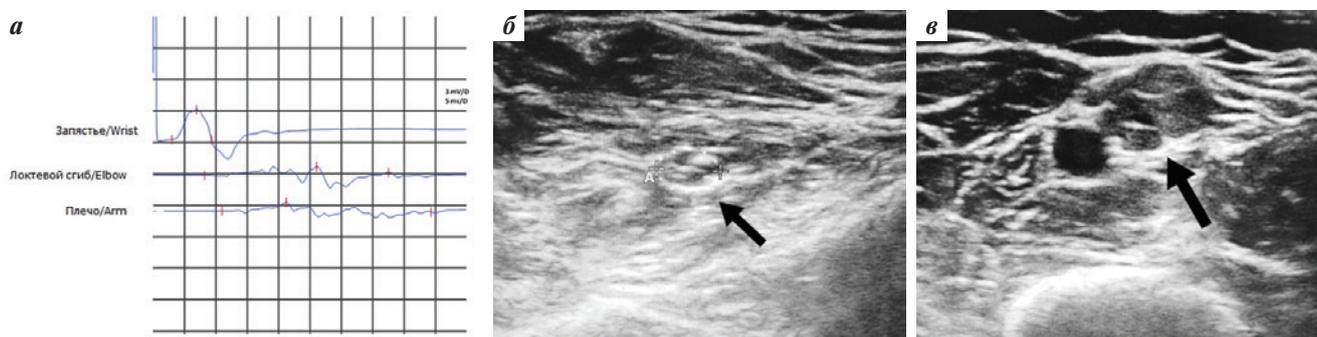
До обращения в ФГБНУ «Научный центр неврологии» во всех случаях ЭНМГ не проводилась, на этапе первичного звена пациенты не имели специфического диагноза или вовсе не обращались за медицинской помощью вследствие слабовыраженной симптоматики.

Таблица 2. Данные электромиографии двигательных нервов пациентов с атипичными формами хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии  
Table 2. Nerve conduction study data of patients with atypical forms of the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

№	Срединный нерв справа (n. APB) Right medial nerve (n. APB)				Локтевой нерв справа (n. ADM) Right ulnar nerve (n. ADM)				Глубокий малоберцовый нерв справа (n. EDB) Right deep peronea nerve (n. EDB)						
	Дист. лат., мс Lat dMw, ms N < 3,5	Амп., мВ Amp dMw, mV N > 5,0	СРВм на предплечье, м/с NCV at the forearm, m/s N > 50	ВП в нетипичном для ком- прессии месте/ дисперсия CB in atypical for compression site/dispersion	Мин. лат. F-волны, мс Min lat Fw, ms N < 35	Дист. лат., мс Lat dMw, ms N < 3,0	Амп., мВ Amp dMw, mV N > 6,0	СРВм на предплечье, м/с NCV at the forearm, m/s N > 50	ВП в нетипичном для ком- прессии месте/ дисперсия CB in atypical for compression site/dispersion	Мин. лат. F-волны, мс Min lat Fw, ms N < 35	Дист. лат., мс Lat dMw, ms N < 4,0	Амп., мВ Amp dMw, mV N > 3,5	СРВм на голени, м/с NCV at the ankle, m/s N > 40	ВП в нетипичном для ком- прессии месте/ дисперсия CB in atypical for compression site/dispersion	Мин. лат. F-волны, мс Min lat Fw, ms N < 35
1	3,4	5,3	52	—	36	2,6	5,2	45	ВП CB	45	6,7	1,1	32	—	отс. abs
2	3,3	8,0	51	—	33	3,0	7,2	53	ВП CB	55	4,4	2,6	33	—	отс. abs
3	3,1	6,3	53	—	32	2,8	6,3	51	ВП CB	41	4,5	3,0	41	—	отс. abs
4	3,02	2,8	45	Дисперсия Dispersion	51	2,2	3,5	24	Дисперсия Dispersion	64	4,5	0,45	31	—	отс. abs
5	3,6	3,2	45	ВП CB	отс. abs	4,1	2,4	25	ВП CB	отс. abs	—	0	—	—	—
6	3,9	7,3	50,8	—	37,8	2,8	4,6	62	Дисперсия Dispersion	33	—	0	—	—	—
7	8,2	5,7	36	ВП CB	отс. abs	4,5	5,6	41	ВП CB	отс. abs	12,7	0,9	21	—	отс. abs
8	4,1	9,3	50	—	35	3,1	7,2	53	ВП CB	37	4,13	3,9	36	—	58

Примечание. n. APB — короткая мышца, отводящая большой палец кисти; n. ADM — мышца, отводящая мизинец кисти; n. EDB — мышца — короткий разгибатель пальцев стопы; дист. лат. — латентность дистального моторного ответа; мс — миллисекунды; амп. — амплитуда дистального моторного ответа; мВ — милливольт; СРВм — скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам; м/с — метры в секунду; ВП — блок проведения; мин. лат. F-волны — минимальная латентность F-волны; отс. — отсутствие; «—» — не регистрируется.

Note. n. APB — abductor pollicis brevis muscle; n. ADM — abductor digiti minimi muscle; n. EDB — extensor digitorum brevis muscle; lat dMw — latency of distal motor wave; ms — milliseconds; amp dMw — amplitude of distal motor wave; mV — millivolt; NCV — nerve conduction velocity; m/s — meters in seconds; CB — conduction block; Min lat Fw — minimal latency of F-wave; N — normal; abs — absence; «—» — not registered; Mw — motor wave.



**Пациент 4.** Исследование правого срединного нерва: а – электронейромиография двигательных волокон, регистрация с короткой мышцы, отводящей большой палец: снижение амплитуды и дисперсия моторной волны в ответ на стимуляцию на уровне локтевого сгиба и плеча; ультразвуковое исследование: б – на уровне предплечья: площадь поперечного сечения увеличена до  $15 \text{ мм}^2$  ( $N < 10$ ), форма не изменена, дифференцировка на фасцикулы сохранена, визуализируется незначительное увеличение отдельных гипохогенных фасцикул (изменение интраневральной структуры, тип 1 по L. Padua) (А, нерв указан стрелкой); в – на уровне плеча: площадь поперечного сечения резко увеличена до  $65 \text{ мм}^2$  ( $N < 10$ ), форма изменена, дифференцировка на фасцикулы сохранена, отмечено чередование отдельных увеличенных гипо- и гиперэхогенных фасцикул (изменение интраневральной структуры, тип 2 по L. Padua) (нерв указан стрелкой)

**Patient 4.** Median nerve investigation: а – nerve conduction study of motor fibers: dispersion of M-response, stimulation at the elbow and arm, recording over the abductor pollicis brevis; nerve ultrasound: б – stimulation at the forearm: nerve cross-section area is increased up to  $15 \text{ mm}^2$  ( $N < 10$ ), the shape is not changed, fasciculus well differentiated, slightly increased and hypoechoic (1 type of intraneural changes by L. Padua) (A, nerve is shown by arrow); в – stimulation at the arm: nerve cross-section area is greatly increased up to  $65 \text{ mm}^2$  ( $N < 10$ ), the shape is changed, fasciculus well differentiated, with separate alternation of hypo- and hyperechoic fasciculus (2 type of intraneural changes by L. Padua) (nerve is shown by arrow)

В представленной нами выборке пациентов отмечено значительное преобладание мужчин (7:1). Длительность заболевания на момент осмотра в ФГБНУ «Научный центр неврологии» составила от 1 до 8 лет.

В процессе обследования у всех пациентов были исключены диабетическая, токсическая, лекарственно-индуцированная, инфекционная, парапротеинемическая полинейропатии. В рамках дифференциального диагноза рассматривался паранеопластический, системный и наследственный генез.

**Общеклинический осмотр** пациентов не выявил существенных отклонений ни у одного пациента. В структуре жалоб преобладали сенсорные нарушения, неловкость движений и нарушение толерантности к физическим нагрузкам.

При оценке **неврологического статуса** доминировали чувствительные нарушения, которые во всех случаях были асимметричными в руках, а в ногах соответствовали полиневритическому типу «чулки» или «носки» (без явной асимметрии). Оценка рефлекторной сферы в большинстве случаев ( $n = 5$ ; 75 %) выявила асимметричность рефлексов с конечностей, а у 2 (25 %) пациентов – их диффузное угнетение.

При анализе двигательной сферы по шкале инвалидизации INCAT 3 (37,5 %) пациента имели суммарный балл 0, что соответствует полному отсутствию двигательных нарушений в конечностях; 3 (37,5 %) пациента – по 1 баллу в руках или ногах – минимально выраженные двигательные нарушения, не имеющие функциональной значимости; лишь у 1 (25 %) пациента суммарный балл составил 2 (по 1 баллу в руках и ногах соответственно) (см. табл. 1). Таким образом, выраженных парезов мышц рук или ног ни у одного пациента отмечено не было. В тех случаях, когда

мышечная слабость выявлялась (пациенты 1, 5–8), регистрировался асимметричный паттерн.

Нейропатический болевой синдром, нарушение координации движений, функции тазовых органов и пирамидная симптоматика не регистрировались ни в одном случае.

Таким образом, по совокупности данных согласно клиническим критериям ХВДП EFNS/PNS [5], все случаи соответствовали атипичным формам заболевания: асимметричная форма ХВДП (синдром Льюиса–Самнера) ( $n = 5$ ; 62,5 %) и чисто сенсорная форма ХВДП с отсутствием парезов мышц ( $n = 3$ ; 37,5 %).

При проведении **ЭНМГ двигательных нервов** во всех случаях было получено полное соответствие нейрофизиологическим критериям достоверной ХВДП [5], имелись характерные для ХВДП признаки нарушения проводящей функции периферических нервов, причем не только у пациентов с парезами, но и у тех, кто демонстрировал только чувствительный дефицит (см. табл. 2).

При исследовании чувствительных нервов рук в 100 % случаев регистрировались низкоамплитудные сенсорные потенциалы (амплитуда  $< 15 \text{ мкВ}$ ), при исследовании ног сенсорные ответы отсутствовали.

С учетом особенностей клинических проявлений и течения заболевания дополнительно было проведено **сонографическое исследование периферических нервов**. Суммарный балл при УЗИ периферических нервов по протоколу UPSS составил от 0 до 12 (в среднем 6,75) (см. табл. 1). При наличии увеличения площади поперечного сечения в точках исследования качественные изменения при УЗИ соответствовали 1-му или 2-му типам по классификации по L. Padua (см. рисунок) [16].

Таким образом, диагноз ХВДП соответствовал международным критериям [5], диагностирована легкая форма заболевания во всех случаях, учитывая отсутствие функционально значимых двигательных нарушений. Согласно рекомендованному европейским сообществом специалистов подходу [5, 9, 17], с пациентами была проведена беседа о возможностях и рисках патогенетической терапии [18], по результатам которой было принято решение о выжидательной тактике.

После установления диагноза пациенты наблюдались в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» в течение от 6 мес до 3 лет. За весь период наблюдения никто из больных не получал патогенетической терапии (глюкокортикостероиды, плазмаферез, внутривенная иммунотерапия [5, 6, 17, 19]) ввиду отсутствия значимого прогрессирования двигательного дефицита и сохранения хорошего функционального статуса.

### Обсуждение

В настоящей статье представлены клинические наблюдения 8 пациентов с нетипичным для ХВДП стационарным течением и отсутствием или минимальной выраженностью мышечной слабости без существенного нарушения функции передвижения и самообслуживания. Самым сложным оказался вопрос постановки диагноза в представленных случаях. Как известно, диагноз ХВДП является «диагнозом исключения», т. е. предполагает достаточно широкий дифференциально-диагностический поиск, отраженный в критериях EFNS/PNS (2010) [5]. Доступные клинические, лабораторные и инструментальные тесты позволили исключить большинство других ХВДП-подобных состояний. Самым сложным было принять решение о признании менее вероятными у наших пациентов (по отношению к диагнозу ХВДП) таких болезней, как первичный васкулит периферических нервов и наследственная моторно-сенсорная нейропатия (НМСН). К рабочему диагнозу «ХВДП» мы пришли путем логических рассуждений, основываясь на клинико-инструментальном симптомокомплексе наших пациентов, описанном выше, а также доступности и целесообразности (с точки зрения соотношения «риск/польза») необходимых обследований для полного исключения диагноза васкулитной и наследственной нейропатии.

Для исключения первичного васкулита было бы необходимо выполнить биопсию сенсорного нерва, которая является «золотым стандартом» диагностики нейропатий. Однако существовали объективные причины, по которым данное исследование не проводилось. Кроме того, известно, что васкулитассоциированные нейропатии в большинстве случаев (>80 %) дебютируют подостро, сопровождаются нейропатической болью и экстраневральными проявлениями, а при ЭНМГ выявляется первично-аксональный характер поражения нервов [20].

В рамках дифференциальной диагностики проводился тщательный анализ наследственной природы состояния. Учитывая клинико-нейрофизиологические данные, мы исключали НМСН 1-го типа и наследственную нейропатию со склонностью к параличам от сдавления [5, 21, 22]. Однако возраст дебюта нейропатии у пациентов более 50 лет, отсутствие костно-суставных деформаций, контрактур сухожилий, отягощенного наследственного анамнеза, наличие по данным ЭНМГ изменений, нетипичных для НМСН 1-го типа (скорость распространения возбуждения на предплечье по срединному нерву в 7 из 8 случаев более 38 м/с, наличие блоков проведения в нетипичных для компрессии местах, дисперсии моторных ответов), суммарный балл — 9 по УЗ-протоколу UPSS в 7 из 8 случаев, отсутствие сонографических признаков диффузного генерализованного поражения нервов свидетельствовали не в пользу наследственной природы нейропатии у представленных пациентов [5, 14, 16, 23–24]. Несмотря на неспецифичность результатов нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований, крайне низкую вероятность выявления причинной мутации, даже с применением самых высокочувствительных методов, от проведения молекулярно-генетического обследования на данном этапе наблюдения было решено воздержаться. Тем не менее следует признать, что нет полной уверенности в отсутствии наследственного генеза нейропатии у наших больных, так же как нельзя исключить сочетание наследственной и приобретенной дизиммунной нейропатии (*double trouble*). В литературе имеется единичное описание клинического случая НМСН 1С типа с нейрофизиологической картиной ХВДП [25].

Диагноз ХВДП, установленный нами в качестве рабочего, также требует разъяснений, так как он не менее сложен в связи с тем, что представить безусловные доказательства дизиммунного генеза множественной нейропатии невозможно. Это связано с тем, что ХВДП, как и большинство аутоиммунных нервно-мышечных заболеваний, не имеет однозначных маркеров аутоиммунного процесса, а биопсия периферического нерва [2, 5, 26] пациентам не была проведена в связи с описанными выше причинами. Нами также не проводились в представленной выборке такие исследования, как люмбальная пункция, магнитно-резонансная томография сплетений с контрастным усилением, исследование уровня антител к ганглиозидам периферических нервов, так как отсутствие белка в ликворе не исключает ХВДП [26, 27], визуализация сплетений при магнитно-резонансной томографии в 40–60 % случаев не показывает изменений при дизиммунных нейропатиях [28] и особенно малоинформативна при атипичных формах, а антитела к ганглиозидам имеют низкую диагностическую значимость и в диагностике ХВДП не применяются вовсе [5, 6]. В определенной степени в пользу дизиммунного генеза у наших

больных мог свидетельствовать положительный ответ на патогенетическую терапию [5, 29]. Тем не менее в представленных нами случаях риск нежелательных реакций на фоне терапии высокими дозами глюкокортикоидов превышал пользу, терапия внутривенными высокодозными иммуноглобулинами была малодоступна в связи с высокой стоимостью препарата, а необходимости в проведении высокообъемного плазмафереза не было (стационарное течение). Учитывая минимальную выраженность неврологического дефицита, отсутствие прогрессирования симптоматики, мы выбрали тактику динамического наблюдения без активных терапевтических вмешательств. С каждым пациентом была проведена беседа о способах лечения ХВДП, аргументирован выбранный подход. Динамическое наблюдение за пациентами продолжается.

Причиной для установления диагноза дизиммунной нейропатии в представленной выборке было также то, что данный диагноз является наиболее благоприятным для пациентов в случае существенного ухудшения состояния, которое может быть зафиксировано в последующем. При прогрессировании симптоматики первое же обращение к врачу поставит вопрос о необходимости назначения патогенетической терапии (глюкокортикоиды, внутривенные высокодозные иммуноглобулины или плазмаферез), что существенно повысит шансы больного на скорейшее получение потенциально эффективной терапии. При этом отсутствие эффекта от лечения неизбежно заставит врача пересмотреть диагноз, как рекомендовано экспертным сообществом (EFNS/PNS 2010), и в этом случае появятся веские основания для повторного рассмотрения вопроса о проведении биопсии нерва либо генетического обследования, что не было выполнено ранее в связи с исходно легким состоянием пациентов.

Правомочность диагноза ХВДП в представленных случаях подтверждается данными литературы, в которой имеются описания стационарного течения ХВДП с минимальной степенью выраженности неврологических нарушений [30, 31]. Так, группа неврологов во главе с А. Uncini в 1999 г. опубликовала статью, в которой был проведен анализ данных 4 пациентов с ХВДП (2 женщины и 2 мужчины в возрасте от 18 до 51 года), 3 из которых предъявляли сенсорные жалобы и имели изолированные чувствительные полиневритические нарушения, а 4-й пациент вовсе жалоб не предъявлял, очаговая неврологическая симптоматика у него отсутствовала. У всех 4 больных результаты ЭНМГ двигательных нервов рук и ног полностью соответствовали нейрофизиологическим критериям ХВДП. Терапию глюкокортикоидами *per os* в течение 3 мес получили 2 пациента (по 75 мг ежедневно с последующим снижением) с положительным эффектом, у 1 пациента улучшение произошло спонтанно. За весь период наблюдения, который составил от 1 до 4 лет, пациенты

оставались стабильными. Авторы предположили, что такая форма ХВДП с субклиническим поражением двигательных нервов является начальной или промежуточной стадией заболевания, которая в конечном итоге может перейти в типичную форму с прогрессирующей мышечной слабостью. Кроме того, была высказана точка зрения о том, что подобные случаи нельзя относить к сенсорной форме заболевания, рекомендовано использовать термин «минимально выраженная или асимптомная ХВДП» (*minimal and asymptomatic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) [31].

Наша выборка соответствует характеристике больных, которых описали коллеги: парезы мышц отсутствовали или были выражены минимально, доминировали сенсорные нарушения, прогрессирования симптоматики не отмечалось, а ЭНМГ выявляла генерализованный первично-демиелинизирующий невралгический уровень поражения, удовлетворяющий нейрофизиологическим критериям ХВДП [5]. Особенностью нашей выборки пациентов является наличие асимметрии клинических симптомов и нейрофизиологических изменений, что ранее не описано. Так, если подвергнуть полученные при клиническом осмотре и ЭНМГ результаты более детальному анализу, можно обратить внимание на следующие особенности, характерные для асимметричной формы ХВДП (синдрома Льюиса—Самнера): асимметричность неврологического дефицита, наличие преимущественно мультифокального демиелинизирующего нейрофизиологического паттерна поражения двигательных нервов в виде неравномерности и асимметричности патологических изменений, регистрации блока проведения в нетипичных для невралгической компрессии местах при исследовании двигательных нервов рук. УЗИ периферических нервов также продемонстрировало изменения, не характерные для диффузного равномерного поражения, что, согласно данным авторов протокола (Grimm A. и др., 2016), не характерно для типичной формы ХВДП [23].

По совокупности представленных данных мы можем заключить, что диагноз атипичной формы ХВДП в представленной группе пациентов нами был установлен фактически на основании анализа клинической картины, крайне характерной для приобретенной дизиммунной нейропатии (асимметричность, мультифокальность симптоматики) и результатов 2 инструментальных методов, каждый из которых продемонстрировал типичную для ХВДП картину, причем изменения ЭНМГ-картины укладывались в действующие международные критерии диагностики заболевания [5]. Некоторая смелость данного подхода в отсутствие доказанного подтверждения аутоиммунной природы на современном этапе развития продиктована гуманной позицией по отношению к пациентам, которые, с одной стороны, имеют необходимость в наблюдении невролога при текущем стационарном течении болезни, а с другой — не лишены шанса своевременного получения

патогенетической терапии в случае возможного изменения сценария развития заболевания в сторону ухудшения состояния.

### Выводы

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия — гетерогенное по клинической картине и течению заболевание, в отношении которого необходимо быть настороженным у всех пациентов

старше 50 лет с клинической картиной множественного поражения периферических нервов. ЭНМГ позволяет выявить характерные для ХВДП изменения, в том числе субклинические. Приоритетной тактикой ведения пациентов с типичной и атипичными формами заболевания при минимальной выраженности симптомов и отсутствии прогрессирования является динамическое наблюдение при разумной оценке соотношения риска и пользы патогенетической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Broers M.C., Bunschoten C., Nieboer D. et al. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52 (3–4):161. DOI: 10.1159/000494291. PMID: 30669140.
2. Dyck P.J.B., Tracy J.A. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proc* 2018;93 (6):777–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026. PMID: 29866282.
3. Ikeda S., Koike H., Nishi R. et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(9):988–96. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320741. PMID: 31227562.
4. Doneddu P.E., Cocito D., Manganelli F. et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):125–32. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318714. PMID: 30297520.
5. van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of neurological societies/Peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European federation of neurological societies and the Peripheral nerve society, first revision. *Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1–9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x. PMID: 20456730.
6. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Никитин С.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6 (1):44–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Nikitin S.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: the principles of diagnostics and first-line therapy. *Neuromuscular diseases = Neuromuscular diseases* 2016;6(1):44–53. (In Russ.)].
7. Saperstein D., Katz J.S., Amato A., Barohn R.J. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311–24. DOI: 10.1002/1097-4598 (200103)24:3<311::aid-mus1001>3.0.co;2-a. PMID: 11353415.
8. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:973–85. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697. PMID: 25677463.
9. Lucke I.M., Wieske L., van der Kooij A.J. et al. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(2):174–9. DOI: 10.1111/jns.12325. PMID: 31090121.
10. Kuwabara S., Misawa S., Mori M. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(2):121. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319411. PMID: 16361595.
11. Chin R.L., Latov N., Sander H.W. et al. Sensory CIDP presenting as cryptogenic sensory polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9(3):132–7. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2004.09302.x. PMID: 15363060.
12. Ayrignac X., Viala K., Koutlidis R.M. et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013;48 (5):727–32. DOI: 10.1002/mus.23821. PMID: 23424105.
13. Breiner A., Barnett C., Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve* 2014;50(2):164–9. DOI: 10.1002/mus.24207. PMID: 24723454.
14. Preston D.C., Shapiro B.E. *Electromyography and neuromuscular disorders* (Third Edition). Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012. 664 p.
15. Grimm A., Décard B.F., Axer H., Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 2015;126(11):2216–25. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.01.011. PMID: 25691156.
16. Padua L., Granata G., Sabatelli M. et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 2014;125:160–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.023. PMID: 24099922.
17. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(9):981–7. DOI: 10.1136/jnnp-2019-32031. PMID: 30992333.
18. Антонова К.В., Супонева Н.А., Щербакова Н.И. и др. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз у неврологических больных: мероприятия по профилактике и лечению. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(2):10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-10-20. [Antonova K.V., Suponeva N.A., Shcherbakova N.I. et al. Glucocorticoid induced osteoporosis in neurological patients: prevention and treatment. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2017;7(2): 10–20. (In Russ.)].
19. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия телеком, 2013. 312 с. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immune therapy in neurology. М.: Goryachaya liniya telekom, 2013. 312 p. (In Russ.)].
20. Gwathmey K.G., Tracy J.A., Dyck P.J.B. Peripheral nerve vasculitis: classification and disease associations. *Neurol Clin* 2019;37 (2):303–33. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.01.013. PMID: 30952411.
21. Campagnolo M., Taioli F., Cacciavillani M. et al. Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy:

- Pitfalls and red flags. *J Peripher Nerv Syst* 2020;9:19–26. DOI: 10.1111/jns. 12362. PMID:31919945.
22. Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015;11;85 (6): 498–504. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001833. PMID: 26180143.
  23. Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2016;127(7):2618–24. DOI: 10.1016/j.clinph. 2016.04.009. PMID: 27291881.
  24. Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Четчин А.О. и др. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(3):9–13. [Vuytsik N.B., Suponeva N.A., Chechetkin A.O. et al. Nerve ultrasound in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2014;8(3): 9–13. (In Russ.)].
  25. Scelsa S.N. Familial, demyelinating sensory and motor polyneuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2010; 41(4):558–62. DOI: 10.1002/mus. 21558. PMID: 19941344.
  26. Allen J.A., Bril V. Improving the management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurodegener Dis Manag* 2016; 6(3):237–47. DOI: 10.2217/nmt-2015–0011. PMID: 27230584.
  27. Breiner A., Bourque P.R., Allen J.A. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve* 2019;60(2):180–3. DOI: 10.1002/mus. 26488. PMID: 30989684.
  28. Jomier F., Bousson V., Viala K. et al. Prospective study of the additional benefit of plexus magnetic resonance imaging in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2020;27(1):181–7. DOI: 10.1111/ene. 14053. PMID: 31348848.
  29. Kuwabara S., Iose S., Mori M. et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in «typical» and «atypical» chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1054–9. DOI: 10.1136/jnnp-2014–308452. PMID: 25424435.
  30. Oh S.J., Joy J.L., Kuruoglu R. «Chronic sensory demyelinating neuropathy»: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;5(8):677–80. DOI: 10.1136/jnnp. 55.8.677. PMID: 1326601.
  31. Uncini A., Di Muzio A., De Angelis M.V. et al. Minimal and asymptomatic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110(4):694–8. DOI: 10.1016/s1388–2457 (98) 00070–4. PMID: 10378740

**Вклад авторов:**

Д.А. Гришина: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов; Н.А. Супонева: научное руководство исследованием, участие в анализе собранных данных, редактирование текста рукописи; А.С. Ризванова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных.

**Authors' contributions**

D.A. Grishina: writing the manuscript, working on study design, literature review, data collection and analysis; N.A. Suponeva: scientific guidance, data collection and analysis, editing of manuscript; A.S. Rizvanova: literature review, data collection.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

Д.А. Гришина/D.A. Grishina: <http://orcid.org/0000-0002-7924-3405>  
 Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <http://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
 А.С. Ризванова/A.S. Rizvanova: <http://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии». **Funding.** The study was carried out in the framework of the state funding. The study was carried out as part of the state task of the Research Center of Neurology.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9-3/16 от 21.10.2016 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Research Center of Neurology (protocol 9–3/16, 21.10.2016).

## Опыт применения ритмической периферической магнитной стимуляции при пояснично-крестцовой радикулопатии

В. Н. Блохина<sup>1</sup>, М. М. Копачка<sup>2</sup>, Е. М. Трошина<sup>2</sup>, Д. С. Каньшина<sup>3</sup>, С. Г. Николаев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>КДЦ «Арбатский» ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119002 Москва, Гагаринский пер., 37;

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>3</sup>Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 65;

<sup>4</sup>ООО медицинская компания «Эльф»; Россия, 600000 Владимир; ул. Гагарина, 11

Контакты: Вера Николаевна Блохина [vnba1@mail.ru](mailto:vnba1@mail.ru)

**Введение.** Пояснично-крестцовая радикулопатия является частой причиной стойкой и длительной утраты трудоспособности. Если принимать во внимание длительность лечения радикулопатии, риск развития нежелательных реакций при приеме анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, перспективным направлением терапии становится применение физиотерапевтического метода — ритмической периферической магнитной стимуляции.

**Цель исследования** — оценить эффективность комплексного лечения с применением курса ритмической периферической магнитной стимуляции у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией.

**Материалы и методы.** В открытом нерандомизированном исследовании приняли участие 40 пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией, которые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали курс традиционного лечения и курс ритмической периферической магнитной стимуляции. Больные 2-й группы — курс традиционного лечения без применения курса магнитной стимуляции. Для проведения стимуляции был использован магнитный стимулятор MagPro (Magventure, Дания).

**Результаты.** Было показано достоверное различие ( $p < 0,001$ ) в отношении уменьшения интенсивности болевого синдрома, улучшения функционального статуса по окончании курса терапии в обеих группах. У 14 (70 %) пациентов 1-й группы уровень болевого синдрома уменьшился по визуально-аналоговой шкале на 50 % после 10 сессий ритмической периферической магнитной стимуляции, у 6 (30 %) больных — после 15 сессий. При оценке болевого синдрома, функционального статуса, уровня тревожности не было зарегистрировано статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ) параметров между группами на момент завершения лечения.

**Заключение.** Полученные результаты не показали преимущества курса ритмической периферической магнитной стимуляции у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией в сравнении с курсом традиционной терапии. Требуются дальнейшие placebo-контролируемые исследования для изучения влияния магнитной стимуляции на болевой синдром и уровень тревожности у пациентов с болью в спине и радикулопатией.

**Ключевые слова:** ритмическая периферическая магнитная стимуляция, пояснично-крестцовая радикулопатия

**Для цитирования:** Блохина В. Н., Копачка М. М., Трошина Е. М. и др. Опыт применения ритмической периферической магнитной стимуляции при пояснично-крестцовой радикулопатии. Нервно-мышечные болезни 2020;10 (2):31–38.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-31-38



### The experience with repetitive peripheral magnetic stimulation in subjects with lumbosacral radiculopathy

V.N. Blokhina<sup>1</sup>, M.M. Kopachka<sup>2</sup>, E.M. Troshina<sup>2</sup>, D.S. Kanshin<sup>3</sup>, S.G. Nikolaev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Clinical and diagnostic center «Arbatskiy» of National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, the Ministry of Health of Russia; 37 Gagarinsky Lane, Moscow 119002, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, the Ministry of Health of Russia; 16 the 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya Street, Moscow 125047, Russia;

<sup>3</sup>National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, the Ministry of Health of Russia; 65 Nizhnyaya Pervomayskaya Street, Moscow 105203, Russia;

<sup>4</sup>Medical Company Elf Ltd; 11 Gagarina Street, Vladimir 600000, Russia

**Introduction.** Lumbosacral radiculopathy is a leading cause of long-term disability. Taking into a consideration the duration of treatment radiculopathy, the risk of developing adverse reactions when taking analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, the physiotherapeutic method — repetitive peripheral magnetic stimulation may become a promising method of therapy.

**Aim of the study.** Assessment of the effectiveness of the complex treatment for patients with lumbosacral radiculopathy using the course of the repetitive peripheral magnetic stimulation.

**Materials and methods.** Forty patients with lumbosacral radiculopathy were enrolled in the open non-randomized study, were divided into 2 parallel groups. The patients of the 1st group received a course of traditional treatment and a course of the repetitive peripheral magnetic stimulation. The patients of the 2nd group were treated with the traditional treatment without the course of the stimulation. A magnetic stimulator MagPro (Magventure, Denmark) was used for repetitive peripheral magnetic stimulation.

**Results.** A significant difference ( $p < 0.001$ ) was registered regarding the reduction of pain syndrome and the improvement of the functional status after treatment in both groups. 14 (70 %) patients of the first group achieved a pain visual analogue scale relief by 50 % after 10 repetitive peripheral magnetic stimulation sessions, while 6 (30 %) patients did this after 15 repetitive peripheral magnetic stimulation sessions. We did not observe statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) in pain syndrome, functional status, anxiety level at the end of follow-up between the groups.

**Conclusion.** We did not receive the benefits of the repetitive peripheral magnetic stimulation course in comparison with a traditional treatment of a lumbosacral radiculopathy. Further placebo-controlled studies to study the effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on pain and anxiety in patients with back pain and radiculopathy are required.

**Key words:** repetitive peripheral magnetic stimulation, lumbosacral radiculopathy

**For citation:** Blokhina V.N., Kopachka M.M., Troshina E.M. et al. The experience with repetitive peripheral magnetic stimulation in subjects with lumbosacral radiculopathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10 (2):31–38. (In Russ.).

## Введение

Пояснично-крестцовая радикулопатия (ПКР) — вертеброгенный синдром, развивающийся вследствие патологии спинномозгового корешка и характеризующийся длительным болевым синдромом высокой интенсивности, ограничением подвижности, чувствительными расстройствами в соответствующем дерматоме и/или двигательными нарушениями в зоне иннервации корешка [1, 2]. Среди болевых синдромов в спине распространенность ПКР составляет 3–5 %, в большинстве случаев являясь причиной стойкой и длительной утраты трудоспособности [3, 4].

Согласно данным клинических исследований, оптимальная длительность консервативного лечения ПКР составляет от 4 до 8 нед [5, 6], при неэффективности которого применение хирургических методик считается обоснованным [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями современные подходы к терапии болевых синдромов в спине и радикулопатии включают применение нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов, наркотических анальгетиков при наличии выраженной интенсивности болевого синдрома, эпидурального введения глюкокортикоидов [7].

При ведении больных с ПКР важным аспектом является безопасность лечения, поэтому необходимо учитывать длительность терапевтического курса радикулопатии, риск возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков, особенно у пациентов коморбидной патологией [8]. Следует полагать, что применение современных физиотерапевтических методов лечения может способствовать более безопасному подходу к терапии ПКР.

Одной из перспективных физиотерапевтических методик является ритмическая периферическая магнитная стимуляция (рПМС) [9, 10]. Физиологические основы метода рПМС связаны с воздействием

наведенного электрического тока, т.е. возникающего в результате электромагнитной индукции, с последующей активацией проводниковых структур периферической и центральной нервной системы [11, 12].

Согласно результатам обзора исследований, наиболее ценными параметрами рПМС являются форма индуктора, длительность трейна, количество стимулов, интенсивность магнитного стимула. К настоящему моменту недостаточно данных, позволяющих определять частоту стимуляции как параметр, влияющий на исходы лечения [13].

Исследование интенсивности периферической магнитной стимуляции для дифференцированного воздействия на структуры периферической нервной системы, в котором приняли участие здоровые добровольцы, предполагает возможность определения интенсивности магнитного стимула в соответствии с данными порога вызванного моторного ответа (ВМО) как индикатора активации корешковой системы [14].

Хороший терапевтический потенциал применения рПМС был показан при лечении миофасциального болевого синдрома, острого [15] и хронического болевого синдрома в спине [16, 17], нейропатической боли [18]. Положительный эффект рПМС был продемонстрирован при проведении послеоперационной реабилитации пациентов с грыжей межпозвонкового диска и тазовыми нарушениями [19].

**Цель исследования** — оценить эффективность комплексного лечения с применением курса рПМС у пациентов с ПКР.

## Материалы и методы

Дизайн исследования — проспективное, нерандомизированное, клиническое сравнительное исследование.

Работа была проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

**Критерии включения:** больные с ПКР (L5, S1) вследствие грыжи межпозвонкового диска, подтвержденной с помощью клинического обследования, с наличием болевого синдрома, чувствительными нарушениями. Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника для верификации дископатии. Все участники старше 18 лет.

**Критерии исключения:** пациенты, оперированные по поводу радикулопатии в течение последних 3 мес, пациенты с билатеральной радикулопатией, пациенты, которые получают другие виды физиотерапии, мезотерапию, пациенты с неопластическими, инфекционными процессами.

**Методы исследования** пациентов с ПКР включали: клиничко-неврологическое обследование, объективизацию болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография), исследование тревожности по опроснику Спилбергера—Ханина, исследование функционального статуса пациентов с помощью опросника Освестри.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Применяли метод дисперсионного анализа, количественные данные приведены в виде средних значений и стандартных отклонений. Межгрупповые различия определялись тестом Манна—Уитни (Mann—Whitney). Для связанных выборок применяли критерий Уилкоксона (Wilcoxon). Взаимосвязь категориальных данных для межгрупповых и связанных выборок определялась критерием хи-квадрат и хи-квадрат McNemar. Статистическими значимыми считались различия на уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Участники исследования.** В исследовании приняли участие 40 пациентов в возрасте старше 18 лет (14 мужчин, 26 женщин) с ПКР (L5, S1). Исследование проводилось в 2 параллельных группах. Включение пациентов в группы осуществлялось в разное время. Критерии включения и исключения были применимы к пациентам обеих групп.

**Методы лечения.** Пациенты 1-й группы ( $n = 20$ ) получали курс традиционного лечения радикулопатии в виде лекарственной терапии (курс нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов, анальгетиков, витаминов группы В), лечебной физкультуры, курса рПМС. Больные 2-й группы ( $n = 20$ ) получали курс традиционного лечения, без применения курса рПМС. Рандомизация для определения пациентов в группы не проводилась.

Пациенты, которые получали курс рПМС, были предупреждены о физиологических особенностях действия магнитного поля и информированы о возможных ощущениях. До начала исследования каждый испытуемый заполнял опросник в соответствии с рекомендуемым протоколом безопасности применения

магнитной стимуляции [9, 20] и подписывал информированное согласие.

Для проведения рПМС был использован магнитный стимулятор MagPro (Magventure, Дания). Максимальная исходная мощность стимулятора 2 Тл. Электромагнитный импульс подавался через кольцевой индуктор — магнитный койл (d:125 мм). Ток в катушке был направлен краниально [21].

Интенсивность магнитного стимула определялась в зависимости от индивидуального порога ВМО. Порогом ВМО считали минимальную интенсивность магнитного стимула (в процентах), при которой более чем в половине повторных стимулов при сегментарной магнитной стимуляции регистрировался ВМО с мышцы-мишени с амплитудой  $>50$  мкВ. Регистрация порога ВМО выполнялась на электромиографе Natus Viking (Великобритания), который был синхронизирован с магнитным стимулятором. Тестовыми мышцами для определения ВМО являлись *m. extensor digitorum brevis* (при радикулопатии L5), *m. abductor hallucis* (при радикулопатии S1) [21].

Во время стимуляции пациенты находились в положении лежа на животе, в расслабленном состоянии. После определения порога ВМО рПМС осуществлялась с использованием надпороговой интенсивности на 10–15 % выше индивидуального порога. Критерием предельной интенсивности стимула были определены субъективные ощущения пациентов, оцениваемые по ВАШ, для проведения безболезненной стимуляции. Во время проведения стимуляции при радикулопатии L5 центр индуктора располагали на уровне L3–L4 позвонка (см. рисунок), при радикулопатии S1 — на уровне основании крестца со смещением на 3–4 см в сторону больной конечности [21].

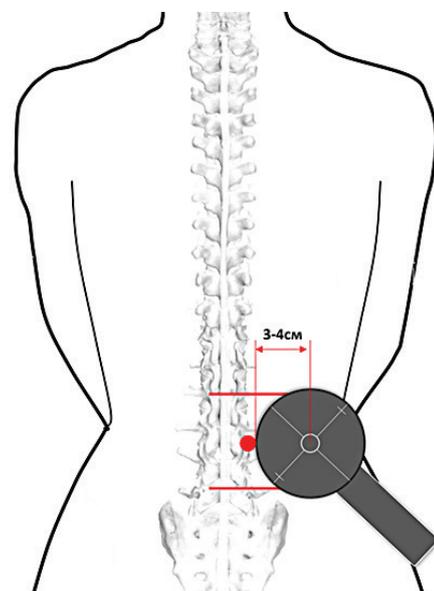


Схема расположения индуктора при радикулопатии L5  
The location of the coil for radiculopathy L5

Магнитная стимуляция осуществлялась с частотой 1 Гц, 100 стимулов в трейне, пауза — 5 с, общее количество стимулов — 1500, длительность сессии была 25 мин. Для формирования протокола рПМС, в том числе определения частоты стимуляции, общего количества стимулов, учитывались результаты проведенных ранее исследований [16, 17, 22].

Длительность курса (10 или 15 сессий) рПМС определялась по уровню уменьшения болевого синдрома на 50 % по данным ВАШ в сравнении с уровнем болевого синдрома перед началом курса терапии.

### Результаты

Следует отметить, что большинство пациентов (37, или 92,5 %) были трудоспособного возраста — от 20 до 59 лет.

Пациенты обеих групп не имели статистически значимых различий по возрастным, гендерным характеристикам, уровню поражения, уровню функционального статуса ( $p > 0,05$ ). Средний возраст больных 1-й группы ( $n = 20$ ) составил  $41,1 \pm 11,8$  года, 2-й группы ( $n = 20$ ) — соответствовал  $41,3 \pm 10,6$  года.

Уровень поражения спинномозгового корешка был следующим: 12 (60 %) пациентов 1-й группы и 11 (55 %) — 2-й группы имели радикулопатию L5, 8 (40 %) и 9 (45 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно — радикулопатию S1. Характеристики пациентов указаны в табл. 1. Период включения пациентов в исследование обозначен как T0.

Функциональный статус пациентов, который исследовали по данным опросника Освестри, на момент начала курса терапии соответствовал  $35,9 \pm 11,5$  в 1-й,  $38,4 \pm 10$  баллов во 2-й группе. Таким образом, 14 (70 %) и 12 (60 %) пациентов 1-й и 2-й группы соответственно были с умеренной степенью нарушения жизнедеятельности, у 6 (30 %) больных одинаково в каждой группе была тяжелая степень нарушения жизнедеятельности в связи с болевым синдромом в спине. Следует отметить, что у 1 пациента 2-й группы были легкие нарушения жизнедеятельности и у 1 больного — выраженные нарушения. Преимущественно пациенты испытывали трудности в положении сидя, при подъеме, стоя, во время поездок в связи с болевым синдромом. Социальная активность больных была затруднена, трудоспособность временно нарушена.

Результаты функционального статуса пациентов по данным опросника Освестри перед началом курса лечения представлены в табл. 2.

Сопутствующие заболевания больных были представлены в виде хронического гастрита, гастродуоденита, артериальной гипертензии, мигрени, хронического простатита. Следует отметить, что на момент включения в исследование пациенты 1-й и 2-й группы имели статистически значимые различия по таким параметрам, как длительность обострения заболевания, интенсивность болевого синдрома, уровень личностной тревожности. Данные различия клинических характеристик больных обусловлены особенностями

нерандомизированного исследования. Длительность обострения заболевания пациентов 1-й группы составила  $1,4 \pm 0,5$  мес, 2-й группы —  $0,9 \pm 0,4$  мес. На момент включения в исследование болевой синдром и ограничение движений в поясничном отделе позвоночника имели место у всех пациентов. Пациенты описывали болевой синдром как «тянущую, стреляющую боль», которая усиливалась при движении, статической нагрузке.

Интенсивность болевого синдрома, которую определяли по шкале ВАШ, в 1-й группе была определена пациентами от уровня слабой до очень сильной боли в спине и нижней конечности. У пациентов 1-й группы интенсивность болевого синдрома составила  $31,5 \pm 17,2$  балла — в спине и  $52,5 \pm 16,8$  балла — в нижней конечности. Пациенты 2-й группы оценивали болевой синдром от уровня слабой до уровня очень сильной боли в спине, сильной боли в нижней конечности, что соответствовало  $36,5 \pm 12,2$  балла в спине и  $65 \pm 10,5$  — в нижней конечности.

Чувствительные нарушения имели все пациенты. Расстройства чувствительности были представлены в виде гипестезии, гиперестезии в зоне иннервации пораженного корешка. Пациенты обеих групп не имели двигательных нарушений.

Уровень ситуационной и личностной тревожности пациентов на момент включения в исследование был охарактеризован как умеренный и высокий. Результаты ситуационной тревожности по опроснику Спилбергер-Ханина соответствовали  $39,6 \pm 8,2$  балла у пациентов 1-й,  $36,6 \pm 4,4$  балла у больных 2-й группы. Уровень личностной тревожности составил  $42,4 \pm 7$  балла в 1-й,  $37,2 \pm 4,3$  балла во 2-й группе. Следует отметить, что в 1-й группе было 5 (25 %) пациентов, во 2-й — 1 (5 %) больной с высоким уровнем личностной тревожности.

Критерием длительности курса рПМС у пациентов 1-й группы, т.е. числа сессий, было уменьшение болевого синдрома на 50 % по шкале ВАШ. Таким образом, 14 (70 %) пациентов 1-й группы достигли регресса болевого синдрома на 50 % после 10 сессий рПМС, 6 (30 %) больных — после 15 сессий. Средние значения порога ВМО у пациентов 1-й группы соответствовали 30,8 %.

После курса терапии все пациенты в обеих группах отметили увеличение объема движений в поясничном отделе позвоночника, длительности безболевой ходьбы, уменьшение интенсивности болевого синдрома.

Интенсивность боли в спине была определена как слабая в спине и нижней конечности у пациентов обеих групп. Было зарегистрировано статистически значимое отличие в отношении регресса болевого синдрома в спине и нижней конечности после курса лечения у больных в обеих группах.

Следует отметить, что улучшение состояния функционального статуса до уровня минимальных нарушений жизнедеятельности по данным опросника Освестри наблюдалось у пациентов в обеих группах после завершения лечения. Результаты динамики болевого синдрома, функционального состояния больных представлены в табл. 3.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов обеих групп, период T0

Table 1. Clinical characteristic of patients in groups, period T0

Показатель Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD	p*
Возраст, лет Age, years	41,1 ± 11,8	41,3 ± 10,6	0,93
Пол: мужчины/женщины Sex: Male/Female	7/13	8/12	0,5
Уровень поражения: L5/S1 The level of damage: L5/S1	12/8	11/9	0,24

\*Не было получено статистически значимого различия по гендерному показателю, уровню поражения в группах на период T0 (критерий Манна–Уитни).

\*There was no significant difference in terms of gender, the level of damage in groups for the period T0 (Mann–Whitney test).

Примечание. SD – стандартное отклонение (здесь и в табл. 2–4).

Note. SD – standard deviation (here and in tab. 2–4).

Таблица 2. Результаты исследования функционального статуса пациентов, период T0

Table 2. The results of the functional status of patients, period T0

Показатель Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD	p*
Опросник Освестри, баллы Oswestry disability index, scores	35,9 ± 11,5	38,4 ± 10	0,38

\*Не было получено статистически значимого различия показателей уровня функционального статуса в группах на период T0 (критерий Манна–Уитни).

\*There was no significant difference in the level of functional status in groups for the period T0 (Mann–Whitney test).

Таблица 3. Динамика болевого синдрома, функционального статуса в группах

Table 3. Change in pain level, functional status in groups

Показатель Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD		p*	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD		p*
	T0	T1		T0	T1	
Боль в спине, баллы Backpain, scores	31,5 ± 17,2	16 ± 7,5	<0,001	36,5 ± 12,2	14 ± 5	<0,001
Боль в ноге, баллы Leg pain, scores	52,5 ± 16,8	20,5 ± 8,2	<0,001	65 ± 10,5	21,5 ± 8,7	<0,001
Опросник Освестри, баллы Oswestry disability index, scores	35,9 ± 11,5	13,7 ± 6	<0,001	38,4 ± 10	13,1 ± 7,3	<0,001

\*Статистическая значимость различий параметра между периодом T0 и T1 (критерий Уилкоксона).

\*Significance difference in parameters between the period T0 and T1 (Wilcoxon test).

Примечание. T0 – период включения пациентов в исследование, T1 – период завершения курса терапии.

Note. T0 – patient enrollment period, T1 – period of completion of the therapy.

**Таблица 4.** Динамика данных ситуационной, личностной тревожности в группах

Table 4. The dynamics of the data of trait and state anxiety in groups

Показатель Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD		p*	2-я группа 2 <sup>nd</sup> group n = 20 Значение ± SD Mean ± SD		p*
	T0	T1		T0	T1	
Ситуационная тревожность, баллы Trait anxiety, scores	39,6 ± 8,2	33,5 ± 7,1	<0,001	36,6 ± 4,4	32,9 ± 3,6	<0,001
Личностная тревожность, баллы State anxiety, scores	42,4 ± 7	38,3 ± 7,09	<0,001	37,2 ± 4,3	33,7 ± 3,9	<0,001

\*Статистическая значимость различий параметра между периодом T0 и T1 (критерий Уилкоксона).

\*Significance differences in parameters between the period T0 and T1 (Wilcoxon test).

**Примечание.** T0 – период включения пациентов в исследование, T1 – период завершения курса терапии.

Note. T0 – patient enrollment period, T1 – period of completion of the therapy.

После курса терапии было показано статистически значимое снижение ( $p < 0,001$ ) уровня ситуационной тревожности до умеренной и низкой тревожности у пациентов в обеих группах:  $33,5 \pm 7,1$  балла в 1-й и  $32,9 \pm 3,6$  балла во 2-й группе соответственно. Уровень личностной тревожности также уменьшился до уровня умеренной у пациентов 1-й группы ( $38,3 \pm 7,09$  балла), до уровня умеренной и слабой у больных во 2-й группе ( $33,7 \pm 3,9$  балла). Полученные различия при оценке динамики личностной тревожности были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Динамика уровня тревожности пациентов в обеих группах представлена в табл. 4.

При анализе данных в отношении болевого синдрома, функционального статуса, ситуационной, личностной тревожности было зарегистрировано отсутствие статистически значимого различия параметров между группами на момент завершения лечения ( $p > 0,05$ ).

Все участники исследования отметили хорошую переносимость лечения. Пациенты 1-й группы, которые получали курс рПМС, сообщили, что не было отмечено дискомфорта или болевых ощущений при проведении магнитной стимуляции.

### Обсуждение

Данное исследование было проведено для оценки эффективности включения рПМС в терапевтический курс у пациентов с ПКР. Важно заметить, что исследование имело определенные ограничения из-за отсутствия рандомизации пациентов, в связи с чем отсутствовала сопоставимость клинических параметров пациентов, таких как длительность обострения радикулопатии, болевой синдром, уровень личностной тревожности перед началом курса терапии. Учитывая ограничения данной работы, полученные результаты следует расценивать как предварительные, которые нуждаются в подтверждении в дальнейших

рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Оценивая клинические особенности пациентов, следует отметить, что участники исследования были преимущественно молодого, работоспособного возраста. Средний возраст пациентов 1-й группы составил  $41,1 \pm 11,8$  года, 2-й группы –  $41,3 \pm 10,6$  года. Важно отметить, что уровень поражения межпозвонковых дисков L4–L5, L5–S1 наиболее часто встречается у пациентов молодого возраста, о чем свидетельствуют данные зарубежных исследователей [23, 24].

Продолжительность периода обострения радикулопатии у пациентов 1-й группы составила  $1,4 \pm 0,5$  мес, у больных 2-й группы –  $0,9 \pm 0,4$  мес. Следует отметить, что более длительный период обострения заболевания у пациентов 1-й группы соответствует более длительной истории терапии радикулопатии, вероятно, в связи с этим они имели более низкий уровень болевого синдрома на момент включения в исследование. При этом число пациентов с высоким уровнем личностной тревожности преваляло в 1-й группе пациентов, что, вероятно, связано с более длительным периодом наличия болевого синдрома.

При оценке динамики функционального статуса, болевого синдрома, уровня тревожности пациентов не было достоверной разницы между группами после окончания курса лечения, что, вероятно, связано с малой выборкой пациентов, более длительным периодом обострения радикулопатии у пациентов 1-й группы.

В ранее проведенных исследованиях у пациентов с хроническим болевым синдромом была показана эффективность рПМС, которая сохранилась в течение 1 и 3 мес после завершения курса стимуляции [16]. В отношении терапии острого болевого синдрома в спине были получены эффекты как немедленного облегчения боли сразу после проведения процедуры рПМС, так и долговременного облегчения, т.е. после

применения нескольких сессий магнитной стимуляции [15]. Достижение «обезболивания» разной степени длительности, по мнению авторов, способствовало восстановлению функционального статуса пациентов. Механизм влияния магнитной стимуляции на болевой синдром в спине может быть объяснен возможностью активации деполяризации толстых миелиновых волокон и ингибирования деполяризации тонких С-волокон, по которым болевые сигналы поступают в спинной мозг.

Предполагается, что есть возможность влияния рПМС на болевой синдром посредством активации нисходящего тормозного пути. Тем не менее нет данных или исследований, подтверждающих, что рПМС активирует области ствола головного мозга, которые составляют этот путь [15].

В исследованиях, в которых изучали влияние рПМС на пластичность сенсомоторной коры, было показано, что изменение кортикальной возбудимости может быть достигнуто при использовании высокочастотной магнитной стимуляции в течение 60 мин, т.е. при применении более 15 тыс. стимулов в 1 сессии [25].

На основании параметров протокола рПМС, которые были использованы в нашей работе, можно полагать, что механизмы «обезболивания» реализованы на периферическом уровне, т.е. рПМС ингибирует деполяризацию тонких С-волокон, воздействует на триггерные точки в поясничном отделе у пациентов с ПКР [16, 26].

### Заключение

Полученные результаты исследования не показали преимущества при оценке функционального статуса, болевого синдрома после применения курса рПМС у пациентов с ПКР, что обусловлено дизайном данной работы, клиническими особенностями пациентов 1-й группы.

Сегодня успехи в изучении лечебного эффекта и механизма действия рПМС в ранее проведенных исследованиях и нашей работе демонстрируют необходимость продолжения изучения метода рПМС в терапии заболеваний периферической нервной системы, которые сопровождаются острым и хроническим болевым синдромом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dydyk A.M., Das J.M. Radicular Back Pain. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. PMID: 31536200.
2. Ropper A.H., Zafonte R.D. Sciatica. N Engl J Med 2015;372(13):1240–8. DOI: 10.1002/acr.23710. PMID: 25806916.
3. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. [Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Backache. M.: GEOTAR-Media, 2013. 368 p. (In Russ.)].
4. Shmigel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: Data From the 2009–2010 National health and nutrition examination survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(11):1688–94. DOI: 10.1002/acr.22890. PMID: 26991822.
5. Alentado V.J., Lubelski D., Steinmetz M.P. et al. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. Spine 2014;4(4):279–86. DOI: 10.1055/s-0034-1387807. PMID: 25396110.
6. Gadjradj P.S., Arts M.P., van Tulder M.W. et al. Management of symptomatic lumbar disk herniation: an international perspective. Spine (Phila Pa 1976) 2017;42(23):1826–34. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002294. PMID: 28632645.
7. Stockkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. Eur Spine J 2018;27(1):60–75. DOI: 10.1007/s00586-017-5099-2. PMID: 28429142.
8. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016;6(4):687–96. [Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofev A.B. et al. The rational use of NSAIDs is a balance of efficacy and safety (literature review). Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy = International journal of applied and basic research 2016;6(4):687–96. (In Russ.)].
9. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей. М.: ООО «ИПЦ МАСКА», 2006. 167 с. [Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Methodological foundations of transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. A guide for doctors. M.: IPTS Maska, 2006. 167 p. (In Russ.)].
10. Beaulieu L., Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. Neurophysiol Clin 2013;43:251–60. DOI: 10.1016/j.neucli.2013.05.003. PMID: 24094911.
11. Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarratt J.A. Magnetic stimulation of human brain and peripheral nervous: an introduction and the results of the initial clinical evaluation. Neurosurgery 1987;20(1):100–9. DOI: 10.1097/00006123-198701000-00024. PMID: 3808249.
12. Babbs C.A. compact theory of magnetic nerve stimulation: predicting how to aim. Bopmedical Engineering Online 2014;13:53. DOI: 10.1186/1475-925X-13-53. PMID: 24885299.
13. Beaulieu L., Schneider C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. Neurophysiol Clin 2015;45:223–37. DOI: 10.1016/j.neucli.2015.08.002. PMID: 26363684.
14. Блохина В.Н., Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. и др. Сравнительный анализ возбудимости корешковой внутримышечной аксональной систем у здоровых добровольцев при периферической магнитной стимуляции. Нервно-мышечные болезни 2017;7(2):48–53. [Blokhhina V.N., Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I. et al. Comparative analysis of excitability of radicular and intramuscular axonal systems in healthy volunteers during peripheral magnetic stimulation. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases 2017;7(2):48–53 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-48-53.
15. Lim Y.H., Song J.M., Choi E.H., Lee J.W. Effects of repetitive peripheral magnetic

- stimulation on patients with acute low back pain: a pilot study. *Ann Rehabil Med* 2018;42(2):229–38. DOI: 10.5535/arm.2018.42.2.229. PMID: 29765876.
16. Smania N., Corato E., Fiaschi A. et al. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J Neurol* 2005;252(3):307–14. DOI: 10.1007/s00415-005-0642-1. PMID: 15726272.
  17. Massé-Alarie H., Flamand V., Moffet H., Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturo-motor control in chronic low back pain. *Clin J Pain* 2013;29(9):814–23. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318276a058. PMID: 23370067.
  18. Kumru H., Albu S., Vidal J., Tormos J.M. Effectiveness of repetitive transcranial or peripheral magnetic stimulation in neuropathic pain. *Disabil Rehabil* 2017;39(9):856–66. DOI: 10.3109/09638288.2016.1170213. PMID: 27494799.
  19. Бородулина И.В., Рачин А.П., Бадалов Н.Г., Гуца А.О. Периферическая ритмическая магнитная стимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: обзор литературы и результаты клинического исследования. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(2):54–66. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-54-66. [Borodulina I.V., Rachin A.P., Badalov N.G., Gushcha A.O. Repetitive peripheral magnetic stimulation in neurogenic disorders of urination: literature review and results of clinical trial. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2017;7(2):54–66 (In Russ.)].
  20. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
  21. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум. Иваново: ПресСто, 2013. 394 с. [Nikolaev S.G. *Electromyography: a clinical workshop*. Ivanovo: PresSto, 2013. 394 p. (In Russ.)].
  22. Sollmann N., Trepte-Freisleder F., Albers L., Jung N. Magnetic stimulation of the upper trapezius muscles in patients with migraine – a pilot study. *Eur J Pediatr Neurol* 2016;20(6):888–97. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.022. PMID: 27528122.
  23. Tabesh H., Tabesh A., Fakharian E. et al. The effect of age on result of straight leg raising test in patients suffering lumbar disc herniation and sciatica. *J Res Med Sci* 2015;20(2):150–3. PMID: 25983767.
  24. Altun I., Yüksel K.Z. Lumbar herniated disc: spontaneous regression. *Korean J Pain* 2017;30(1):44–50. DOI: 10.3344/kjp.2017.30.1.44. PMID: 28119770.
  25. Massé-Alarie H., Schneider C. Revisiting the corticomotor plasticity in low back pain: challenges and perspectives. *Healthcare (Basel)* 2016;4:e67. DOI: 10.3390/healthcare4030067. PMID: 27618123.
  26. Struppler A., Angerer B., Gundisch C., Havel P. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint. *Exp Brain Res* 2004;157(1):59–66. DOI: 10.1007/s00221-003-1817-6. PMID: 15309359.

**Вклад авторов:**

В.Н. Блохина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 М.М. Копачка: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 Е.М. Трошина: получение данных для анализа;  
 Д.С. Каньшина: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;  
 С.Г. Николаев: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**

V.N. Blokhina: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;  
 M.M. Kopachka: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;  
 E.M. Troshina: obtaining data for analysis;  
 D.S. Kanchina: analysis of the data obtained, a review of publications on the topic of the article;  
 S.G. Nikolaev: development of research design.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

В.Н. Блохина/V.N. Blokhina: <http://orcid.org/0000-0002-7819-5229>  
 Д.С. Каньшина/D.S. Kanchina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено 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.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (№ 3 от 5.05.2016).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Study Protocol Approved by Local Ethics Committee The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia (№ 3 or 5.05.2016).

**Статья поступила:** 27.07.2019. **Принята к публикации:** 11.07.2020.

**Article submitted:** 27.07.2019. **Accepted for publication:** 11.07.2020.

## Клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D (типа Lom) в России

А.Ф. Муртазина<sup>1</sup>, О.А. Шагина<sup>1</sup>, Т.Б. Миловидова<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Г.Е. Руденская<sup>1</sup>, С.А. Курбатов<sup>2</sup>,  
Т.В. Федотова<sup>3</sup>, С.С. Никитин<sup>4</sup>, П.А. Спарбер<sup>1</sup>, М.Д. Орлова<sup>1</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;  
Россия, 394018 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

<sup>3</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский пр-кт, 151;

<sup>4</sup>Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»;  
Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

**Контакты:** Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

**Введение.** Болезнь Шарко–Мари–Тута типа 4D – наследственная демиелинизирующая нейропатия, встречающаяся с наибольшей частотой у пациентов цыганского происхождения и характеризующаяся ранним дебютом в возрасте 2–10 лет и нарушением слуха, проявляющимся к 3-й декаде жизни.

**Цель исследования** – описать клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D у российских пациентов цыганского происхождения.

**Материалы и методы.** Пробандам из 14 неродственных семей цыганского происхождения с клиническим диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» проведен поиск патогенных вариантов с. 442С>Т в гене NDRG1 и с. 3325С>Т в гене SH3TC2. У 8 пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D проведена оценка клинического статуса, у 3 пациентов – анализ электронейромиографических данных.

**Результаты.** В 11 семьях цыганского происхождения обнаружен патогенный вариант с. 442С>Т в гене NDRG1 в гомозиготном состоянии, что составило 79 % всех обследованных цыган с наследственной моторно-сенсорной нейропатией. Из 14 обследованных семей 12 проживают в европейской части России, 7 из них – в близкорасположенных субъектах Российской Федерации. Возраст дебюта болезни составил в среднем 3,3 года. У 7 из 8 пациентов 1-м симптомом было нарушение походки. На момент осмотра (возраст пациентов от 6 до 19 лет) у всех пациентов выявлены выраженная гипотрофия и слабость мышц стоп, голеней, кистей, деформация стоп, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с ног.

**Обсуждение.** Учитывая выявление одного и того же патогенного варианта у большинства пациентов цыганского происхождения с наследственной моторной сенсорной нейропатией, знание этнической принадлежности пробанда с ранней миелопатией значительно упрощает поиск молекулярно-генетической причины болезни.

**Ключевые слова:** наследственная моторная сенсорная нейропатия, болезнь Шарко–Мари–Тута типа 4D, ШМТ4D, СМТ4D, NDRG1, пациенты цыганского происхождения

**Для цитирования:** Муртазина А.Ф., Шагина О.А., Миловидова Т.Б. и др. Клинико-генетические характеристики болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D (типа Lom) в России. Нервно-мышечные болезни 2020;10 (2):39–45.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-39-45



### Clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D (type Lom) in Russia

A.F. Murtazina<sup>1</sup>, O.A. Shchagina<sup>1</sup>, T.B. Milovidova<sup>1</sup>, E.L. Dadali<sup>1</sup>, G.E. Rudenskaya<sup>1</sup>, S.A. Kurbatov<sup>2</sup>,  
T.V. Fedotova<sup>3</sup>, S.S. Nikitin<sup>4</sup>, P.A. Sparber<sup>1</sup>, M.D. Orlova<sup>1</sup>, A.V. Polyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechie St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Regional Medical Diagnostic Centre; 5a Lenin Square, Voronezh 394018, Russia;

<sup>3</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital One; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh 394066, Russia;

<sup>4</sup>Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

**Introduction.** Charcot–Marie–Tooth disease type 4D is a hereditary demyelinating neuropathy, that occurs with the high frequency in patients of Roma origin. It is characterized by early onset at the age of 2–10 years and hearing impairment, manifested by the 3<sup>rd</sup> decade of life.

**Aim of the study.** To describe the clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D in Russian patients of Roma origin.

**Materials and methods.** For 14 probands from unrelated families of Roma origin with a clinical diagnosis of Charcot–Marie–Tooth disease, genetic tests for the pathogenic variants с. 442С>Т in the NDRG1 gene and с. 3325С>Т in the SH3TC2 gene was carried out. For 8 patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D, detailed clinical and electrophysiological examination was performed.

**Results.** In 11 families of Roma origin, the c. 442C>T pathogenic variant in the *NDRG1* gene in a homozygous state was detected, which accounted for 79 % all observed Roma patients with Charcot–Marie–Tooth disease. There are 12 of the 14 tested families live in the European part of Russia, 7 of them are from nearby regions. The average age of onset was 3.3 years. The first symptom in 7 of 8 patients was gait disturbances. At the time of examination (age range 6–19 years), all patients showed marked hypotrophy and weakness of the feet, lower leg, hands muscles, feet deformities, reduction or loss of tendon reflexes.

**Discussion.** Due to the detection of only one pathogenic variant in most Russian patients of Roma origin with Charcot–Marie–Tooth disease, the knowledge of the ethnicity of a proband with early myelinopathy can significantly simplify the confirmation of the diagnosis on the molecular level.

**Key words:** hereditary motor and sensory peripheral neuropathy, HMSN, HMSN-type Lom, Charcot–Marie–Tooth disease 4D, CMT4D, *NDRG1*, Roma patients

**For citation:** Murtazina A.F., Shchagina O.A., Milovidova T.B. et al. Clinical and genetic characteristics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D (type Lom) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10 (2):39–45. (In Russ.).

### Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН), или болезнь Шарко–Мари–Тута (Charcot–Marie–Tooth, CMT), – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся симптомами вялого пареза и чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей. Они составляют самую многочисленную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний, распространенность которых в европейских странах колеблется от 1:10 000 до 1:1215 человек [1]. К настоящему времени идентифицировано более 100 генов, обуславливающих развитие наследственных периферических нейропатий.

В зависимости от показателя скорости распространения возбуждения принято выделять демиелинизирующие НМСН, при которых этот показатель по срединному нерву <38 м/с, и аксональные НМСН, при которых скорость распространения возбуждения по срединному нерву >38 м/с. Известны НМСН с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным типами наследования. Аутосомно-рецессивные демиелинизирующие варианты сгруппированы в 4-й тип CMT. Первоначально считалось, что аутосомно-рецессивные формы НМСН являются только демиелинизирующими, однако более поздние исследования показали, что у значительной части больных НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования диагностируется аксональный вариант полинейропатии.

Показано, что некоторые генетические варианты аутосомно-рецессивных НМСН встречаются с наибольшей частотой у пациентов отдельных этнических групп. Так, среди больных цыганского происхождения такими НМСН являются:

- 1) CMT4D, или НМСН типа Lom (MIM 601455), причиной которой являются мутации в гене *NDRG1*;
- 2) CMT4C (MIM 601596), обусловленная мутациями в гене *SH3TC2*;
- 3) CMT4G, или НМСН типа Russe (MIM 605285), обусловленная мутациями в гене *HK1*.

При всех перечисленных НМСН имеются частые мутации, характерные для цыган, что связано с эффектом

основателя: в *NDRG1* – с. 442C>T, в *SH3TC2* – с. 3325C>T, в *HK1* – NC\_000010.10: g. 71038467G>C (с. 40237G>C) [2–5]. Доли указанных нейропатий у цыган разных европейских стран отличаются. Так, наиболее частая нейропатия у пациентов цыганского происхождения в Испании – CMT4C (17 (58,6 %) из 29 обследованных неродственных цыган с НМСН), а в Чехии – CMT4G (20 (45 %) из 44 обследованных цыганских семей с НМСН) [2, 3].

Происхождение цыган Европы и Азии связано с миграцией средневекового населения с территорий современной Индии и Пакистана к востоку Византии и в Европу. Цыганское население России неоднородно: его формирование обусловлено миграцией из разных стран Европы на протяжении нескольких веков [6]. В России по переписи 2010 г. проживает около 205 тыс. цыган [7], до 90 % которых сосредоточены на территории европейской части страны и на Урале [6].

CMT4D является наследственной демиелинизирующей нейропатией, характеризующейся ранним дебютом в возрасте 2–10 лет, для которой описаны нарушения слуха, проявляющиеся к 3-й декаде жизни [4]. Этот тип НМСН обусловлен мутациями гена *NDRG1* (N-Myc downstream-regulated gene 1) и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [4]. Впервые CMT4D описана у 14 пациентов цыганского происхождения из города Лом на северо-западе Болгарии, от которого данный тип получил свое название [8]. Сегодня в базе Human Gene Mutation Database (HGMD) представлено только 11 патогенных вариантов в гене *NDRG1*, из которых по 4 миссенс/нонсенс и влияющих на сплайсинг, 3 малые делеции и 1 протяженная делеция [9]. У всех пациентов цыганского происхождения с CMT4D причиной болезни является 1 патогенный вариант с. 442C>T (p. Arg148Ter) в гомозиготном состоянии [4]. В. Морга и соавт. оценили частоту носительства этого варианта в 14 цыганских сообществах из разных стран. Частота носительства варьирует от 0 в некоторых балканских цыганских изолятах до 0,1151 среди рударских цыган и 0,1613 у цыган города Лом [10], т. е. носителем данной болезни в некоторых регионах является каждый 6–10-й представитель.

**Целью** данной работы является оценка доли CMT4D, обусловленной мутацией с. 442C>T в гене *NDRG1*, и CMT4C, обусловленной мутацией с. 3325C>T в *SH3TC2*, у больных цыганского происхождения, проживающих на территории Российской Федерации и их клиническое описание.

### Материалы и методы

Пробандам из 14 неродственных семей цыганского происхождения с клиническим диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» проведен поиск патогенных вариантов с. 442C>T в гене *NDRG1* и с. 3325C>T в гене *SH3TC2* с использованием мультиплексной системы на основе метода MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) с пробандами, фланкирующими исследуемые варианты.

Проведена оценка клинического статуса 8 пациентов. Ретроспективно по всем наблюдениям заполнены специально разработанные карты фенотипа, включающие 29 качественных и 3 количественных признака.

Электронейромиография с оценкой проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног выполнена на 4-канальном электромиографе нейро-МВП фирмы Нейрософт (Россия).

### Результаты исследования

У 11 из 14 неродственных пробандов цыганского происхождения обнаружена мутация с. 442C>T в гене *NDRG1* в гомозиготном состоянии. Достоверных указаний на кровное родство нет. Все обследованные больные являются изолированными случаями, несмотря на наличие многолетних семей в исследованной группе, за исключением 1 семьи с 2 больными сибсами. Вариант с. 3325C>T в гене *SH3TC2*, самый частый у пациентов из Испании, у обследованных нами пробандов не обнаружен.

Из 14 обследованных неродственных пробандов цыганского происхождения 12 проживают в европейской части России, 1 пациент из Благовещенска (Амурская область), место жительства другого — неизвестно (рис. 1). Обращает внимание смещение исследованной группы по географическому признаку. В близкорасположенных субъектах Российской Федерации проживают 7 обследованных семей: 2 — в Воронежской области, 4 — в Ставропольском крае, 1 — в Ростовской области. Остальные семьи обратились из следующих регионов: Московской, Тульской, Ульяновской, Тверской областей и Республики Марий Эл.

У 8 пациентов из 7 семей с подтвержденной CMT4D оценен клинический статус. У 7 пациентов получены электронейромиографические данные. Основные клиничко-нейрофизиологические характеристики представлены в таблицах 1 и 2.

Средний возраст на момент осмотра составил 10 лет (от 6 до 19 лет). Возраст дебюта болезни варьировал от 2 до 7 лет, в среднем 3,3 года. Первые симптомы у 7



**Рис. 1.** Карта России с неродственными пробандами цыганского происхождения, обследованными по поводу наследственной моторно-сенсорной нейропатии. Зеленые маркеры — больные с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D с мутацией с. 442C>T гена *NDRG1* в гомозиготном состоянии; синие маркеры — больные без мутации с. 442C>T в гене *NDRG1*

**Fig. 1.** Map of Russia with unrelated probands of Roma origin examined for Charcot–Marie–Tooth disease. Green markers — patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D with c. 442C>T mutation in the *NDRG1* gene in the homozygous state; blue markers — patients without c. 442C>T mutation in the *NDRG1* gene

пациентов связаны с нарушением походки: частые спотыкания, падения, ступпаж. Жалобы на слабость в кистях рук на момент осмотра предъявляли в той или иной мере все пациенты, а на онемение в стопах и кистях — только 1 больная. В неврологическом статусе у всех пациентов обращали внимание выраженная гипотрофия и слабость мышц стоп и голеней с преимущественным поражением разгибателей стоп и пальцев (рис. 2), слабость мышц при разведении и разгибании пальцев рук отмечалась у всех обследуемых, у 5 пациентов — гипотрофия мышц кистей. У всех больных наблюдались деформация стоп, чаще по типу полой, а также снижение или отсутствие сухожильных рефлексов с ног. У 5 (62 %) пациентов отмечалось нарушение поверхностной и/или глубокой чувствительности по полиневритическому типу. При этом интересно отметить, что у 4 (50 %) пациентов наблюдалась гиперестезия. У 7 — выявлена сенситивная атаксия. Сколиотическая деформация позвоночника, как и постуральный тремор рук отмечены у 2 пациентов. Клинических признаков нарушения слуха у пациентов на момент осмотра не выявлено.

Стимуляционная электронейромиография проведена 4 пациентам, 3 — и стимуляционная, и игольчатая. У всех больных выявлено выраженное снижение скорости распространения возбуждения по моторным волокнам срединного нерва до 10–15 м/с. Остальные параметры известны только у 3 пациентов, у 2 из которых сенсорные ответы с рук и ног, а также моторные ответы с ног не зарегистрированы. Исследование дистальных мышц игольчатыми электродами показало однотипные изменения потенциалов двигательных

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D

Параметр Parameter	Значения параметров по пациентам Patients values							
	1	2	3	4	5	6	7	9
Возраст, лет Age, years	8	8	6	9	6	19	10	11
Возраст дебюта, лет Age of onset, years	6	3	2	2	2	2	3	7
Слабость мышц голени (баллы по MRC; разгибание/сгибание стопы) Weakness of the leg muscles (MRC; the extension/flexion of the foot)	+	+	+	+	+	0/1	2/3	1/2
Слабость мышц кистей (баллы по MRC; сгибание/разведение пальцев) Weakness of the hand muscles (MRC; the flexion/abduction of the fingers)	+	+	+	+	+	2/1	+	5/3
Атрофия мышц голени Lower leg muscles atrophy	+	+	+	–	+	+	+	+
Атрофия мышц кистей Wrists muscles atrophy	–	–	–	–	+	+	+	+
Деформация стоп Feets deformities	+	+	+	+	+	+	+	+
Гипо-/арефлексия в ногах Hypo-/areflexia in the legs	+	+	+	+	+	+	+	+
Гипо-/арефлексия в руках Hypo-/areflexia in the arms	–	–	–	–	+	+	+	+
Жалобы на нарушения чувствительности Complaints on impaired sensations	–	–	–	–	–	+	–	–
Гипестезия Hypoesthesia	–	+	+	+	–	+	+	–
Гиперестезия Hyperesthesia	+	+	–	+	–	–	+	–

**Примечание.** MRC – шкала количественной оценки мышечной силы, знак «+» – наличие признака.

*Note.* MRC – Medical Research Council scale, sign "+" – presence of a sign.

**Таблица 2.** Показатели стимуляционной и игольчатой электромиографии у пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута типа 4D

**Table 2.** Nerve conduction study and needle electromyography results in patients with Charcot–Marie–Tooth disease type 4D

Параметр Parameter	Значения параметров по пациентам Patients values		
	7	8	9
Возраст, лет Age, years	19	10	12
Срединный нерв: М-волна, мВ/СРВ, м/с Median nerve: M-wave, mV/CV, m/s	1,2/13	4,4/15	4,2/15
Срединный нерв: ПД сенсорных волокон, мкВ/СРВ, м/с Median nerve: SNAP, $\mu$ V/CV, m/s	1/13	0	0
Большеберцовый нерв: М-волна, мВ/СРВ, м/с Median nerve: M-wave, mV/CV, m/s	1,6/13	0	0
Икроножный нерв: ПД сенсорных волокон, мкВ/СРВ, м/с Sural nerve: SNAP, $\mu$ V/CV, m/s	0	0	0
Игольчатая ЭМГ: денервация/реиннервация Needle EMG: denervation/reinnervation	+/+	+/+	+/+

**Примечание.** СРВ – скорость распространения возбуждения, ПД – потенциал действия, ЭМГ – электромиография, «+» – наличие признака.

*Note.* CV – conduction velocity, SNAP – sensory nerve action potential, EMG – electromyography, sign "+" – presence of a sign.



**Рис. 2.** Пациентка Ш., 6 лет. Фенотипические проявления болезни Шарко–Мари–Тута типа 4D: а – гипотрофия мышц стоп, голеней и нижней трети бедер; б – изменение формы стопы по типу полой

**Fig. 2.** Patient S., 6 years old. Phenotypic manifestations of Charcot–Marie–Tooth disease type 4D: а – hypotrophy of the feet, lower legs and lower third of the thighs muscles; бb – pes cavus

единиц по нейрогенному типу и наличие умеренной патологической спонтанной активности мышечных волокон в виде положительных острых волн и потенциалов фибрилляций (табл. 2).

### Обсуждение

В результате обследования 14 больных цыганского происхождения с клиническими проявлениями демиелинизирующей НМСН у 11 (79 %) из них обнаружена мутация с. 442С>Т в гене *NDRG1* в гомозиготном состоянии. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов цыганского происхождения с НМСН, проживающих на территории России, как и у болгарских цыган, основным вариантом демиелинизирующих нейропатий является СМТ4D, а не СМТ4С, как у цыган Испании, и не СМТ4G, как у цыган Чехии [2, 3]. Однако большая доля этой нейропатии у обследованных нами пациентов может быть связана со смещением исследованной группы по территориальному признаку

в связи с высокой генетической однородностью цыган, проживающих в одной местности.

Вариант СМТ4D отличается однородностью фенотипических проявлений у разных пациентов. У описанных нами 8 больных разброс возраста дебюта небольшой и совпадает с данными литературы [3, 8]. Заболевание характеризуется довольно тяжелым течением с ранней инвалидизацией пациентов [3, 8]. Для этой нейропатии характерно раннее развитие гипотрофии и атрофии мышц стоп, голеней, а порой и бедер без формирования так называемых перевернутых бутылочек. Такая атрофия мышц может быть объяснена ранним выраженным демиелинизирующим поражением с развитием вторичной аксонопатии и, как следствие, мышечных атрофий [4, 11]. Это предположение подтверждается нейропатологическими исследованиями. По данным литературы, у пациентов с СМТ4D отмечается большое количество нервных волокон с крайне тонкими миелиновыми оболочками с ранней потерей осевых стержней; снижение плотности распределения нервных волокон; формирование феномена «луковичных головок» в раннем детском возрасте, исчезновение миелинизированных нервных волокон уже к 20 годам [11, 12].

Сенсорные нарушения, как и при многих других НМСН, далеко не всегда осознаются самими пациентами, но при объективном осмотре выявлены в половине случаев, а при нейрофизиологическом тестировании у всех обследованных больных сенсорные ответы с ног отсутствовали, что соответствует данным литературы [3].

Ни у одного наблюдаемого нами больного мы не выявили тугоухости, характерной для СМТ4D, что можно объяснить молодым возрастом обследованных пациентов, так как показано, что снижение слуха отмечается только в третьей декаде жизни. Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что нарушение слуха у пациентов с СМТ4D на момент обращения к врачу не может служить дифференциально-диагностическим признаком для формирования диагностического алгоритма при проведении молекулярно-генетического анализа [3].

Примечательным признаком СМТ4D может быть наличие патологических очагов на магнитно-резонансных снимках головного мозга. В литературе двумя независимыми коллективами описано 2 случая со схожей визуализационной картиной в виде небольших гиперинтенсивных очагов в субкортикальных областях лобных долей на T2-взвешенных изображениях без накопления контраста [13, 14]. Сочетание клинических проявлений нейропатии с патологией при магнитно-резонансной томографии у таких пациентов может привести к значительной задержке диагноза [13]. Ни одному из обследованных нами пациентов не была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга,

поэтому мы не можем оценить частоту этого визуализационного признака у пациентов с СМТ4D.

Учитывая выявление одного и того же патогенного варианта у большинства пациентов цыганского происхождения с НМСН, знание этнической принадлежности пробанда с ранней миелинопатией значительно

упрощает поиск молекулярно-генетической причины болезни. Тем не менее обнаружение частых мутаций не исключает наличие у больных цыганского происхождения других вариантов НМСН, например, самой частой демиелинизирующей нейропатии СМТ1А, обусловленной патогенными вариантами в гене *PMP22*.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barreto L.C., Oliveira F.S., Nunes P.S. et al. Epidemiologic study of Charcot–Marie–Tooth disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):157–65. DOI: 10.1159/000443706. PMID: 26849231.
- Sevilla T., Martínez-Rubio D., Márquez C. et al. Genetics of the Charcot–Marie–Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy–Russe in depth. *Clin Genet* 2013;83(6):565–70. DOI: 10.1111/cge.12015. PMID: 22978647.
- Šafka Brožková D., Haberlová J., Mazanec R. et al. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet* 2016;90(2):161–5. DOI: 10.1111/cge.12745. PMID: 26822750.
- Kalaydjieva L., Gresham D., Gooding R. et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy–Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67(1):47–58. DOI: 10.1086/302978. PMID: 10831399.
- Claramunt R., Sevilla T., Lupo V. et al. The p.R1109X mutation in SH3TC2 gene is predominant in Spanish Gypsies with Charcot–Marie–Tooth disease type 4. *Clin Gene* 2007;71(4):343–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00774.x. PMID: 17470135.
- Смирнова–Сеславинская М.В., Цветков Г.Н. Антропология социокультурного развития цыганского населения России. М.: Федеральный институт развития образования, 2011. 128 с. [Smirnova–Seslavinskaya M.V., Tsvetkov G.N. Anthropology of socio-cultural development of the gypsy population of Russia. М.: Federal Institute for the Development of Education, 2011. 128 p. (In Russ.)].
- Федеральная служба государственной статистики. [Federal state statistics service. (In Russ.)]. URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/croc/perepis\\_itogi1612.htm](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm).
- Kalaydjieva L., Hallmayer J., Chandler D. et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nat Genet* 1996;14(2):214–7. DOI: 10.1038/ng1096-214. PMID: 8841199.
- The Human Gene Mutation Database. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
- Morar B., Gresham D., Angelicheva D. et al. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet* 2004;75(4):596–609. DOI: 10.1086/424759. PMID: 15322984.
- Chandler D., Angelicheva D., Heather L. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy – Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord* 2000;10(8):584–91. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00148-6. PMID: 11053686.
- King R.H., Chandler D., Lopaticki S. et al. NdrG1 in development and maintenance of the myelin sheath. *Neurobiol Dis* 2011;42(3):368–80. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.01.030. PMID: 21303696.
- Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. NDRG1-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17(2):163–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002. PMID: 17142040.
- Luigetti M., Taroni F., Milani M. et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in a patient with Charcot–Marie–Tooth disease 4D caused by the NDRG1 Lom mutation. *J Neurol Sci* 2014;345(1–2):271–3. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.042. PMID: 25108819.

### Вклад авторов:

А.Ф. Муртазина: сбор материала, обзор литературы, написание текста;  
 О.А. Шагина: сбор материала, обзор литературы, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;  
 Т.Б. Миловидова: сбор материала;  
 Е.Л. Дадали: написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;  
 Г.Е. Руденская, С.А. Курбатов, П.А. Спарбер: сбор материала, написание текста;  
 Т.В. Федотова, М.Д. Орлова: сбор материала;  
 С.С. Никитин: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;  
 А.В. Поляков: окончательное утверждение версии перед сдачей в печать.

### Authors' contributions

A.F. Murtazina: material collection, literature review, article writing;  
 O.A. Shchagina: material collection, literature review, final text approval;  
 T.B. Milovidova: material collection;  
 E.L. Dadali: article writing, final text approval;  
 G.E. Rudenskaya, S.A. Kurbatov, P.A. Sparber: material collection, article writing;  
 T.V. Fedotova, M.D. Orlova: material collection;  
 S.S. Nikitin: material collection, final text approval before printing;  
 A.V. Polyakov: final text approval before printing.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

А.Ф. Муртазина/A.F. Murtazina: <http://orcid.org/0000-0001-7023-7378>  
О.А. Шагина/O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-130>  
Т.В. Миловидова/T.V. Milovidova: <http://orcid.org/0000-0002-0050-6947>  
Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
Г.Е. Руденская/G.E. Rudenskaya: <http://orcid.org/0000-0002-8949-0581>  
С.А. Курбатов/S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>  
Т.В. Федотова/T.V. Fedotova: <http://orcid.org/0000-0003-0847-5652>  
С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>  
П.А. Спарбер/P.A. Sparber: <http://orcid.org/0000-0002-9160-0794>  
М.Д. Орлова/M.D. Orlova: <http://orcid.org/0000-0002-3743-094X>  
А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Financing.** This work was carried out as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia.

**Информированное согласие.** Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (№ 2016-6/7).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "Research Centre for Medical Genetics" (the approval number 2016-6/7).

## Применение ультразвукового исследования периферических нервов в оценке площади поперечного сечения у детей

М.А. Бедова, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России»;  
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Контакты: Мария Алексеевна Бедова dr.bedova@yandex.ru

**Введение.** Ультразвуковое исследование периферических нервов продолжает свое развитие в связи с улучшением технических аппаратных возможностей и расширением получаемых знаний, однако до настоящего времени проведено мало работ по определению нормативных значений площади поперечного сечения у детей, а полученные результаты отличаются между лабораториями и исследователями.

**Цель исследования** — определить нормативные значения площади поперечного сечения периферических нервов у детей 5–18 лет.

**Материалы и методы.** Обследовано 30 детей: выполнено ультразвуковое исследование спинномозговых нервов C5, C6, C7, срединного, локтевого, лучевого, бедренного, седалищного, большеберцового и малоберцового нервов в режиме реального времени в высоком разрешении. В ходе исследования проводилась визуализация нервных стволов на всем протяжении конечности с двух сторон. Измерение площади поперечного сечения нервов осуществлялось с помощью программного измерения методом ручной трассировки с огибанием гипохогенных контуров ствола нерва, и проводилось как на дистальных, так и на проксимальных участках нервов. Проводилась статистическая обработка полученных данных с использованием прикладных программ Excel, Statistica 10.

**Результаты.** Не выявлено билатеральных различий площади поперечного сечения у детей, у мальчиков нервы достоверно толще в сравнении с девочками, у старшей возрастной группы (13–17 лет) в сравнении с младшей. Выявлена достоверная корреляция между площадью поперечного сечения срединного нерва на уровне запястья, седалищного нерва на всем протяжении с ростом и массой тела.

**Заключение.** Полученные нормативные данные могут использоваться в практической деятельности врача-невролога, врача функциональной и ультразвуковой диагностики.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование периферических нервов, площадь поперечного сечения, дети, периферические нервы

**Для цитирования:** Бедова М.А., Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Применение ультразвукового исследования периферических нервов в оценке площади поперечного сечения у детей. Нервно-мышечные болезни 2020;10(2):46–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-46-52



### Nerve ultrasound in the assessment of cross-sectional area in healthy children

M.A. Bedova, A.V. Klimkin, V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia;  
9, Professor Popov St., Saint-Petersburg 197022, Russia

**Introduction.** Nerve ultrasound continues to progress due to improved technical equipment and knowledge, but so far not enough research has been done to determine the normative values of the cross-sectional area in children, and the obtained results differ between laboratories and researchers.

**Aim of the study.** To determine the normative values of peripheral nerves' cross-sectional area in children 5–18 years old.

**Materials and methods.** High resolution nerve ultrasound of brachial plexus, median, ulnar, radial, femoral, sciatic, tibial and peroneal nerves was performed in 30 children in real time. Nerve trunks were visualized throughout the limb from both sides. The cross-sectional area of the nerves was measured by a manual tracing method with the rounding of the hypoechogenic contours of the nerve trunk. Nerves' cross-sectional area was measured at distal and proximal sites. The obtained data were statistically processed using Excel and Statistica 10.

**Results.** No bilateral cross-sectional area's differences were found in children. Boys had significantly thicker nerves compared to girls, older age group (13–17 years old) compared to younger ones. There was a significant correlation between cross-sectional area of the median nerve at the level of the wrist, sciatic nerve and children' height and weight.

**Conclusions.** The normal values of cross-sectional area in children can be used in the practical work of a neurologists, neurophysiologists and ultrasound technicians.

**Key words:** high-resolution nerve ultrasound, cross-sectional area, children, peripheral nerves

**For citation:** Bedova M.A., Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. Nerve ultrasound in the assessment of cross-sectional area in healthy children. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(2):46–52. (In Russ).

**Введение**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) периферических нервов – современная инструментальная методика структурной оценки периферических нервов в режиме реального времени. Сегодня УЗИ периферических нервов является дополнительной к электродиагностике методикой и используется для визуализации нервов при разных патологических состояниях (травмах, опухолях, туннельных и нетуннельных компрессиях, полинейропатиях).

При УЗИ проводится как количественная (определение площади поперечного сканирования (ППС), аксиальный диаметр нерва), так и качественная оценка состояния нервных стволов (сохранность кабельности строения, соотношение гиперэхогенного интерстициального и гипоехогенного фасцикулярного компонентов, структура и упорядоченность фасцикул, фокальный или генерализованный характер изменений, васкуляризация).

К настоящему времени опубликовано несколько работ по составлению нормативной базы ППС нервов шеи, плечевого сплетения, верхних и нижних конечностей как у взрослых [1–3], так и у детей [4, 5], однако результаты в исследованиях отличаются, поэтому рекомендуется создавать собственную базу референсных значений. По данным цитируемых исследований отмечается отсутствие билатеральных и гендерных различий ППС нервов как у взрослых, так и у детей. При этом у детей ППС нервов достигает нормативных значений взрослых к возрасту 12–14 лет и далее не меняется [4–6]. В ряде исследований показана достоверная корреляция ППС с ростом [4, 6] и массой тела детей [5].

**Цель работы** – определить нормативные значения ППС периферических нервов у детей 5–17 лет.

**Материалы и методы**

С 2017 по 2020 г. обследовано 30 детей (14 мальчиков и 16 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст  $11,5 \pm 3,4$  года) на базе ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» без признаков неврологической патологии. Добровольное информированное согласие получено у всех родителей. Дети были разделены по возрасту на 2 группы: 5–12 лет ( $n = 15$ ) и 13–17 лет ( $n = 15$ ). Исследование проводилось с использованием ультразвуковой системы экспертного класса Philips EPIQ 5 линейным датчиком 18 МГц. Продолжительность исследования составляла 35–45 мин. УЗИ выполнялось дважды 2 независимыми исследователями. Визуализировали периферические нервы конечностей на всем протяжении с обеих сторон. ППС нервов измеряли методом ручной трассировки с огибанием гипоехогенных контуров ствола нерва на дистальных и проксимальных участках. Результаты измерений округляли до 0,1 мм<sup>2</sup>. В протокол исследования были включены: спинномозговые нервы

C5, C6, C7 в надключичной области (межлестничном промежутке), срединный, локтевой, лучевой нервы на верхней конечности, бедренный, седалищный, большеберцовый и малоберцовый нервы на нижней (табл. 1).

Измерение ППС спинномозговых нервов C5–C7 с девиантными ветвями проводилось в надключичной области в межлестничном промежутке.

Срединный нерв оценивали на 3 уровнях: медиальной поверхности средней трети плеча, верхней трети предплечья на 2–3 см ниже локтевого сгиба (на уровне круглого пронатора) и на 1–1,5 см выше складки запястья. В области средней трети предплечья над плечевой артерией срединный нерв располагается в проекции сосудисто-нервного пучка; в верхней трети предплечья – между круглым пронатором и поверхностным

**Таблица 1.** Области сканирования периферических нервов  
Table 1. Scan regions of peripheral nerves

Нерв Nerve	Область сканирования (обозначение) Scan region (designation)
Спинномозговые нервы C5–C7 Spinal nerves C5–C7	Надключичная область Supraclavicular region
Лучевой нерв Radial nerve	Спиральный канал Spiral canal
Срединный нерв Median nerve	Средняя треть плеча (n medianus_3) Middle third of the shoulder (n medianus_3)
	Круглый пронатор (n medianus_2) Pronator teres muscle (n medianus_2)
	Запястье (n medianus_1) Wrist (n medianus_1)
Локтевой нерв Ulnar nerve	Средняя треть плеча (n ulnaris_3) Middle third of the shoulder (n ulnaris_3)
	Локтевой сгибатель запястья (n ulnaris_2) Flexor carpi ulnaris muscle (n ulnaris_2)
	Запястье (n ulnaris_1) Wrist (n ulnaris_1)
Бедренный нерв Femoral nerve	Паховая связка Inguinal ligament
Седалищный нерв Sciatic nerve	Подъягодичное пространство (n ishiadicus_2) Gluteal area (n ishiadicus_2)
	Подколенная ямка (n ishiadicus_1) Popliteal fossa (n ishiadicus_1)
Большеберцовый нерв Tibial nerve	Подколенная ямка Popliteal fossa
Малоберцовый нерв Peroneal nerve	Подколенная ямка Popliteal fossa
	Головка малоберцовой кости Fibular head

сгибателем пальцев; на запястье — между сухожилиями поверхностного и глубокого сгибателя пальцев.

Локтевой нерв визуализируется также на 3 уровнях: по медиальной поверхности средней трети плеча, верхней трети предплечья на 2 см ниже медиального надмыщелка локтевого сустава и запястья (0,5–1 см выше гороховидной кости). В области средней трети плеча локтевой нерв располагается медиально и книзу от плечевой артерии в проекции сосудисто-нервного пучка; в верхней трети предплечья — между мышечными ножками локтевого сгибателя запястья; на запястье — медиальнее локтевой артерии рядом с сухожилием локтевого сгибателя запястья.

Сканирование лучевого нерва проводилось на уровне средней трети плеча в области спирального канала. Нерв находится над плечевой костью в проекции спирального канала, рядом с артерией, огибающей плечевую кость.

Бедренный нерв визуализируется на уровне паховой связки. Нерв находится под паховой связкой на подвздошной мышце, латеральнее бедренной артерии.

Нейровизуализация седалищного нерва проводилась на 2 уровнях: в подъягодичном пространстве между большим вертелом и седалищным бугром (датчик располагается на уровне большого вертела бедренной кости) и в подколенной ямке (задняя поверхность бедра по медиальной линии на 5–7 см выше подколенной складки). В области подколенной ямки седалищный нерв проходит между полуперепончатой мышцей медиально и двуглавой мышцей бедра латерально.

Сканирование малоберцового нерва проводилось на 2 уровнях: подколенной ямки (задняя поверхность бедра по медиальной линии на 3–5 см выше подколенной складки) и головки малоберцовой кости. В подколенной ямке малоберцовый нерв находится между полуперепончатой мышцей (медиально) и двуглавой мышцей бедра (латерально) на 0,5 см выше головки малоберцовой кости.

Большеберцовый нерв визуализировался по медиальной линии на задней поверхности бедра на 3–5 см выше подколенной ямки, сразу после разделения седалищного нерва на большеберцовую и малоберцовую порцию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Проводилась оценка нормальности распределения с использованием критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для оценки разницы между двумя независимыми выборками для нормально распределенных значений использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента (уровень значимости принят  $p = 0,05$ ) и коэффициента корреляции Пирсона (проводилась оценка корреляции ППС периферических нервов на каждом участке сканирования с возрастом, ростом, массой тела, достоверность корреляции подтверждалась при значении  $\geq 0,7$ , при котором  $p < 0,05$ ).

## Результаты

Статистически значимой разницы ППС между сторонами не выявлено. ППС лучевого, срединного, локтевого, малоберцового нервов у мальчиков больше на исследованных уровнях (табл. 2).

Возрастная динамика ППС периферических нервов при построении полиномиальной линии тренда представлена на рисунке. ППС плечевого сплетения, локтевого нерва на уровне плеча, срединного нерва на уровне запястья, а также бедренного, седалищного, большеберцового и малоберцового нерва на уровне подколенной ямки статистически больше у детей старшей возрастной группы (13–17 лет) (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа отмечается достоверная положительная связь ППС срединного нерва на уровне запястья, седалищного нерва на уровне большого вертела и подколенной ямки как с массой тела, так и с ростом. Между ППС остальных нервов и ростом, массой тела связь неубедительная (коэффициент Пирсона  $< 0,7$ , но  $> 0,5$ ), между ППС лучевого нерва и антропометрическими измерениями достоверной корреляционной связи не выявлено (табл. 4).

## Обсуждение

На основании результатов полученных нами данных установлено, что у здоровых детей ППС периферических нервов достоверно различается по полу и возрасту. Большие значения ППС нервов у мальчиков могут быть связаны с особенностями выборки, а именно большей массой тела мальчиков ( $53,5 \pm 21,2$  кг) в сравнении с девочками ( $40,1 \pm 17,9$  кг). Во взятой выборке ППС срединного нерва на уровне запястья, седалищного нерва на всех уровнях прямо пропорциональны антропометрическим параметрам (росту и массе тела). Возможно, это определяется тем, что эти нервы являются самыми крупными на руке и ноге соответственно.

Полученные данные по увеличению ППС у здоровых детей в зависимости от возраста демонстрируют продолжающееся развитие периферической нервной системы до возраста 12–14 лет. Аналогичные тенденции отмечены при анализе функционального состояния периферических моторных и сенсорных нервов [7].

Установленные в работе нормативные показатели могут являться референсными при сравнении полученных результатов у детей с той или иной патологией периферической нервной системы. Интересным направлением дальнейшего исследования может явиться сравнение полученных результатов для детей старшей возрастной группы 13–17 лет с соответствующими показателями у взрослых 18–55 лет, полученными в других исследованиях [8]. Следует отметить, что различия нормативных данных, полученных при УЗИ периферических нервов разными исследователями, могут быть связаны с отсутствием унифицированного подхода: использование датчиков разной частоты (12–15 МГц), разных методов анализа в прилагаемом программном

Таблица 2. Площадь поперечного сечения периферических нервов у мальчиков и девочек 5–17 лет  
Table 2. Cross-sectional area of nerves in boys and girls 5–17 years old

Нерв (область сканирования) Nerve (scan region)	Мальчики M ± SD, мм <sup>2</sup> Boys M ± SD, mm <sup>2</sup> n = 14		Девочки M ± SD, мм <sup>2</sup> Girls M ± SD, mm <sup>2</sup> n = 16	
	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side
Спинальные нервы C5–C7 (надключичная область) Spinal nerves C5–C7 (supraclavicular region)	11,5 ± 2,6	10,9 ± 2,7	10,0 ± 2,7	10,3 ± 2,6
Лучевой нерв (спиральный канал) Radial nerve (spiral canal)	4,3 ± 1,0*	4,1 ± 0,9*	3,3 ± 1,1*	3,2 ± 1,0*
Срединный нерв (средняя треть плеча) Median nerve (middle third of the shoulder)	6,1 ± 1,8*	6,6 ± 1,7*	5,1 ± 1,2*	5,3 ± 1,3*
Локтевой нерв (средняя треть плеча) Ulnar nerve (middle third of the shoulder)	5,5 ± 1,4*	5,2 ± 1,2*	4,3 ± 1,3*	4,2 ± 1,1*
Срединный нерв (круглый пронатор) Median nerve (pronator teres muscle)	5,5 ± 1,7*	5,2 ± 1,6*	4,3 ± 1,2*	4,5 ± 1,3*
Локтевой нерв (локтевой сгибатель запястья) Ulnar nerve (flexor carpi ulnaris muscle)	4,8 ± 1,1*	4,6 ± 1,2*	3,7 ± 0,8*	3,6 ± 0,9*
Срединный нерв (запястье) Median nerve (wrist)	7,2 ± 1,8*	7,0 ± 1,7*	5,9 ± 1,5*	6,0 ± 1,3*
Локтевой нерв (запястье) Ulnar nerve (wrist)	4,3 ± 1,1*	4,3 ± 1,2*	3,2 ± 0,7*	3,1 ± 0,8*
Бедренный нерв (паховая связка) Femoral nerve (inguinal ligament)	19,0 ± 6,5	20,0 ± 7,0	19,8 ± 8,6	19,4 ± 7,4
Седлищный нерв (подъягодичное пространство) Sciatic nerve (gluteal area)	34,9 ± 12,6	35,3 ± 11,5	30,5 ± 10,9	32,1 ± 11,2
Седлищный нерв (подколенная ямка) Sciatic nerve (popliteal fossa)	31,8 ± 13,0	32,0 ± 13,4	30,0 ± 10,4	29,2 ± 10,5
Большеберцовый нерв (подколенная ямка) Tibial nerve (popliteal fossa)	21,0 ± 11,5	22,3 ± 9,6	18,7 ± 6,8	18,5 ± 7,6
Малоберцовый нерв (подколенная ямка) Peroneal nerve (popliteal fossa)	7,4 ± 3,0*	7,1 ± 3,3*	5,5 ± 1,6*	5,0 ± 1,8*
Малоберцовый нерв (головка малоберцовой кости) Peroneal nerve (fibular head)	6,0 ± 1,7*	6,3 ± 1,6*	4,0 ± 1,1*	4,3 ± 1,0*

\*  $p < 0,05$  между мальчиками и девочками.

\*  $p < 0,05$  between boys and girls.

Примечание. Здесь и в табл. 3: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

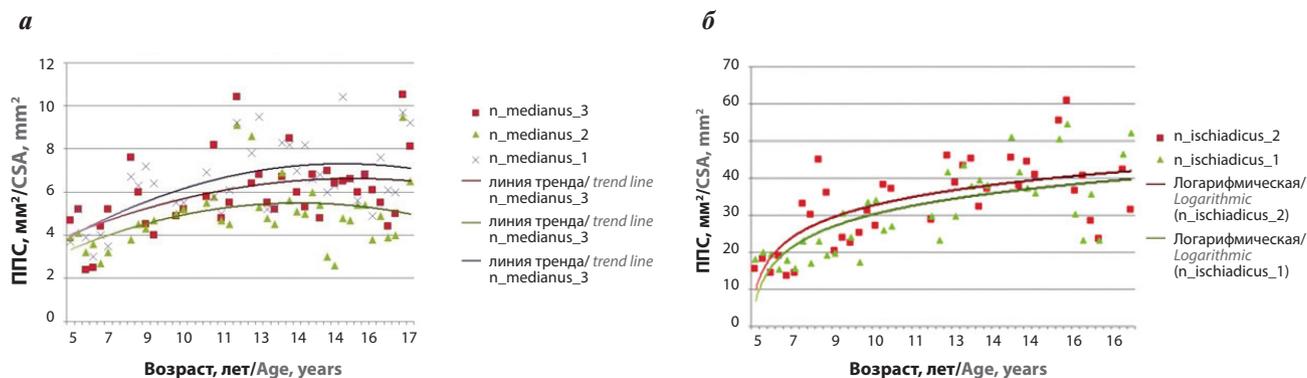
Note. Here and in tab. 3: M – mean value, SD – standard deviation.

обеспечении прибора. В нашем исследовании использовался датчик 18 МГц, а для определения ППС – метод ручной трассировки, позволяющий более точно огибать структуры нервных стволов, в сравнении с программным эллипсом, обладающим большей погрешностью.

### Заключение

Площадь поперечного сечения периферических нервов у здоровых детей достоверно отличается

по возрасту и полу. ППС срединного нерва на уровне запястья, седлищного нерва на исследованных уровнях у детей прямо пропорциональна росту и массе тела. Полученные нормативные результаты ППС для выбранных возрастных групп могут использоваться специалистами ультразвуковой и функциональной диагностики. Для обобщения нормативной базы необходима унификация подходов к УЗИ периферических нервов.



Динамика изменения площади поперечного сечения периферических нервов на разных уровнях сканирования в зависимости от возраста: а – срединного нерва, б – седалищного нерва. ППС – площадь поперечного сечения

The increase dynamics of nerves» cross-sectional area at different scan regions depending on age: а – the median nerve, б – the sciatic nerve. CSA – cross-sectional area

Таблица 3. Площадь поперечного сечения периферических нервов у детей 5–12 и 13–17 лет

Table 3. Cross-sectional area of nerves in children 5–12 and 13–17 years old

Нерв (область сканирования) Nerve (scan region)	5–12 лет M ± SD, мм <sup>2</sup> 5–12 years old M ± SD, мм <sup>2</sup> n = 15	13–17 лет M ± SD, мм <sup>2</sup> 13–17 years old M ± SD, мм <sup>2</sup> n = 15
Спинномозговые нервы C5–C7 (надключичная область) Spinal nerves C5–C7 (supraclavicular region)	8,9 ± 2,7*	11,9 ± 2,0*
Лучевой нерв (спиральный канал) Radial nerve (spiral canal)	3,4 ± 1,3	4,0 ± 0,9
Срединный нерв (средняя треть плеча) Median nerve (middle third of the shoulder)	5,4 ± 1,9	6,4 ± 1,4
Локтевой нерв (средняя треть плеча) Ulnar nerve (middle third of the shoulder)	4,1 ± 1,6*	5,4 ± 1,1*
Срединный нерв (круглый пронатор) Median nerve (pronator teres muscle)	4,6 ± 1,4	5,3 ± 1,6
Локтевой нерв (локтевой сгибатель запястья) Ulnar nerve (flexor carpi ulnaris muscle)	3,8 ± 1,5	4,4 ± 0,6
Срединный нерв (запястье) Median nerve (wrist)	5,5 ± 1,6*	7,2 ± 1,6*
Локтевой нерв (запястье) Ulnar nerve (wrist)	3,5 ± 1,0	3,9 ± 0,9
Бедренный нерв (паховая связка) Femoral nerve (inguinal ligament)	16,6 ± 7,3*	22,8 ± 6,7*
Седалищный нерв (подъягодичное пространство) Sciatic nerve (gluteal area)	25,9 ± 9,5*	40,2 ± 9,4*
Седалищный нерв (подколенная ямка) Sciatic nerve (popliteal fossa)	22,9 ± 5,8*	39,9 ± 9,8*
Большеберцовый нерв (подколенная ямка) Tibial nerve (popliteal fossa)	14,2 ± 4,0*	26,6 ± 9,0*
Малоберцовый нерв (подколенная ямка) Peroneal nerve (popliteal fossa)	5,0 ± 2,1*	7,3 ± 2,8*
Малоберцовый нерв (головка малоберцовой кости) Peroneal nerve (fibula head)	4,7 ± 1,9	4,9 ± 1,4

\* p < 0,05 между старшей и младшей возрастными группами.

\* p < 0.05 between the oldest and the youngest age groups.

**Таблица 4.** Коэффициент корреляции Пирсона при анализе площади поперечного сечения нервов и антропометрических данных  
**Table 4.** Pearson correlation coefficient in the analysis of nerves cross-sectional area and anthropometric data

Нерв (область сканирования) Nerve (scan region)	Масса тела Weight	Рост Height
Спинномозговые нервы C5–C7 (надключичная область) Spinal nerves C5–C7 (supraclavicular region)	0,66	0,66
Лучевой нерв (спиральный канал) Radial nerve (spiral canal)	0,40	0,42
Срединный нерв (средняя треть плеча) Median nerve (middle third of the shoulder)	0,65	0,61
Локтевой нерв (средняя треть плеча) Ulnar nerve (middle third of the shoulder)	0,66	0,65
Срединный нерв (круглый пронатор) Median nerve (pronator teres muscle)	0,66	0,58
Локтевой нерв (локтевой сгибатель запястья) Ulnar nerve (flexor carpi ulnaris muscle)	0,49	0,51
Срединный нерв (запястье) Median nerve (wrist)	0,75*	0,71*
Локтевой нерв (запястье) Ulnar nerve (wrist)	0,54	0,56
Бедренный нерв (паховая связка) Femoral nerve (inguinal ligament)	0,65	0,64
Седялищный нерв (подъягодичное пространство) Sciatic nerve (gluteal area)	0,63	0,68
Седялищный нерв (подколенная ямка) Sciatic nerve (popliteal fossa)	0,83*	0,83*
Большеберцовый нерв (подколенная ямка) Tibial nerve (popliteal fossa)	0,74*	0,78*
Малоберцовый нерв (подколенная ямка) Peroneal nerve (popliteal fossa)	0,68	0,69
Малоберцовый нерв (головка малоберцовой кости) Peroneal nerve (fibula head)	0,53	0,50

\* Коэффициент корреляции Пирсона >0,7 при  $p < 0,05$ .

\* Pearson correlation coefficient >0.7 at  $p < 0.05$ .

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cartwright M.S., Passmore L.V., Yoon J.S. et al. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. *Muscle Nerve* 2008;37(5):566–71. DOI: 10.1002/mus.21009. PMID: 18351581.
2. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Cross-sectional area reference values for sonography of peripheral nerves and brachial plexus. *Clin Neurophysiol* 2013;124(9):1881–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.03.007. PMID: 23583024.
3. Tagliafico A., Martinoli C. Reliability of side-to-side sonographic cross-sectional area measurements of upper extremity nerves in healthy volunteers. *J Ultrasound Med* 2013; 32(3):457–62. DOI: 10.7863/jum.2013.32.3.457. PMID: 23443186.
4. Cartwright M.S., Mayans D.R., Gillson N.A. et al. Nerve cross-sectional area in extremes of age. *Muscle Nerve* 2013;47(6):890–93. DOI: 10.1002/mus.23718. PMID: 23670837.
5. Druzhinin D., Naumova E., Nikitin S. Nerve ultrasound normal values in children and young adults. *Muscle Nerve* 2019;60(6):757–61. DOI: 10.1002/mus.26715. PMID: 31520475.
6. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40(6):960–6. DOI: 10.1002/mus.21431. PMID: 19697380.
7. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Возрастная динамика состояния периферической нервной системы и мышц конечностей у здоровых людей. *Успехи геронтологии* 2017;30(1):78–83. [Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. et al. Age dynamics of the peripheral nervous system's state and the muscles of the extremities in healthy people. *Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology* 2017;30(1):78–83 (In Russ.)].
8. Наумова Е.С., Никитин С.С., Дружинин Д.С. Количественные сонографические характеристики периферических нервов у здоровых людей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017;11(1):55–61. [Naumova E.S., Nikitin S.S., Druzhinin D.S. Quantitative sonographic parameters of the peripheral nerves in healthy individuals. *Annaly klinicheskoy I eksperimental'noy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2017;11(1):55–61 (In Russ.)].

**Вклад авторов:**

М.А. Бедова: дизайн статьи, обзор литературы по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Клишкин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;

В.Б. Войтенков: написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;

Н.В. Скрипченко: проверка интеллектуального содержания статьи, утверждение рукописи к публикации.

**Authors' contributions**

M.A. Bedova: article's conception, review of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.V. Klimkin: obtaining data for analysis, article writing;

V. B. Voitenkov: article writing, verification of critically important intellectual content;

N.V. Skripchenko: verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

М.А. Бедова/ M.A. Bedova: <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>

А.В. Клишкин/ A.V. Klimkin: <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

В.Б. Войтенков /V.B. Voitenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Н.В. Скрипченко/ N.V. Skripchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

**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

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России» (№89 от 20.07.2017).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the local ethic committee of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia (№ 89 dates 20.07.2017).

## Синдром Шварца–Джампела: опыт диагностики и ортопедического лечения

В. М. Кенис<sup>1,2</sup>, В. Н. Команцев<sup>3</sup>, А. Ю. Димитриева<sup>2</sup>, Е. В. Мельченко<sup>1</sup>, Е. С. Моренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр-кт, 11/12

**Контакты:** Владимир Маркович Кенис [kenis@mail.ru](mailto:kenis@mail.ru)

Синдром Шварца–Джампела (хондродистрофическая миотония) – моногенное наследственное заболевание, характеризующееся уникальным сочетанием признаков скелетной дисплазии и нейромышечного заболевания. Представлены 4 клинических случая синдрома Шварца–Джампела. Рассмотрены принципы диагностики и опыт хирургического лечения деформаций нижних конечностей. Ввиду того, что в современной научной отечественной литературе имеются единичные описания клинических примеров данного синдрома, настоящие наблюдения имеют большую значимость. Хирургическое лечение деформаций опорно-двигательного аппарата патогенетически обоснованно, так как позволяет добиться функциональных улучшений и опороспособности, предотвратить прогрессирование деформаций и контрактур, увеличивая двигательную активность пациентов.

**Ключевые слова:** хондродистрофическая миотония, синдром Шварца–Джампела, комплексная диагностика, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Кенис В. М., Команцев В. Н., Димитриева А. Ю. и др. Синдром Шварца–Джампела: опыт диагностики и ортопедического лечения. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10 (2):53–59.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-2-53-59



### Schwartz–Jampel syndrome: comprehensive diagnostics and orthopedic treatment

V. M. Kenis<sup>1,2</sup>, V. N. Komantsev<sup>3</sup>, A. Yu. Dimitrieva<sup>2</sup>, E. V. Melchenko<sup>1</sup>, E. S. Morenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Institute for the Advancement of Medical Experts, Ministry of Labor of Russia; 11/12 Bolshoy Sampsonievsky Prospect, Saint-Petersburg 194044, Russia

Schwartz–Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia) is a monogenic genetic disorder, demonstrating unique coincidence of the features of skeletal dysplasia and neuromuscular disease. We present four clinical cases of Schwartz–Jampel syndrome. Principles of diagnostic and results of surgical treatment of the lower limbs deformities are discussed. Importance of this study comprises unique description of rare cases. Surgical treatment for orthopaedic conditions is important and can lead to functional improvement, prevent progression of deformities and enhance daily activity.

**Key words:** chondrodystrophic myotonia, Schwartz–Jampel syndrome comprehensive diagnostics, surgical treatment

**For citation:** Kenis V. M., Komantsev V. N., Dimitrieva A. Yu. et al. Schwartz–Jampel syndrome: comprehensive diagnostics and orthopedic treatment. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10 (2):53–59. (In Russ.).

#### Введение

Миотонии – гетерогенная группа наследственных заболеваний, проявляющихся замедлением расслабления мышц [1]. В основном пациенты с миотонией наблюдаются и лечатся у неврологов. В ряде случаев с проявлениями миотоний сталкиваются ортопеды, к которым

пациенты обращаются по поводу имеющих у них деформаций и контрактур. При отсутствии настороженности и опыта у специалиста миотония может быть некорректно интерпретирована как нарушение мышечного тонуса, что не соответствует природе данного

состояния [2]. Обсуждение этой проблемы актуально сегодня в связи малой информированностью врачей о патологии и, как следствие, поздней диагностикой и сложностью дифференциального поиска между разными формами этой болезни [3].

Уникальной формой миотонии является хондродистрофическая миотония, или синдром Шварца–Джампела (СШД) (ОМIM #255800). Болезнь впервые описали Оскар Шварц и Роберт Джампел в 1962 г. Авторы обратили внимание на прогрессирующее заболевание у брата и сестры, которое характеризовалось низким ростом, блефарофимозом и генерализованным поражением мышц [4]. Первое описание скелетных проявлений при данном синдроме дал Дональд Аберфельд в 1965 г., который также описал прогрессирующую болезнь брата и сестры с низкорослостью, миотонией, эпифизарными изменениями на рентгенограммах, контрактурами в суставах и килевидной деформацией грудной клетки [5]. В отечественной научной литературе имеются единичные публикации по данной проблеме, без описания серии клинических случаев [6].

Синдром Шварца–Джампела (в историческом аспекте именуемый также как тип 1) вызывается мутацией гена *HSPG2* (кодирующего синтез белка перлекана) на хромосоме 1p36 [7]. Перлекан – это протеогликан, являющийся одним из компонентов экстрацеллюлярного матрикса и выполняющий разнообразные функции, представления о которых постоянно расширяются [8]. В их числе его влияние на ацетилхолинэстеразу, которая инактивирует ацетилхолин в синаптической щели и способствует расслаблению мышечной клетки. При дефекте перлекана нарушается процесс инактивации ацетилхолина и перехода миоцита в состояние покоя, что приводит к патологическому спазму мышц и их отсроченному расслаблению [9]. В патогенезе заболевания также предполагают роль дефекта Na-ионных каналов [10].

Исторически описана также неонатальная форма СШД (тип 2), связанная с мутацией гена *LIFR* (leukemia inhibitory factor receptor), которая на сегодняшний день относится к синдрому Штюве–Видеманна (ОМIM #601559) [11].

Согласно современным представлениям СШД характеризуется следующими основными клиническими проявлениями:

- 1) миотония;
- 2) характерные изменения лица (после рождения без особенностей, затем становится маскообразным, с выпяченными губами, блефарофимозом, птозом вследствие тонического сокращения мимической мускулатуры);
- 3) остеохондродисплазия;
- 4) контрактуры в суставах конечностей;
- 5) задержка роста.

К менее типичным особенностям клинической картины синдрома относятся высокий голос, низкая

граница роста волос на лбу, низкопосаженные маленькие ушные раковины, высокое небо, гипоплазия яичек, эквиноварусная деформация стоп, асептический некроз головки бедра, *coxa valga*, *coxa vara* [12]. Синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Электромиография (ЭМГ) игольчатым электродом в типичных случаях в покое выявляет постоянную высокочастотную активность, напоминающую нейромитонические или сложные повторяющиеся разряды. Постоянство спонтанной активности как в период бодрствования, так и во сне, отличает ее от классической миотонии и нейромитонии. Наличие постоянной мышечной активности обусловлено повышенной чувствительностью постсинаптической мембраны к ацетилхолину, так что даже спонтанные кванты ацетилхолина из нервных терминалей вызывают деполяризацию, достаточную для появления мышечных спайков. Проводимость по сенсорным и моторным волнам периферических нервов, как правило, нормальная, также не обнаруживаются изменения потенциалов действия двигательных единиц и возбудимости периферических нервов [13].

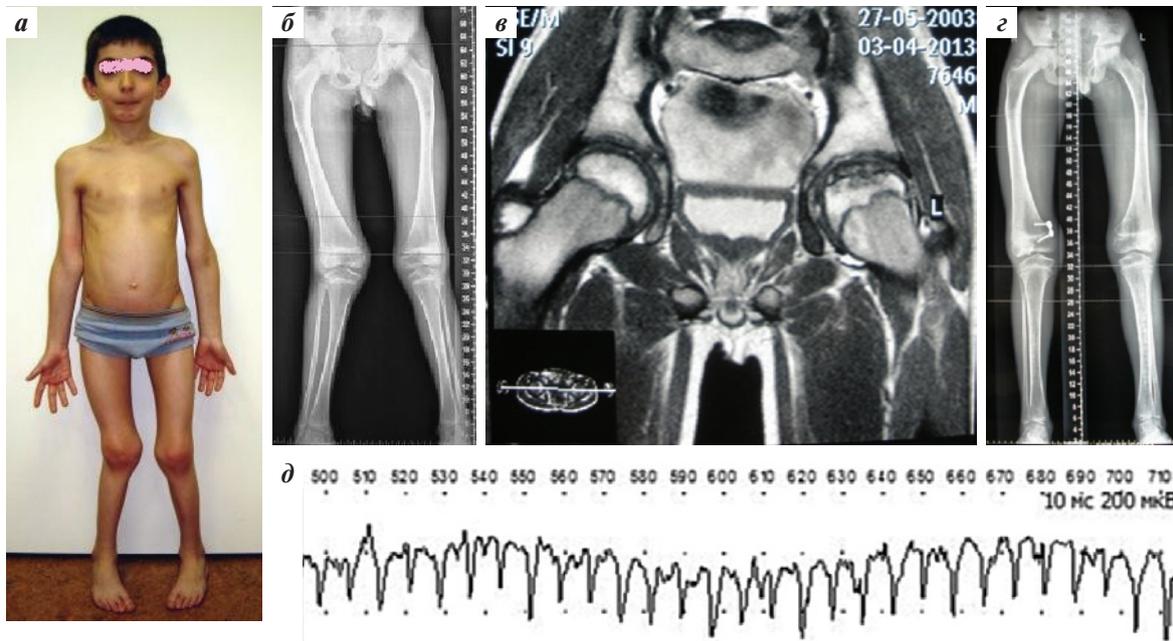
Исследования биоптатов, содержащих нервно-мышечные соединения, показали хорошо сформированные постсинаптические мембраны с реиннервацией посредством терминального спраутинга, дефицит синаптической ацетилхолинэстеразы [14]. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживаются расширение саркоплазматического ретикулума и локальные изменения в Z-полосах, изменения концевых цистерн и поперечных трубочек, как и при других заболеваниях, сочетающихся с миотонией [15].

Синдром Шварца–Джампела – редко встречающаяся патология с характерными неврологическими и ортопедическими проявлениями. Патогенез нарушений со стороны костной системы при СШД недостаточно изучен. В исследованиях описано, что многообразные структурные и функциональные отклонения со стороны хрящевой ткани могут быть связаны как непосредственно с изменением механических функций экстрацеллюлярного матрикса, так и с нарушением межклеточных взаимодействий [16]. Несмотря на то что контрактуры и деформации конечностей у пациентов с СШД имеют существенное патогенетическое значение, в доступной литературе нам не встретились данные о результатах их хирургической коррекции.

**Цель** настоящей публикации – демонстрация возможностей ортопедического лечения у 4 пациентов с СШД.

#### Материалы и методы

На базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» были обследованы 4 пациента с СШД, в клинической картине которых, помимо проявлений миотонии, доминировали ортопедические нарушения.



**Рис. 1.** Пациент 1. Клинические и радиологические проявления синдрома Шварца–Джампела: а – внешние проявления в 8 лет: лицевой дизморфизм (низкопосажённые уши, блефарофимоз, «страдальческое» выражение лица, скошенный подбородок с множественными морщинами вокруг рта), сгибательные контрактуры в локтевых суставах, вальгусная деформация нижних конечностей; б – рентгенография нижних конечностей до лечения (8 лет): вальгусная деформация нижних конечностей, более выраженная справа; в – магнитно-резонансная томография тазобедренных суставов до лечения (10 лет): деформация и снижение высоты эпифиза, структура эпифиза с неравномерными зонами склероза слева; г – рентгенография нижних конечностей через 18 мес после хирургического лечения (10 лет): механическая ось правой нижней конечности исправлена; д – игольчатая электромиография двуглавой мышцы плеча: спонтанная активность в покое, напоминающая комплексный повторяющийся разряд высокой частоты не меняющейся амплитуды

**Fig. 1.** Patient 1. Clinical and radiological Schwartz–Jampel syndrome manifestations: а – clinical appearance at the age of 8 years: facial dysmorphism (low-set ears, blepharophimosis, “suffering” face, retrognathism with multiple wrinkles around the mouth), flexion contractures of the elbows, valgus deformity of the lower extremities; б – the radiography of the lower extremities before treatment (8 years old): valgus deformity of the lower extremities, more pronounced on the right; в – radiography of the lower extremities 18 months after surgical treatment before treatment (10 years old): the mechanical axis of the right lower limb is restored; г – magnetic resonance imaging of the hip joints at the age of 10 years: deformation and decrease in the height of the epiphysis, uneven sclerotic structure on the left side; д – needle electromyography of biceps muscle: the spontaneous activity at rest resembling a complex repetitive discharges of a high frequency of unchanging amplitude

Пациентам были проведены клиническое обследование, рентгенография, магнитно-резонансная томография, ЭМГ, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография.

На основании клинко-рентгенологической картины всем пациентам были выполнены хирургические вмешательства по поводу деформаций нижних конечностей.

### Результаты

**Пациент 1,** 8 лет, поступил в отделение с жалобами на боль после нагрузок (длительной ходьбы, занятий физкультурой в школе) в левом тазобедренном суставе, прогрессирующую деформацию нижних конечностей, нарушения походки. Семейный и акушерско-гинекологический анамнез не отягощен.

Ребенок астенического пропорционального телосложения, рост соответствует нижней границе возрастной нормы. Отмечается ряд особенностей лицевого дизморфизма: низкопосажённые уши, блефарофимоз, «страдальческое» выражение лица, скошенный подбородок с множественными морщинами вокруг рта (рис. 1а).

При осмотре у пациента справа и слева отмечают сгибательные контрактуры в локтевых суставах 10–15°, сколиотическая деформация грудного и поясничного отделов позвоночника с торсией позвонков I степени, относительное укорочение правой нижней конечности на 0,5 см за счет большей деформации фронтальной оси. Амплитуда движений в тазобедренных суставах ограничена слева: сгибание (справа 120°/слева 110°), разгибание (5–10°/0–5°), отведение (55°/25°), приведение (30°/20°), внутренняя ротация (10°/0–5°), наружная ротация (50°/45°). Имеется вальгусная деформация нижних конечностей. Стопы находятся в среднем положении.

Тонус мышц повышен, больше справа. Имеются трудности начала ходьбы, быстрая утомляемость мышц. Отмечается слабость мышц бедра слева до 4 баллов, разгибателей предплечий до 3–4 баллов. Выявляются повышенные сухожильные рефлексы с расширенных зон, с акцентом справа, быстро истощаемые, выраженный симптом «валика», больше с двуглавой мышцы плеча справа.

На панорамных рентгенограммах у пациента отмечается вальгусное отклонение механической оси нижних

конечностей, больше справа, с преимущественной вершинной деформации на уровне дистального метафиза бедренной кости. Дистальный эпифизо-диафизарный угол бедра справа —  $76^\circ$ , слева —  $81^\circ$  (норма —  $88^\circ$ ); проксимальный эпифизо-диафизарный угол большеберцовой кости справа —  $81^\circ$ , слева —  $85^\circ$  (норма —  $87^\circ$ ). По данным рентгенологического исследования выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости с субтотальным поражением эпифиза в стадии фрагментации — начала восстановления. Соотношения в суставе удовлетворительные, экзтрузии головки нет (рис. 1б).

Магнитно-резонансная томография тазобедренных суставов выявила удовлетворительную степень хрящевого покрытия, хрящевая модель головки справа округлой формы, слева — деформация и снижение высоты эпифиза, структура эпифиза с неравномерными зонами склероза (рис. 1в).

С целью коррекции прогрессирующей вальгусной деформации нижних конечностей было принято решение об использовании методики управляемого роста кости посредством временного гемиепифизедеза. Суть методики заключается в блокировании части зоны роста кости определенного сегмента металлической пластиной с двумя винтами, что в результате приводит к неравномерному функционированию данной зоны роста, асимметричному росту конечности и, таким образом, коррекции деформации.

Через 18 мес после проведенного хирургического лечения длина ног одинакова, амплитуда движений в суставах нижних конечностей не нарушена. На панорамных рентгенограммах: механическая ось нижних конечностей справа и слева — физиологическая норма (вальгус  $5^\circ$ ) (рис. 1г). На рентгенограммах тазобедренных суставов — соотношения головки бедренной кости и свода вертлужной впадины не нарушены, костная часть эпифиза приобрела округлую форму и однородный рисунок.

Применение методики управляемого роста позволило добиться коррекции вальгусной деформации нижних конечностей. Выбранная тактика, не предполагающая полной разгрузки тазобедренного сустава, оказалась рациональной и не способствовала увеличению сроков лечения и прогрессированию деформации головки левой бедренной кости.

Игольчатая ЭМГ двуглавой мышцы плеча справа выявила признаки постоянной мышечной активности в покое, которая напоминала миотонические разряды, однако в отличие от миотонии не наблюдалось достоверного характерного затухания и нарастания амплитудных и частотных характеристик. В двуглавой мышце плеча спонтанная активность напоминала комплексные повторяющиеся разряды высокой частоты (рис. 1д).

На основании совокупности клинических, рентгенологических и нейрофизиологических данных пациенту установлен диагноз СШД.

**Пациент 2**, 17 лет, поступил в отделение с жалобами на боли в стопах, нарушение походки, отсутствие

полного разгибания в коленных суставах, деформацию стоп. Наследственный анамнез неотягощен. При рождении была выявлена двусторонняя косолапость, лечился до 1 мес консервативно. Развивался с незначительным отставанием в психомоторном развитии. Пациент консультирован генетиком в 14 лет: установлен диагноз СШД. Ухудшение по заболеванию началось в том же возрасте: прогрессирование мышечной слабости и деформаций стоп. По данным ЭМГ была выявлена спонтанная активность в покое, напоминающая комплексные повторяющиеся разряды высокой частоты. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы — 515 Ед/л (норма до 170 Ед/л).

Ребенок астенического пропорционального телосложения. Рост соответствует нижней границе возрастной нормы. Лицо гипомимично, имеется микростомия. Из ортопедической патологии у пациента имеются сгибательная контрактура коленных суставов ( $160^\circ$ ) и ригидные эквиноварусные деформации стоп. Варус заднего отдела правой и левой стоп —  $15^\circ$ , приведение переднего отдела стоп —  $25^\circ$ , эквинус —  $5^\circ$  с обеих сторон.

По данным неврологического осмотра отмечаются высокие, быстроистощаемые сухожильные рефлексы. Выявляется незначительное снижение силы мышц: плечевого, локтевого суставов и суставов кисти. При подъеме с корточек и со стула использует приемы Говерса.

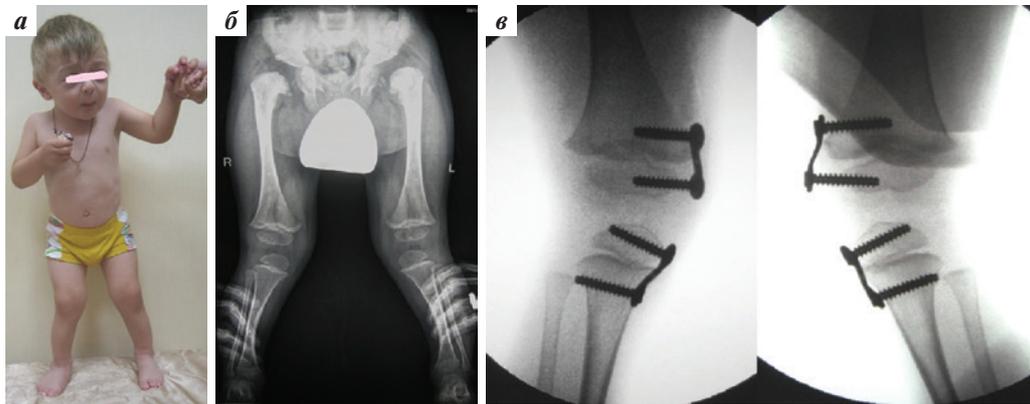
На основании имеющихся жалоб и клинико-рентгенологической картины с целью улучшения походки и уменьшения болевого синдрома было принято решение о выполнении костно-реконструктивной операции на стопах — артродеза шопарова сустава (учитывая возраст ребенка и тяжесть деформации) и удлинение сгибателей голени — теномиотомия полусухожильной и полуперепончатой мышц поэтапно с обеих сторон.

При осмотре через 6 мес после этапного хирургического лечения стопы находятся в среднем положении, опороспособны, тыльная флексия достаточного объема (справа и слева —  $10^\circ$ ).

**Пациент 3**, 2 года. Родители обратились с жалобами на низкорослость и деформации конечностей. При осмотре — рост ниже границы 3-го перцентилля. В ортопедическом статусе доминируют множественные деформации конечностей, лицевой дизморфизм, типичный для СШД (рис. 2а). При нейрофизиологическом обследовании мышц игольчатым электродом выявлена постоянная активность, напоминающая комплексные повторяющиеся разряды высокой частоты в верхних и нижних конечностях.

В спектре ортопедической патологии у ребенка наиболее биомеханически значимым являлось вальгусное отклонение оси нижних конечностей. На рентгенограммах, выполненных в положении стоя, механическая ось нижних конечностей определялась в зоне 3, что соответствует тяжелой степени вальгусной деформации (рис. 2б).

В связи с выраженностью деформации и ее прогрессирующим характером выполнено оперативное лечение —



**Рис. 2.** Пациент 3, 2 лет: а – внешние проявления (низкопосаженные уши, блефарофимоз, «страдальческое» выражение лица, скошенный подбородок с морщинами вокруг рта, вальгусная деформация нижних конечностей); б – рентгенограмма нижних конечностей до лечения – вальгусная деформация с двух сторон; в – рентгенограмма коленных суставов непосредственно после проведенного хирургического лечения: установлены пластины для временного гемиепифизедеза

**Fig. 2.** Patient 3, 2 years old: а – low-set ears, blepharophimosis, “suffering” face, retrognathism, valgus deformity of the lower extremities; б – radiograph of the lower extremities before treatment - valgus deformity on the both sides; в – radiograph of the knee joints immediately after surgical treatment (temporary hemiepiphysiodesis)

временный гемиепифизедез дистальных ростковых зон бедренных костей и проксимальных ростковых зон большеберцовых костей (рис. 2в). В настоящее время ребенок находится под наблюдением с целью определения оптимального срока удаления пластин.

**Пациент 4, 19 лет,** наблюдалась с 1 года жизни с диагнозом «детский церебральный паралич». В процессе наблюдения и лечения неоднократно возникали обоснованные сомнения в диагнозе, однако в связи с отсутствием иных предположений рабочий диагноз «детский церебральный паралич» сохранялся. В возрасте 12 лет появились боли в тазобедренных суставах, стали нарастать сгибательно-приводящие контрактуры. В следующие 4 года боли усиливались, амплитуда движений снижалась.

В возрасте 16 лет в связи с резким прогрессирующим коксартрозом и выраженным болевым синдромом



**Рис 3.** Пациент 4, 19 лет. Рентгенограмма тазобедренных суставов: снижение высоты эпифизов, сужение рентгенологических суставных щелей, латерализация головок бедренных костей

**Fig. 3.** Patient 4, 19 years old. Radiograph of the hip joints: decreased height of the epiphyses, narrowing of the articular space, lateralization of the femoral heads

выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава поэтапно с обеих сторон (рис. 3). В результате операции болевой синдром был полностью купирован, амплитуда движений значительно улучшилась: сгибание (до 120°), разгибание (0–5°), отведение (55°), приведение (30°), внутренняя ротация (10°), наружная ротация (45°). При очередном осмотре с привлечением специалистов отделения системной патологии был ретроспективно установлен клинический диагноз СШД. Основанием для диагноза послужила совокупность клиничко-рентгенологических данных: повышение мышечного тонуса без повышения сухожильных рефлексов, задержка психоречевого развития, особенность мимики («страдальческое» лицо), а также прогрессирующие изменения тазобедренного сустава, характерные для скелетной дисплазии.

На данный момент пациентка находится под наблюдением. С возрастом отмечается умеренное прогрессирование сгибательных контрактур коленных суставов. Амплитуда движений в тазобедренных суставах удовлетворительная.

Пациентам изученной нами группы до поступления в нашу клинику не проводилось генетическое обследование, направленное на выявление мутаций в гене *HSPG2* по причинам организационного характера, поскольку дети поступали для хирургического лечения в стационар ортопедического профиля. Это, безусловно, является существенным недостатком для современного исследования. Диагноз был установлен на основании совокупности данных клинического, лучевого и электрофизиологического исследований. Всем пациентам было рекомендовано в дальнейшем секвенирование гена *HSPG2* для подтверждения диагноза и семейного генетического консультирования. Мы считаем, что у пациентов нашей группы подтверждение мутации не повлияло бы на тактику хирургического лечения имеющихся деформаций и контрактур.

### Обсуждение

Синдром Шварца–Джампела — уникальное моногенное наследственное заболевание, объединяющее признаки скелетной дисплазии и нейромышечного заболевания. Из-за поражения мышечной ткани по типу миотонии СШД относится к группе прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний и, следовательно, контингент этих больных чаще наблюдается и лечится у неврологов. В то же время важной характеристикой данного заболевания является поражение опорно-двигательного аппарата, причем не вторичного, как при прочих нейромышечных заболеваниях, а первичного характера. Наличие этих характерных изменений позволяет облегчить клинко-рентгенологическую диагностику данного заболевания, делая высоковероятным окончательный диагноз СШД, даже при отсутствии молекулярно-генетического подтверждения. Несмотря на то что данная патология не имеет общепринятого патогенетического лечения, рассмотренные клинические случаи позволяют продемонстрировать возможность хирургической коррекции деформаций и контрактур у пациентов с данным заболеванием.

Нами обобщен опыт клинко-рентгенологической диагностики и ортопедического лечения 4 пациентов с СШД. У обследованных больных имелась типичная клиническая картина СШД, характеризующаяся сочетанием признаков миотонии и остеохондродисплазии, кроме того, астеническим пропорциональным телосложением, ростом, соответствующим нижней границе возрастной нормы, низкопосаженными ушами, блефарофимозом, «страдальческим» выражением лица, микростомией.

По данным ЭМГ выявлена спонтанная активность в покое, напоминающая комплексные повторяющиеся разряды высокой частоты.

Со стороны неврологических проявлений были зарегистрированы повышение мышечного тонуса, быстрая утомляемость мышц, высокие сухожильные рефлекссы.

Основные жалобы у наблюдаемых нами больных были на деформации конечностей, болевой синдром и нарушения походки, связанные с деформациями и контрактурами нижних конечностей. Учитывая данные ортопедические проявления, была выбрана тактика оперативного лечения.

Хирургическое лечение деформаций опорно-двигательного аппарата патогенетически обоснованно, так как позволяет добиться функциональных улучшений и опороспособности, предотвратить прогрессирование деформаций и контрактур, увеличивая двигательную активность пациентов [17].

### Заключение

Хондродистрофическая миотония, или СШД, является редким генетическим синдромом, в мире описано около 100 случаев данного заболевания, в отечественной научной литературе имеются единичные публикации по данной проблеме, без описания серии клинических случаев. Чаще всего этих больных наблюдают и лечат неврологи, но данный синдром также имеет клинически значимые проявления со стороны опорно-двигательного аппарата. Представленные нами наблюдения демонстрируют возможность успешной хирургической коррекции имеющихся ортопедических проявлений у пациентов с СШД.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1040 с. [Gusev E.I., Kononov A.N., Skvorcova V.I. et al. Neurology: national leadership. M.: GEOTAR-Media, 2010. 1040 p. (In Russ.)].
2. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. Нервно-мышечные болезни 2012;(3):55–66. DOI:10.17650/2222-8721-2012-0-3-55-66. [Fedotov V.P., Kurbatov S.A., Ivanova E.A. et al. Clinical and electromyographic criteria for the diagnosis of hereditary myotonic syndromes. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2012;(3):55–66. (In Russ.)].
3. Sansone V.A. The dystrophic and nondystrophic myotonias. Continuum: Lifelong Learning in Neurology 2016;22(6):1889–915. DOI: 10.1212/CON.0000000000000414. PMID: 27922499.
4. Schwartz O., Jampel R.S. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. Arch Ophthalmol 1962;68:52–7. DOI: 10.1001/archophth.1962.00960030056011. PMID: 13909723.
5. Aberfeld D.C., Hinterbuchner L.P., Schneider M. Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). Brain 1965;88(2):313–22. DOI: 10.1093/brain/88.2.313. PMID: 4953364.
6. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982. 352 с. [Gekht B.M., Il'ina N.A. Neuromuscular diseases. M.: Meditsina, 1982. 352 p. (In Russ.)].
7. Nicole S., Ben Hamida C., Beighton P. et al. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (SJS) locus to chromosome 1p34–p36.1 by homozygosity mapping. Hum Mol Genet 1995;4(9):1633–6. DOI: 10.1093/hmg/4.9.1633. PMID: 8541852.
8. Yamashita Y., Nakada S., Yoshinara T. et al. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle. Sci Rep 2018;8(1):7766. DOI: 10.1038/s41598-018-25635-x. PMID: 29773865.
9. Yang L., He H.Y., Zhang X.J. Increased expression of intranuclear AChE involved

- in apoptosis of SK-N-SH cells. *Neurosci Res* 2002;42(4):261–8. DOI: 10.1016/s0168-0102(02)00005-6. PMID: 11985878.
10. Lehmann-Horn F, Iaizzo P.A., Frane C. et al. Schwartz–Jampel syndrome: II. Na<sup>+</sup> channel defect causes myotonia. *Muscle Nerve* 1990;13(6):528–35. DOI: 10.1002/mus.880130609. PMID: 2164152.
  11. Navarrete F.E., Perez A., Pasto J. et al. Schwartz–Jampel syndrome type 2 versus Stuve–Wiedemann syndrome. *An Esp Pediatr* 2002;56(5):473–4. DOI: 10.1016/s1695-4033(02)77849-1. PMID: 12042125.
  12. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Никулина С.Ю. Миотония. Руководство для врачей. М.: НМФ МБН, 2005. 245 с. [Shnajder N.A., Shprah V.V., Nikulina S.Yu. Myotonia. A guide for doctors. M.: NMF MBN, 2005. 245 p. (In Russ.)].
  13. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. Oxford: Oxford University Press, 2013. 1176 p.
  14. Bauché S., Boerio D., Davoine C.S. et al. Peripheral nerve hyperexcitability with preterminal nerve and neuromuscular junction remodeling is a hallmark of Schwartz–Jampel syndrome. *Neuromuscul Disord* 2013;23(12): 998–1009. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.0. PMID: 24011702.
  15. Cao A., Cianchetti C., Calisti L. et al. Schwartz–Jampel syndrome. Clinical, electrophysiological and histopathological study of a severe variant. *J Neurol Sci* 1978;35(2–3):175–87. DOI: 10.1016/0022-510x(78)90001-1. PMID: 632828.
  16. Gubbiotti M.A., Neill T., Iozzo R.V. A current view of perlecan in physiology and pathology: a mosaic of functions. *Matrix Biol* 2017;57–8:285–98. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.09.003. PMID: 27613501.
  17. Баиндурашвили А.Г., Кенис В.М., Мельченко Е.В. и др. Комплексное ортопедическое лечение пациентов с системными дисплазиями скелета. *Травматология и ортопедия России* 2014;(1):44–50. DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-1-44-50. [Baindurashvili A.G., Kenis V.M., Melchenko E.V. et al. Complex orthopaedic management of patients with skeletal dysplasias. *Traumatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and orthopedics of Russia* 2014;(1):44-50. (In Russ.)].

**Вклад авторов:**

В.М. Кенис: концепция статьи, клиническая диагностика и хирургическое лечение пациентов, работа над текстом и редактирование статьи;  
В.Н. Команцев: нейрофизиологическая диагностика, работа над текстом и редактирование статьи;  
А.Ю. Димитриева: работа над текстом статьи;  
Е.В. Мельченко, Е.С. Моренко: клиническая диагностика и хирургическое лечение пациентов.

**Authors' contributions**

V.M. Kenis: the concept of the article, clinical diagnostics and surgical treatment of the patients, manuscript preparation and editing;  
V.N. Komantsev: neurophysiological diagnostics, manuscript preparation and editing;  
A.Yu. Dimitrieva: manuscript preparation;  
E.V. Melchenko, E.S. Morenko: clinical diagnostics and surgical treatment of patients.

**ORCID авторов/ORCID authors'**

В.М. Кенис/V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>  
В.Н. Команцев/V.N. Komantsev: <https://orcid.org/0000-0003-2646-9790>  
А.Ю. Димитриева/A.Yu. Dimitrieva: <https://orcid.org/0000-0002-3610-7788>  
Е.В. Мельченко/E.V. Melchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>  
Е.С. Моренко/E.S. Morenko: <https://orcid.org/0000-0001-9865-3461>

**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

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.

# 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 разрешением 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](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

Статья 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»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 статьи 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](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com).

Полная версия требований представлена на сайте журнала.