

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога»

Динамика течения мышечной дистрофии Дюшенна на фоне приема аталурена и сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии

Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q

Глутаровая ацидурия 1-го типа – маска церебрального паралича

NEUROMUSCULAR

ТОМ 13 2 0 2 3

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 .

4 **ТОМ 13**
'23

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115522, 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 **А.В. Лукина**
Корректор **Н.А. Виленкина**
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.
2023. Том 13. № 4. 1–116.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт».
142104, Московская обл.,
Подольск, ул. Свердлова, 26.
Тираж 7500 экз.
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики нервных болезней МГНЦ им. Н.П. Бочкова, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, д.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)

Бардаков Сергей Николаевич, к.м.н., невролог, специалист по функциональной диагностике, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, 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, академик РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, специалист в области сомнологии, действительный член Европейского Общества исследователей сна (ESRS), руководитель центра медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (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)

Кущев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заведующий кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (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)

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)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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., руководитель отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, 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)

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)

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)

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

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 13}
'23

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse,
Moscow, 115522.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com
Managing Editor A.V. Lukina

Proofreader N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager A.G. Prilepskaya,
+7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

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

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

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

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

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2023. Volume 13. No 4. 1-116.
©PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia,
Moscow region, Podolsk,
St. Sverdlova, 26.
7,500 copies. Free distribution.
www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin, Sergey S., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Genetics of Neurological Diseases, Research Centre for Medical Genetics, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova, Elena L. (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)

Bardakov, Sergey N., MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Dadali, Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova, Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarionov, Sergey N., MD, PhD, Professor, Academician of the 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, Full Member of European Sleep Research Society (ESRS), Head Sleep Medicine Center University Hospital Moscow State University (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)

Kutsev, Sergey I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Centre for Medical Genetics, chief supernumerary geneticist of the Russian Ministry of Health for medical genetics (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)

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)

Sukhorukov, Vladimir S., MD, PhD, Professor, Head of the Neuromorphology Department, Research Center of Neurology, Chair for Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (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, Head of the Division of Emergency Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

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)

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)

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Синицын, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога» 10
- Е.А. Ермилов, Н.В. Исаева*
Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае. 20
- Дж. Диас-Манера, П.С. Кишнани, Х. Кушлаф, С. Ладха, Т. Мозаффар, В. Штрауб, А. Тоскано, А.Т. ван дер Плогг, К.И. Бергер, П.Р. Клеменс, Й.Х. Чиен, Дж. Плогг, К.И. Бергер, П.Р. Клеменс, Й.Х. Чиен, Дж.В. Дэй, С. Иллариошкин, М. Робертс, С. Аттарян, Дж. Линдольфо Борхес, Ф. Бухур, Й. Чул Чой, С. Эрдем-Оздамар, О. Гокер-Алпан, А. Костера-Прущик, К. Ан Хаак, К. Хуг, О. Хуинь-Ба, Дж. Джонсон, Н. Тибо, Т. Чжоу, М.М. Димачке, Б. Шозер*
Безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом: рандомизированное многоцентровое исследование III фазы COMET 30
- В.М. Суслов, Л.Н. Либерман, Д.И. Руденко, Г.А. Сулова*
Динамика течения мышечной дистрофии Дюшенна на фоне приема аталурена и сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии 49
- Т.Н. Кекеева, Н.Л. Печатникова, И.П. Витковская, В.С. Какаулина, Н.А. Краснощекова, Ю.Е. Мартыненко*
Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги 56

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- М.А. Ахьямова, О.А. Шагина, А.В. Поляков*
Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q 62
- Р.Ф. Кутлубаева, М.А. Кутлубаев, Р.В. Магжанов, Е.В. Сайфуллина, И.М. Хидиятова*
Наследственные спастические параличи. 74
- И.В. Бородулина, Г.В. Ковалев*
Пудендальная невралгия 83

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Д.В. И, Г.Е. Щербаков, В.А. Дуплищева, С.А. Серегин, Д.Д. Гайнетдинова*
Глутаровая ацидурия 1-го типа — маска церебрального паралича (описание клинического случая) 97
- С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Д.В. Влодавец*
Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером 103
- О.А. Шидловская, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, З.К. Горчханова*
Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот 113

Contents

ORIGINAL REPORTS

- I.S. Bakulin, A.Kh. Zabiroya, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov*
Reliability of intracortical inhibiton measured using threshold tracking technique . . . 10
- E.A. Ermilov, N.V. Isaeva*
Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the Krasnoyarsk region 20
- J. Diaz-Manera, P.S. Kishnani, H. Kushlaf, S. Ladha, T. Mozaffar, V. Straub, A. Toscano, A.T. van der Ploeg, K.I. Berger, P.R. Clemens, Y.H. Chien, J.W. Day, S. Illarioshkin, M. Roberts, S. Attarian, J. Lindolfo Borges, F. Bouhour, Y. Chul Choi, S. Erdem-Ozdamar, O. Goker-Alpan, A. Kostera-Pruszczyk, K. An Haaack, C. Hug, O. Huynh-Ba, J. Johnson, N. Thibault, T. Zhou, M.M. Dimachkie, B. Schoser*
Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial 30
- V.M. Suslov, L.N. Liberman, D.I. Rudenko, G.A. Suslova*
Dynamics of the course of Duchenne muscular dystrophy in patients taking ataluren and concomitant drug and non-drug therapy 49
- T.N. Kekeeva, N.L. Pechatnikova, I.P. Vitkovskaya, V.S. Kakaulina, N.A. Krasnoschekova, Yu.E. Martynenko*
The experience of using ataluren in Duchenne muscular dystrophy in Moscow: first results 56

LECTURES AND REVIEWS

- M.A. Akhkiamova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov*
Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q 62
- R.F. Kutlubaeva, M.A. Kutlubaev, R.V. Magzhanov, E.V. Sayfullina, I.M. Khidiyatova*
Hereditary spastic paraplegias 74
- I.V. Borodulina, G.V. Kovalev*
Pudental neuralgia 83

CLINICAL CASE

- D.V. I, G.E. Shcherbakov, V.A. Duplishcheva, S.A. Seregin, D.D. Gaynetdinova*
Glutaric aciduria type 1 – the mask cerebral palsy (case report) 97
- S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakov, D.V. Vlodayets*
Modern methods of therapy of Duchenne muscular dystrophy: literature review with a clinical case 103
- O.A. Shidlovskaya, S.B. Artemyeva, E.D. Belousova, Z.K. Gorchkhanova*
A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency 113

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога»

И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Синицын, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulinilya@gmail.com

Введение. Транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами позволяет оценивать внутрикорковое торможение. Применение данной методики ограничено высокой вариабельностью амплитуды вызванных моторных ответов (ВМО). Большой интерес представляет методика «отслеживания порога» (threshold tracking), при которой определяется не изменение амплитуды, а требуемое изменение интенсивности тестового стимула для получения ВМО заданной амплитуды.

Цель исследования – оценка абсолютной и относительной надежности определения короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI) с применением методики «отслеживания порога» на выборке здоровых добровольцев.

Материалы и методы. Каждому включенному в исследование здоровому добровольцу ($n = 12$) в 2 последовательных дня проводилась диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами, включающая определение пассивного моторного порога, регистрацию 30 ВМО при надпороговой стимуляции и определение SICI с применением «отслеживания порога». В 1-й день обследование по данному плану проводилось дважды (T1, T2), во 2-й день – однократно (T3). Для оценки абсолютной надежности (reliability) определяли стандартную ошибку измерения (standard error of the measurement, SEM) и SEM%, для оценки относительной надежности – коэффициент внутриклассовой корреляции.

Результаты. Выявлена хорошая или отличная относительная надежность усредненного значения SICI для интервалов 1,0–3,0 и 1,0–7,0 мс при оценке в один день и в разные дни. Относительная надежность оценки SICI для отдельных межстимульных интервалов варьировала в широких пределах. Показатель SEM% был >10 % как для усредненного значения SICI, так и для SICI при всех межстимульных интервалах. Определение моторного порога характеризовалось отличной надежностью при оценке в один день и в разные дни, а также низкими значениями SEM (5,6 % для T1–T2 и 4,39 % для T1–T3). Для средней амплитуды ВМО выявлены высокие показатели SEM и SEM%, средняя относительная надежность при оценке в один день и плохая – при оценке в разные дни.

Выводы. В дальнейших исследованиях может быть рекомендовано использование усредненного значения SICI, для которого характерны наиболее высокие показатели надежности.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция парными стимулами, внутрикорковое торможение, «отслеживание порога», надежность

Для цитирования: Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и др. Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики «отслеживания порога». Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):10–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique

I.S. Bakulin, A.Kh. Zabirowa, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulinilya@gmail.com

Background. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation allows assessing intracortical inhibition. However, a high variability of motor evoked potential (MEP) amplitude is a limitation of its use. Therefore, a new threshold tracking technique became of particular interest, which is based on the measurement not of the amplitude, but of the change of test stimulus intensity required to induce a MEP of a given amplitude.

Aim. The assessment of absolute and relative reliability of short-interval intracortical inhibition (SICI) using threshold tracking technique in healthy volunteers.

Materials and methods. All healthy volunteers included into the study ($n = 12$) underwent diagnostic paired-pulse transcranial magnetic stimulation in two consecutive days. The procedure included registration of passive motor threshold; the registration of 30 MEPs with supra-threshold intensity and determination of SICI using threshold tracking technique. At the first day the procedure was performed twice (T1, T2), at the second day – once (T3). Standard error of the measurement (SEM) and SEM% were calculated to assess absolute reliability, and intra-class correlation coefficient – for the assessment of relative reliability.

Results. A good or excellent relative reliability were observed for SICI averaged at intervals 1.0–3.0 ms and 1.0–7.0 ms when assessed within a day or at different days. Relative reliability of SICI at separate interstimulus intervals varied in a wide range. SEM% was more than 10 % both for averaged SICI and SICI at all interstimulus intervals. Motor threshold had excellent reliability both assessed within a day and at different days, and low SEM values (5.6 % for T1–T2 and 4.39 % for T1–T3). High SEM and SEM% were observed for average MEP amplitude, it also had a moderate relative reliability when assessed within a day and a poor one – at different days.

Conclusion. Calculation of averaged SICI can be recommended in further studies because of its high reliability values.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, paired-pulse stimulation, intracortical inhibition, threshold tracking, reliability

For citation: Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G. et al. Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):10–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19>

Введение

Различные методики транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) предоставляют уникальные возможности изучения физиологии моторной коры в норме и при развитии различных заболеваний [1, 2]. Одной из востребованных методик является стимуляция парными стимулами для оценки внутрикоркового торможения и возбуждения [3]. В наиболее распространенном протоколе, впервые предложенном Т. Kujirai и соавт. в 1993 г. [4], при предъявлении подпорогового кондиционирующего стимула (S1) за 1–6 мс до надпорогового тестового стимула (S2) наблюдается снижение амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) по сравнению со стимуляцией только тестовым стимулом. Это явление называется короткоинтервальным внутрикорковым торможением (short-interval intracortical inhibition, SICI). При увеличении межстимульного интервала (interstimulus interval, ISI) до 8–20 мс, напротив, наблюдается увеличение амплитуды ВМО при парной стимуляции по сравнению с одиночной стимуляцией надпороговым стимулом (внутрикорковое облегчение, intracortical facilitation) [1–3].

Убедительно показано, что феномен SICI имеет внутрикорковое происхождение и связан с тормозной нейротрансмиссией через рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [2, 3]. Наиболее весомые доказательства были получены в фармако-ТМС-исследованиях, выявивших усиление SICI на фоне введения бензодиазепинов [5]. Считается, что подпороговый стимул активирует тормозные интернейроны неокортекса, при этом при последующем предъявлении через короткий интервал тестового стимула наблюдается уменьшение количества и амплитуды поздних нисходящих волн возбуждения и, как следствие, уменьшение амплитуды ВМО [3].

Транскраниальная магнитная стимуляция парными стимулами с регистрацией феномена SICI нашла широкое применение в исследовательской практике для оценки внутрикоркового торможения, баланса торможения и возбуждения, а также разработки биомаркеров гипервозбудимости моторной коры. У здоровых лиц оценка SICI используется для изучения моторного контроля и нейрофизиологических механизмов двигательного обучения [6, 7]. Достаточно широко проводятся исследования по оценке SICI при различных заболеваниях нервной системы. При боковом амиотрофическом склерозе (БАС) вследствие дегенерации тормозных интернейронов неокортекса в рамках гипервозбудимости моторной коры регистрируется снижение SICI, которое является одним из наиболее перспективных биомаркеров поражения верхнего мотонейрона [8–10]. Оценка SICI, наряду с афферентным торможением, изучается для дифференциальной диагностики деменций [11]. Оценка SICI представляет большой интерес с точки зрения изучения патофизиологии и разработки новых биомаркеров и при целом ряде других заболеваний [12].

Активное внедрение оценки SICI в клиническую практику ограничено высокой вариабельностью амплитуды ВМО [13, 14]. Для преодоления данного ограничения предложен альтернативный подход к оценке SICI – так называемая методика «отслеживания порога» (threshold tracking) [15]. При использовании этого подхода определяется требуемое изменение интенсивности тестового стимула для получения ВМО амплитудой >200 мкВ при разных ISI. В литературе данный подход также обозначается как T-SICI (T – threshold) в отличие от стандартного подхода (A-SICI), основанного на анализе изменений амплитуды ВМО

при разных ISI [16, 17]. В серии работ, проведенных группой авторов из Сиднея под руководством S. Vucic, показано, что оценка SICI с применением методики «отслеживания порога» является наиболее информативным маркером поражения моторной коры при БАС, который может применяться для дифференциальной диагностики и ускорения установления диагноза [9, 18].

Внедрение любого метода в исследовательскую и клиническую практику требует обязательного изучения его надежности (reliability), под которой понимают способность давать точные последовательные измерения в стабильных условиях. Для этого, в частности, анализируют показатели, полученные в сходных условиях в разное время (так называемая test-retest reliability). Выделяют абсолютную и относительную надежность. Абсолютная надежность определяет, насколько различаются повторные измерения в стабильных условиях. Одной из мер абсолютной надежности является стандартная ошибка измерения (standard error of the measurement, SEM) [19]. Относительная надежность показывает, насколько значения параметра для отдельных субъектов сохраняют положение друг относительно друга при повторных измерениях, и выражается коэффициентом внутрикласовой корреляции (intra-class correlation coefficient, ICC) [20].

До настоящего времени опубликованы лишь единичные работы с оценкой надежности определения SICI у здоровых лиц, в которых были получены противоречивые результаты. Показано, что T-SICI обладает более высоким показателем ICC, чем A-SICI [14], хотя эти данные не были подтверждены другими работами [16, 17]. В рамках оценки T-SICI получены данные о различии чувствительности в отношении выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС при последовательном и параллельном тестировании разных ISI [17]. Таким образом, до настоящего времени вопрос об оптимальном подходе к оценке SICI остается открытым.

Целью настоящего исследования стала оценка абсолютной и относительной надежности определения SICI с применением методики «отслеживания порога» на выборке здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Характеристика добровольцев и дизайн исследования.

Включение в исследование осуществлялось после ознакомления добровольца с информационным листком участника исследования и подписания информированного согласия. Все участники заполняли опросник для выявления противопоказаний к проведению ТМС. Во всех случаях осуществлялся сбор анамнеза и демографических данных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023).

Критерии включения:

- 1) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- 2) возраст от 18 до 45 лет.

Критерии исключения:

- 1) отказ от участия;
- 2) противопоказания к проведению ТМС (наличие металлических устройств в голове, кохлеарных имплантов, эпилептические приступы в анамнезе и др.);
- 3) прием лекарственных препаратов, влияющих на возбудимость коры;
- 4) наличие соматических заболеваний в период обострения или декомпенсации;
- 5) наличие неврологических или психических заболеваний;
- 6) наличие хронических соматических заболеваний.

В рамках исследования каждому включенному добровольцу в 2 последовательных дня в одно и то же время суток проводилась диагностическая ТМС, состоящая из следующих основных этапов: 1) определение пассивного моторного порога (МП) ВМО; 2) регистрация 30 ВМО при надпороговой стимуляции; 3) определение SICI с применением методики «отслеживание порога». В 1-й день обследование по данному плану проводилось дважды (T1, T2) без перерыва, во 2-й день – однократно (T3). Длительность исследования составляла 50–60 мин в 1-й день и 20–30 мин во 2-й день.

Диагностическая ТМС с оценкой SICI с применением «отслеживания порога». Диагностическая ТМС проводилась на магнитном стимуляторе «Нейро-МС» для парной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия) с применением восьмеркообразной катушки и монофазной формой стимулов. Регистрация ВМО выполнялась с первой тыльной межкостной мышцы кисти (first dorsal interosseus, FDI) справа с помощью наконечников электродов. Во время исследования испытуемые удобно располагались в нейрофизиологическом кресле, руки держали в расслабленном состоянии. На протяжении всего исследования проводился визуальный контроль регистрируемой кожной электромиографии.

Пассивный МП определялся в «горячей точке» для мышцы-мишени по общепринятому алгоритму Rossini–Rothwell [2]. Для поиска «горячей точки» проводилась предварительная стимуляция (не менее 20 стимулов) области потенциальной локализации коркового представительства мышцы-мишени с интенсивностью, необходимой для регистрации ВМО с амплитудой 500–1000 мкВ. Локализацию «горячей точки» у каждого добровольца отмечали маркером на индивидуальной шапочке. За МП принимали минимальную интенсивность стимуляции, при которой ВМО амплитудой >50 мкВ с мышцы-мишени регистрировались более чем в половине случаев (>5 из 10 стимулов; далее данный показатель обозначен как МП50). Длительность поиска

МП составляла 5–10 мин. Для оценки возбудимости моторной коры предъявляли 30 последовательных стимулов с интенсивностью 120 % от индивидуального МП50. Первый ВМО во всех случаях исключали из анализа вследствие возможной стартл-реакции. Интервал между стимулами был случайным и составлял не менее 2 с.

Для оценки SICI с применением методики «отслеживания порога» использовался алгоритм, встроенный в программное обеспечение «Нейро-МВП.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Использовался параллельный оптимизированный алгоритм с интенсивностью кондиционирующего стимула 70 % от МП для получения ВМО с амплитудой около 200 мкВ (далее обозначен как МП200). В случайном порядке наносились парные стимулы со следующими значениями ISI: 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 7,0; 10,0; 15,0; 20,0 и 30,0 мс. При каждом ISI алгоритм находил порог, т.е. минимальную интенсивность стимуляции, необходимую для получения ВМО с амплитудой >200 мкВ. Торможение для каждого ISI определялось по следующей формуле: (МП200 при парной стимуляции – МП200 при одиночной стимуляции)/МП200 при одиночной стимуляции × 100 %. На основании данных литературы [13] также рассчитывали среднее торможение для сделанных измерений в диапазонах ISI от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс.

Анализ данных. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Matlab R2022a (MathWorks, США). Для описательной статистики рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [UQ; LQ]).

Анализ надежности параметров проведен по алгоритму из работы [19]. Для оценки абсолютной надежности определялась стандартная ошибка измерения по формуле: SEM = $\sqrt{\text{MSE}}$, где MSE – средний квадрат ошибки (mean squared error) из дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений. SEM также выражалась в процентах (SEM%) от среднего абсолютных значений параметра из всех сессий для всех испытуемых. Для оценки относительной надежности использовался ICC типа 2,1, соответствующего двухфакторной модели со случайными эффектами [20]. Относительная надежность считалась отличной при ICC $\geq 0,81$, хорошей при ICC от 0,6 до 0,8, средней при ICC от 0,41 до 0,6, удовлетворительной при ICC от 0,21 до 0,4 и плохой при ICC $< 0,2$ [13]. Показатели надежности для SICI (измерения при ISI от 1,0 до 7,0 мс), а также для средней амплитуды ВМО и для МП50 определялись отдельно по измерениям в один день (T1–T2) и между днями (T1–T3). Для сравнения вариабельности измерений в один день и между днями рассчитывался парный критерий Уилкоксона.

Результаты

В исследование было включено 12 здоровых добровольцев (7 мужчин, 5 женщин), средний возраст – 27,5 [27,0; 31,5] года, все правши. Все добровольцы полностью завершили исследование. Нежелательных явлений и случаев отказа от продолжения участия в исследовании зарегистрировано не было.

Показатели МП50, амплитуд ВМО и SICI приведены в табл. 1. Следует отметить, что колебания МП50 между сессиями у большинства добровольцев (10/12)

Таблица 1. Медианы значений МП50, ВМО и SICI

Table 1. Medians of MT50, MEP and SICI values

Показатель Measure		T1	T2	T3
МП50, %* MT50, %*		35 [32,5; 38,0]	36 [31,8; 38,0]	35,5 [29,5; 39,3]
ВМО, мкВ MEP, μV		904,5 [501,3; 1312,5]	580,5 [318; 758]	557 [347,8; 636,5]
SICI, %	1 мс 1 ms	21,2 [14,7; 27,0]	11,5 [3,1; 25,6]	12,4 [7,5; 28,0]
	1,5 мс 1,5 ms	10,2 [5,1; 14,2]	1,4 [–3,5; 6,5]	9,1 [–2,2; 14,4]
	2 мс 2 ms	15,4 [3,3; 26,8]	7,05 [–4,0; 14,7]	11,8 [3,4; 23,7]
	2,5 мс 2,5 ms	21,55 [14,1; 34,5]	18,7 [7,5; 26,0]	16,7 [11,1; 21,8]
	3 мс 3 ms	8,75 [–2,1; 19,3]	3,1 [–1,8; 12,7]	14 [4,8; 15,5]

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Measure		T1	T2	T3
SICI, %	3,5 мс 3,5 ms	7,25 [-4,3; 18,1]	3,9 [-1,7; 8,2]	5,55 [0,2; 12,1]
	4 мс 4 ms	1,85 [-2,2; 4,1]	2,0 [-3,7; 9,5]	7,1 [-2,1; 9,7]
	5 мс 5 ms	-1,73 [-8,6; 7,8]	1,7 [-1,9; 4,1]	1,75 [-1,3; 6,1]
	7 мс 7 ms	0,4 [-7,3; 7]	-2,3 [-9,0; 0,2]	-4,5 [-8,5; 3,78]
	1–3 мс 1–3 ms	18,6 [10,3; 17,8]	12,3 [7,9; 11,9]	16,3 [10,1; 16,2]
	1–7 мс 1–7 ms	14,5 [11,1; 13,7]	11,96 [6,8; 10,5]	12,6 [9,8; 12,5]

*Процент от максимальной мощности стимулятора.

Примечание. ВМО – вызванный моторный ответ, МП50 – моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ, SICI – короткоинтервальное внутрикорковое торможение.

*Percentage of maximal stimulator output.

Note. MEP – motor evoked response, MT50 – motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more, SICI – short-interval intracortical inhibition.

были незначительными и составляли 1–2 %; значительное изменение МП50 в день на 9 % зарегистрировано в 1 случае. Феномен SICI при усреднении значений в диапазоне ISI 1–7 мс зарегистрирован у 10 (83 %) из 12 добровольцев. Значения медианы SICI для всей выборки в зависимости от ISI показаны на рис. 1. Пример индивидуальных кривых торможения приведен на рис. 2. Для дальнейшего анализа использованы толь-

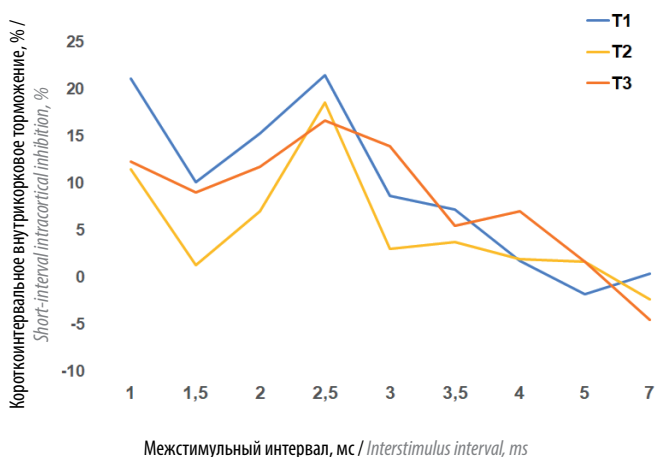


Рис. 1. Медианы показателя короткоинтервального внутрикоркового торможения в зависимости от межстимульного интервала

Fig. 1. Medians of short-interval intracortical inhibition value in relation to interstimulus interval

ко данные, полученные при ISI 1,0–7,0 мс и характеризующие феномен SICI.

Показатели абсолютной надежности (SEM%) для SICI варьировали для разных ISI от 1 до 7 мс в диапазоне от 29,1 до 141,4 % при измерениях в один день (T1–T2) и от 41,5 до 93,3 % для показателей, полученных в разные дни (табл. 2). Усредненные показатели SICI (1–3 и 1–7 мс) характеризовались меньшей абсолютной вариабельностью по сравнению с отдельными показателями для каждого ISI. Минимальное значение SEM% при измерениях в один день получено для ISI 2,5 мс, в разные дни – для ISI 1 мс. SEM% для ВМО составила 49,7 % в один день и 54,9 % в разные дни, соответствующие показатели для МП50 составили 5,7 и 4,4 %.

Коэффициент внутриклассовой корреляции для разных ISI от 1 до 7 мс варьировал в диапазоне от -0,15 до 0,84 для измерений в один день и от 0,17 до 0,76 для измерений в разные дни (см. табл. 2). При этом максимальные значения показаны для ISI 2,5 мс для измерений в один день и для ISI 4 мс для измерений в разные дни. Как и в случае с абсолютной надежностью, более высокие значения ICC показаны для усредненных в интервалах 1–3 и 1–7 мс показателей. В отношении амплитуд ВМО относительная надежность оказалась низкой и составила 0,55 для измерений в один день и 0,19 для измерений в разные дни. МП50, напротив, характеризовался отличной относительной надежностью (0,89 и 0,95 соответственно).

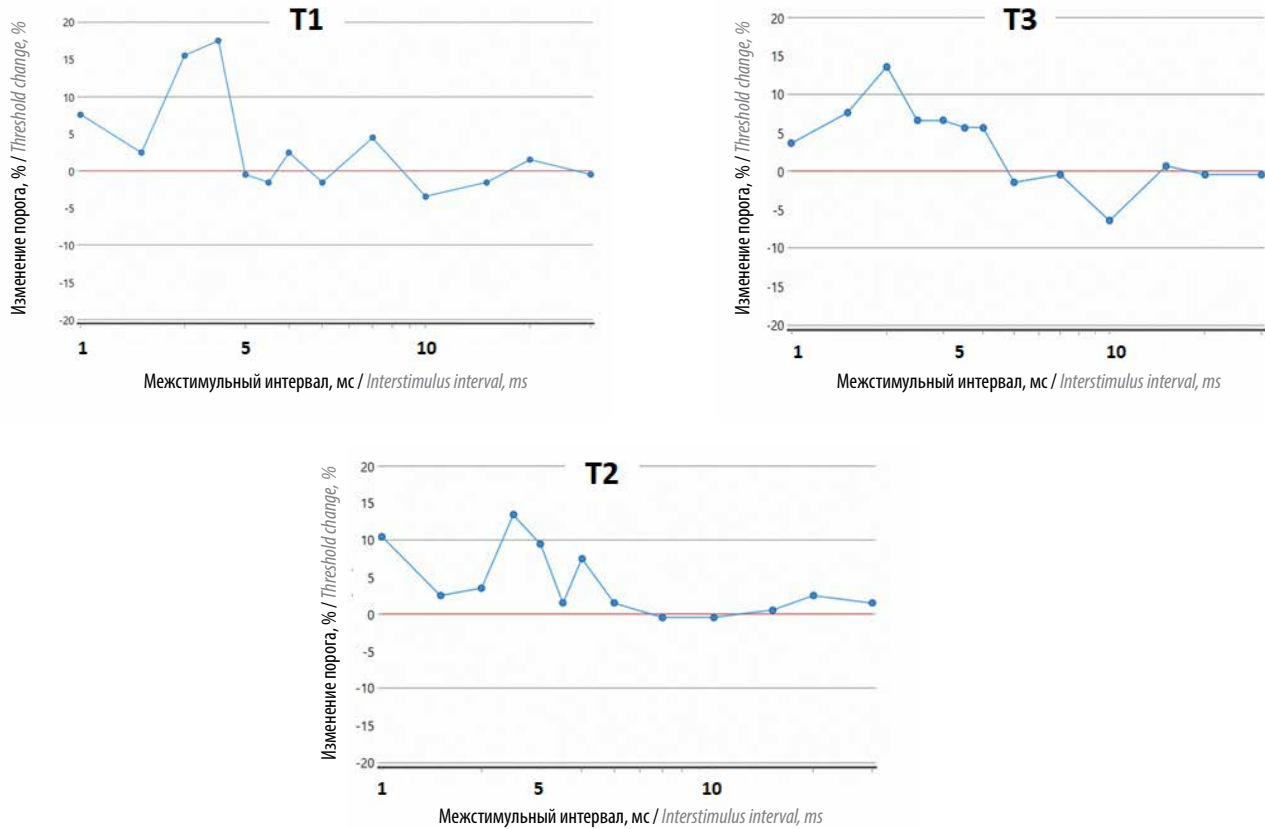


Рис. 2. Примеры индивидуальных кривых торможения и облегчения

Fig. 2. Examples of individual inhibition and facilitation curves

Таблица 2. Абсолютная (SEM, SEM%) и относительная (ICC) надежность измерений в один день и в разные дни

Table 2. Absolute (SEM, SEM%) and relative (ICC) reliability of measurements within a day and at different days

Переменная Variable		SEM		SEM%		ICC	
		T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3
МП50 MT50		1,99	1,56	5,65	4,39	0,89	0,95
ВМО MEP		501,34	480,38	49,73	54,89	0,55	0,19
SICI	1 мс 1 ms	8,84	8,36	45,96	41,51	0,63	0,71
	1,5 мс 1,5 ms	9,26	10,60	88,04	91,13	0,32	0,17
	2 мс 2 ms	11,89	10,60	75,30	70,22	0,48	0,40
	2,5 мс 2,5 ms	6,23	10,52	29,09	53,34	0,84	0,34
	3 мс 3 ms	8,30	9,41	61,39	67,63	0,76	0,63

Окончание табл. 2
End of table 2

Переменная Variable		SEM		SEM%		ICC	
		T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3	T1–T2	T2–T3
SICI	3,5 мс 3,5 ms	8,17	9,76	75,74	84,56	0,56	0,39
	4 мс 4 ms	7,42	4,98	97,63	56,93	0,45	0,76
	5 мс 5 ms	11,00	6,01	141,36	76,05	–0,15	0,66
	7 мс 7 ms	9,60	5,93	132,55	75,72	–0,04	0,56
	1–3 мс 1–3 ms	4,65	3,89	33,57	28,39	0,74	0,80
	1–7 мс 1–7 ms	3,91	2,60	40,76	27,97	0,76	0,87

Примечание. ВМО – вызванный моторный ответ, МП50 – моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ, ICC – коэффициент внутрикласовой корреляции, SEM – стандартная ошибка измерения, SEM% – стандартная ошибка измерения в процентах от среднего абсолютных значений параметра из всех сессий для всех испытуемых, SICI – короткоинтервальное внутрикортковое торможение.

Note. MEP – motor evoked response, MT50 – motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more, ICC – intra-class correlation coefficient, SEM – standard error of measurement, SEM% – standard error of measurement in percent of mean of absolute values for all sessions in all participants, SICI – short-interval intracortical inhibition.

При сравнении вариабельности показателей при измерении в один день и в разные дни с помощью критерия Уилкоксона показаны статистически значимые различия для усредненного показателя торможения для 1–7 мс ($p = 0,027$;

надежность меньше при оценке показателей в один день, чем при оценке в разные дни), в то время как для усредненного по 1–3 мс показателя, а также ВМО и МП50 статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение показателей надежности при оценке в один день и в разные дни
Table 3. Comparison of reliability assessed within a day and between different days

Переменная Variable	Медиана разности модулей изменений показателей в T1–T2 и T1–T3 Median difference of measurement change modules at T1–T2 and T1–T3	p, критерий Уилкоксона p, Wilcoxon signed rank test
МП50 MT50	0	0,74
ВМО MEP	25,29	0,91
SICI 1–3 мс SICI 1–3 ms	1,43	0,97
SICI 1–7 мс SICI 1–7 ms	–2,04	0,03

Примечание. ВМО – вызванный моторный ответ; МП50 – моторный порог для ВМО амплитудой не ниже 50 мкВ; SICI – short-interval intracortical inhibition.

Note. MEP – motor evoked response; MT50 – motor threshold for MEP with an amplitude 50 μ V and more; SICI – short-interval intracortical inhibition.

Обсуждение

В рамках настоящей работы проведено изучение относительной и абсолютной надежности оценки SICI с применением методики «отслеживания порога». Мы оценивали надежность оценки показателей при повторном измерении в один день и в разные дни. При оценке абсолютной надежности для всех ISI показатель SEM% был >10 %. В то же время была показана хорошая или отличная относительная надежность усредненного SICI для интервалов 1,0–3,0 и 1,0–7,0 мс. Относительная надежность оценки SICI для конкретных ISI варьировала в широких пределах (см. табл. 2), хотя для ряда интервалов (1,0 и 3,0 мс) она также была хорошей при оценке как один день, так и в разные дни. В целом полученные нами данные показывают, что в дальнейшем при оценке SICI целесообразно использовать усредненные значения. Это согласуется с результатами, полученными J.M. Matamala и соавт. [13].

В ранее проведенных исследованиях с оценкой SICI стандартным методом (A-SICI) была показана умеренная или хорошая относительная надежность данного показателя [14, 21]. По данным работы G. Samusyte и соавт. [14], ICC для A-SICI при ISI 2,5 мс составляет 0,17–0,42 при оценке в один день (в зависимости от интенсивности кондиционирующего стимула) и 0,37–0,51 при оценке в разные дни. Применение методики «отслеживания порога» (T-SICI) в данной работе позволило увеличить ICC до 0,81–0,92 и 0,61–0,88 соответственно. Следует отдельно отметить, что с учетом выраженной гетерогенности проведенных исследований в контексте методологии проведения ТМС прямое сравнение их результатов представляется не совсем корректным.

В рамках настоящего исследования мы использовали оптимизированный параллельный алгоритм «отслеживания порога», при котором оценка торможения проводится в случайном порядке для разных ISI (в диапазоне 1–30 мс). Мы использовали данный алгоритм, учитывая результаты работы Н. Tankisi и соавт. (2021), в которой была выявлена более высокая чувствительность при параллельном «отслеживании порога» по сравнению с последовательным в отношении выявления нарушения торможения при БАС без признаков поражения верхнего мотонейрона [17]. Тем не менее необходимо отметить, что для уточнения надежности, чувствительности и специфичности различных алгоритмов оценки SICI с применением «отслеживания порога» необходимо проведение дальнейших исследований.

Интерпретацию показателей абсолютной надежности оценки SICI (SEM и SEM%) необходимо проводить с учетом понимания степени количественного изменения изучаемых показателей при конкретных заболеваниях. Например, при БАС показано отсутствие торможения для большинства ISI [9], в связи с чем

высокие показатели SEM и SEM% могут не иметь принципиального значения для дифференциации нормы и патологии.

Нами была выявлена отличная надежность определения МП50 при повторной оценке в один день и в разные дни, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [13, 21–23]. По нашим данным, МП50 характеризуется минимальными показателями SEM и SEM% и максимальным показателем ICC среди всех изучаемых показателей. Средняя амплитуда ВМО, напротив, характеризуется очень высокими показателями SEM и SEM%, средней относительной надежностью при оценке внутри дня и плохой – при оценке в разные дни. Это согласуется с данными о высокой вариабельности и низкой надежности амплитуды ВМО [13, 21–23].

Одной из интересных находок настоящего исследования является выявленная нами меньшая абсолютная надежность усредненного SICI для интервала 1,0–7,0 мс при оценке в один день по сравнению с оценкой в разные дни. Для большинства ISI показатель как относительной, так и абсолютной надежности между днями был также больше, чем внутри дня. В исследовании, проведенном J.M. Matamala и соавт. [13], также было показано, что надежность оценки SICI выше для оценки в разные дни по сравнению с оценкой в один день. Авторы предположили, что данный феномен может быть связан с циркадными колебаниями опосредованного гамма-аминомасляной кислотой внутрикоркового торможения (повторное измерение проводилось через 3 ч после первого) [13]. В настоящем исследовании повторная оценка в тот же день проводилась непосредственно после первой, что позволяет исключить роль циркадных колебаний торможения. С нашей точки зрения, более низкая надежность оценки SICI внутри дня по сравнению с оценкой между днями может быть связана с утомлением испытуемых при повторном проведении исследования в связи с заметным увеличением его общей продолжительности.

Основным ограничением данного исследования является небольшой размер выборки здоровых добровольцев. Кроме того, мы не контролировали ряд факторов, которые могут потенциально влиять на показатели возбудимости коры и внутрикорковое торможение при оценке в разные дни (прием кофеиносодержащих напитков, продолжительность сна, курение и т.д.). Еще одним потенциальным источником снижения надежности определяемых показателей могут быть колебания позиционирования койла (как внутри одной сессии, так и между сессиями). В рамках настоящего исследования положение катушки определялось с помощью маркеров на специально надетой на голову испытуемого шапочке, однако в будущих работах целесообразно изучение надежности при проведении ТМС с использованием нейронавигации, а также роботизированных систем позиционирования и удержания катушки.

Выводы

Таким образом, в рамках настоящей работы показано, что оценка SICI с помощью методики «отслеживания порога» характеризуется средней или хорошей относительной надежностью (по данным ICC) при определении как в один день, так и в разные дни для большинства ISI. Наиболее высокие показате-

тели относительной надежности можно получить при усреднении значений SICI. В будущих исследованиях целесообразно дальнейшее изучение чувствительности и специфичности оценки SICI с применением методики «отслеживания порога» для разработки новых биомаркеров различных заболеваний (БАС, деменции и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Valero-Cabr e A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:381–404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006
2. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
3. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013;7:18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018
4. Kujirai T., Caramia M.D., Rothwell J.C. et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501–19. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019912
5. Ziemann U. Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb Clin Neuro*. 2013; 116:387–97. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00032-2
6. Liao W.W., Whittall J., Barton J.E. et al. Neural motor control differs between bimanual common-goal vs. bimanual dual-goal tasks. *Exp Brain Res* 2018;236(6):1789–800. DOI: 10.1007/s00221-018-5261-z
7. Coxon J.P., Peat N.M., Byblow W.D. Primary motor cortex disinhibition during motor skill learning. *J Neurophysiol* 2014;112(1):156–64. DOI: 10.1152/jn.00893.2013
8. Ziemann U., Winter M., Reimers C.D. et al. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;49(5):1292–8. DOI: 10.1212/wnl.49.5.1292
9. Vucic S., Pavey N., Haidar M. et al. Cortical hyperexcitability: Diagnostic and pathogenic biomarker of ALS. *Neurosci Lett* 2021;759:136039. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136039
10. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю. и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(2):45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu. et al. Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(2):45–54. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
11. Benussi A., Grassi M., Palluzzi F. et al. Classification accuracy of transcranial magnetic stimulation for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Ann Neurol* 2020;87(3):394–404. DOI: 10.1002/ana.25677
12. Silvennoinen K., Balestrini S., Rothwell J.C., Sisodiya S.M. Transcranial magnetic stimulation as a tool to understand genetic conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2020;61(9):1818–39. DOI: 10.1111/epi.16634
13. Matamala J.M., Howells J., Dharmadasa T. et al. Inter-session reliability of short-interval intracortical inhibition measured by threshold tracking TMS. *Neurosci Lett* 2018;674:18–23. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.02.065
14. Samusyte G., Bostock H., Rothwell J., Koltzenburg M. Short-interval intracortical inhibition: Comparison between conventional and threshold-tracking techniques. *Brain Stimul* 2018;11(4):806–17. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.002
15. Vucic S., Kiernan M.C. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. *Brain* 2006;129(Pt 9):2436–46. DOI: 10.1093/brain/awl172
16. Nielsen C.S., Samusyte G., Pugdahl K. et al. Test-retest reliability of short-interval intracortical inhibition assessed by threshold-tracking and automated conventional techniques. *eNeuro* 2021;8(5):ENEURO.0103-21.2021. DOI: 10.1523/ENEURO.0103-21.2021
17. Tankisi H., Pia H., Strunge K. et al. Three different short-interval intracortical inhibition methods in early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(1–2):139–47. DOI: 10.1080/21678421.2022.2101926
18. Vucic S., van den Bos M., Menon P. et al. Utility of threshold tracking transcranial magnetic stimulation in ALS. *Clin Neurophysiol Pract* 2018;3:164–72. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.10.002
19. Lexell J.E., Downham D.Y. How to assess the reliability of measurements in rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(9):719–23. DOI: 10.1097/01.phm.0000176452.17771.20
20. Shrout P.E., Fleiss J.L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86(2):420–8. DOI: 10.1037//0033-2909.86.2.420
21. Schambra H.M., Ogden R.T., Mart nez-Hern andez I.E. et al. The reliability of repeated TMS measures in older adults and in patients with subacute and chronic stroke. *Front Cell Neurosci* 2015;9:335. DOI: 10.3389/fncel.2015.00335
22. Hermsen A.M., Haag A., Duddek C. et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2016;362:209–16. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.039
23. Tedesco Triccas L., Hughes A.M., Burridge J.H. et al. Measurement of motor-evoked potential resting threshold and amplitude of proximal and distal arm muscles in healthy adults. A reliability study. *J Rehabil Assist Technol Eng* 2018;5:2055668318765406. DOI: 10.1177/2055668318765406

Вклад авторов

И.С. Бакулин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, написание и редактирование статьи;

А.Х. Забинова, А.Г. Пойдашева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

Д.О. Сеницын: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;

Д.Ю. Лагода: сбор данных, редактирование статьи;

Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции исследования, общее руководство коллективом, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.S. Bakulin: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, literature review, writing and editing the article;

A.H. Zabirowa, A.G. Poydasheva: development of the design of the study, collection, analysis and interpretation of data, editing the article;

D.O. Sinitsyn: analysis and interpretation of data, editing the article;

D.Yu. Lagoda: data collection, editing the article;

N.A. Suponeva, M.A. Piradov: development of the concept of the study, study supervision, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

А.Х. Забинова / A.H. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Д.О. Сеницын / D.O. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of Research Center of Neurology (protocol No. 2-8/23 dated 15 February 2023). All participants signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29>

Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае

Е.А. Ермилов¹, Н.В. Исаева^{1, 2}¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А;²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1**Контакты:** Евгений Александрович Ермилов ErmilovZhenya@gmail.com

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое вызывает паралич мышц из-за дегенерации моторных нейронов. По имеющимся данным, заболеваемость БАС в разных регионах мира составляет от 0,6 до 3,8 случая на 100 тыс. населения в год. Данные, полученные в ходе изучения эпидемиологии БАС на региональном уровне, могут использоваться при планировании объема медицинских ресурсов, в частности для расчета необходимого респираторного оборудования и средств нутритивной поддержки.

Цель работы – клинико-эпидемиологический анализ случаев БАС, зарегистрированных на территории Красноярского края за период 2018–2022 гг.

Материалы и методы. Был проведен клинико-эпидемиологический анализ случаев БАС, зарегистрированных в Красноярском крае с 2018 по 2022 г. Для этого использовались данные специализированного кабинета нервно-мышечной патологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярска и Красноярского краевого медицинского информационно-аналитического центра. Верификация диагноза осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями El Escorial и Gold Coast. Функциональное состояние и степень неврологического дефицита оценивались с помощью шкалы ALS-FRS-R.

Результаты. За период с 2018 по 2022 г. было зарегистрировано 78 случаев БАС. Заболеваемость составила 0,54 случая на 100 тыс. населения в год. В 2022 г. показатель распространенности составил 1,16 случая на 100 тыс. населения. Сроки диагностики заболевания варьировали от 4 до 57 мес, среднее время установления диагноза составило 17 мес. У большинства пациентов БАС был диагностирован при снижении оценки по шкале ALS-FRS-R на 7–11 баллов. Разделение пациентов на группы с быстрой, средней и медленной диагностикой коррелировало с ожидаемой продолжительностью жизни. Пациенты, у которых диагноз был установлен быстро, имеют более высокую скорость прогрессирования заболевания, что обуславливает низкую продолжительность жизни.

Выводы. Создание специализированных приемов позволит улучшить диагностику и ведение пациентов с БАС и планировать затраты на паллиативную помощь. Растущая заболеваемость и выявляемость БАС подчеркивает необходимость разработки новых подходов к лечению и реабилитации больных БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, эпидемиология, заболеваемость, продолжительность жизни, диагностика

Для цитирования: Ермилов Е.А., Исаева Н.В. Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):20–9. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29>

Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the Krasnoyarsk region

E.A. Ermilov¹, N.V. Isaeva^{1, 2}¹Regional Clinical Hospital; 3A Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;²Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia**Contacts:** Evgeniy Aleksandrovich Ermilov ErmilovZhenya@gmail.com

Background. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that causes paralysis of muscles due to degeneration of motor neurons. According to available data, the incidence of ALS in different regions of the world is from 0.6 to 3.8 per 100,000 population per year. Data obtained during the study of the epidemiology of ALS at the regional level can be used in planning medical resources, in particular, calculating the necessary respiratory equipment and funds for nutritional support.

Aim. Clinical and epidemiological analysis of ALS cases registered in the Krasnoyarsk region for the period 2018–2022.

Materials and methods. A clinical and epidemiological analysis of ALS cases registered in the Krasnoyarsk region from 2018 to 2022 was conducted. To do this, we used data from the specialized office of neuromuscular pathology of the Regional Clinical Hospital in Krasnoyarsk and the Krasnoyarsk Regional Medical Information and Analytical Center. Diagnosis verification was carried out in accordance with the generally accepted El Escorial and Gold Coast criteria. The functional state and degree of neurological deficit were assessed using the ALS-FRS-R scale.

Results. Over the period from 2018 to 2022, 78 cases of ALS were registered. The incidence rate was 0.54 cases per 100,000 population per year. In 2022, the prevalence rate was 1.16 cases per 100 thousand population. The time from symptom onset to diagnosis of the disease ranged from 4 to 57 months, with the average time to diagnosis being 17 months. Most patients were diagnosed with ALS when their ALS-FRS-R score decreased by 7–11 points. The division of patients into groups of rapid, moderate, and slow diagnostic correlates with life expectancy. Patients who are diagnosed quickly have a higher rate of disease progression, which results in a low life expectancy.

Conclusion. The creation of specialized centers will improve the diagnosis and management of patients with ALS and plan the costs of palliative care. The increase in the incidence and detection of ALS emphasizes the need to develop new approaches to the treatment and rehabilitation of patients with ALS.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, epidemiology, morbidity, life expectancy, diagnostics

For citation: Ermilov E.A., Isaeva N.V. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the Krasnoyarsk region. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):20–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обусловленное дегенерацией как верхних, так и нижних моторных нейронов, приводящее к прогрессирующему параличу мышц, ответственных за произвольные движения. Хотя БАС встречается редко, он остается наиболее распространенным среди болезней мотонейронов [1]. Ежегодно появляются новые данные о клеточных и молекулярных процессах, приводящих к БАС, однако его патогенез в настоящее время остается малоизученным [2, 3]. Новые эпидемиологические данные могут помочь описать течение болезни и изучить ее потенциальные факторы риска, тем самым обеспечивая доказательную базу для будущих исследований [4].

Многочисленные исследования демонстрируют вариабельные показатели заболеваемости БАС в разных регионах мира: от 0,6 до 3,8 случая на 100 тыс. населения в год [4–12]. Наибольшая в XXI веке заболеваемость описана в Швеции и Шотландии, где она составляет 3,8 случая на 100 тыс. населения [5]. Напротив, одни из самых низких показателей среди изученных регионов зарегистрированы в Китае и Канаде: 0,8 и 0,6 случая на 100 тыс. населения в год соответственно [10, 12].

В России эпидемиология БАС остается малоизученной, однако имеются данные об отдельных городах и регионах [13]. Согласно проведенному в 2015–2016 гг. эпидемиологическому исследованию в северной части Москвы, заболеваемость БАС составила 1,25 случая на 100 тыс. населения в год [14]. Исследователи из Якутии подсчитали заболеваемость в 2005–2006 гг., и она составила 1,2 случая на 100 тыс. населения за 2 года [15]. О.И. Самошкина проводила исследование в Санкт-Петербурге и Ленинградской области и сообщила

о заболеваемости БАС, составляющей от 0,59 до 1,0 случая на 100 тыс. населения в год за период с 1992 по 2004 г. [16]. Е.В. Первушина и соавт. изучали клиническую характеристику БАС в Республике Башкортостан. За 3-летний период наблюдения — с 2012 по 2015 г. — в регионе было осмотрено 60 пациентов с БАС, что соответствует показателю заболеваемости в этом регионе около 0,5 случая на 100 тыс. населения в год [17]. Таким образом, изучение клинко-эпидемиологических особенностей пациентов, проживающих в отдельных регионах (субъектах) страны, является актуальным для полноценного представления об эпидемиологии БАС на территории Российской Федерации, а также позволяет планировать затраты на ресурсы, необходимые для оказания медицинской помощи.

Цель настоящей работы — клинко-эпидемиологический анализ случаев БАС, зарегистрированных на территории Красноярского края за период 2018–2022 гг.

Материалы и методы

Нами проведен клинко-эпидемиологический анализ случаев БАС, зарегистрированных на территории Красноярского края за период 2018–2022 гг. Учету подлежали данные специализированного кабинета нервно-мышечной патологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница г. Красноярска» (ККБ) и Красноярского краевого медицинского информационно-аналитического центра. Маршрутизация пациентов с БАС предполагает наиболее полный охват всех новых случаев заболеваемости в крае. При подозрении на БАС врачи-неврологи Красноярского края и г. Красноярска направляют пациента в кабинет нервно-мышечной патологии ККБ с целью уточнения диагноза и решения вопроса о представлении пациента на врачебную комиссию перед его освидетельствованием учреждением медико-социаль-

ной экспертизы. Врачом кабинета нервно-мышечной патологии за анализируемый период и по настоящее время ведется учет и динамическое наблюдение пациентов с БАС, проживающих на территории Красноярского края, анализируются данные медицинской документации, результаты опросов методом телефонного интервью пациентов и их родственников. Динамическое наблюдение с оценкой респираторного и нутритивного статусов осуществляется не реже 1 раза в 3 мес. Определяются показания и противопоказания к проведению респираторной поддержки и установке перкутанной эндоскопической гастростомы. Для этого пациента госпитализируют в неврологическое отделение ККБ, где он находится в периоперационном периоде при совместной курации неврологов, хирурга-эндоскописта и специалистов мультидисциплинарной бригады. В сложных диагностических случаях пациента отправляют на коллегиальный осмотр, организованный сотрудниками кафедры нервных болезней, кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, а также кафедры физической и реабилитационной медицины Красноярского государственного медицинского университета.

Всем находящимся под наблюдением пациентам проводились оценка неврологического и общесоматического статуса, игольчатая электронейромиография (ЭНМГ), магнитно-резонансная томография головного мозга и пораженного сегмента спинного мозга, спирометрия (в основном мундштучная, при необходимости — масочная), антропометрия (измерение роста, массы тела, охвата талии и бедер), лабораторные исследования (развернутый анализ крови, определение уровней креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины, общего белка, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, мочевой кислоты, антител к клещевому энцефалиту и лайм-боррелиозу). Факультативно проводились дополнительные обследования: исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам, исследование на антинейрональные антитела, анализ сухих капель крови на лизосомные заболевания, болезни накоплений и спинальную мышечную атрофию, стимуляционная ЭНМГ (с декремент- и инкремент-тестом), генетическое тестирование, онкопоиск, магнитно-резонансная томография или мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением мягких тканей шеи, респираторный кардиомониторинг, рентгеноскопия пищевода, фиброгастроуденоскопия.

Верификация диагноза осуществлялась по общепринятым пересмотренным критериям El Escorial, а также критериям Gold Coast от 2019 г.

Согласно пересмотренным критериям El Escorial, диагноз «достоверный БАС» ставился при наличии признаков поражения верхнего и нижнего мотонейрона на 3 уровнях из 4. Признаки смешанного пареза на 2 уровнях, а также периферического пареза на 1 уров-

не (расположенном роstralно) позволяли установить диагноз «вероятный БАС». Если клинически выявлялся 1 уровень поражения, но имелись специфические изменения по данным ЭНМГ на 2 других уровнях, ставился диагноз «вероятный, лабораторно подтвержденный БАС». Диагноз «возможный БАС» ставили при наличии признаков смешанного пареза на 1 уровне либо периферического пареза с подтверждением по данным ЭНМГ на 2 других уровнях [18, 19]. Критерии Gold Coast применялись в дополнение к критериям El Escorial в том случае, когда у пациента было зафиксировано прогрессирующее поражение нижнего мотонейрона на 2 уровнях и более, без признаков поражения верхнего мотонейрона, но при этом были исключены все остальные возможные причины периферического пареза [20]. В регистр вносили пациентов, относящихся к достоверным и вероятным.

Функциональное состояние и степень неврологического дефицита оценивались по шкале ALS-FRS-R (расширенная версия шкалы включает данные респираторного статуса).

Использовались методы описательной статистики, непараметрический критерий Краскела—Уоллиса для сравнительного анализа. Статистическая обработка была проведена с использованием программного обеспечения Statistica 13 версии.

Результаты

В кабинете нервно-мышечной патологии ККБ за 2018–2022 гг. было осмотрено 78 пациентов с впервые установленным диагнозом БАС, среди них 45 (57,7 %) мужчин и 33 (42,3 %) женщины. К концу указанного периода под наблюдением находилось 33 (42 %) пациента. За тот же период зафиксировано 45 (58 %) летальных исходов. В 2018 г. было выявлено 11 (14 %) новых случаев БАС, в 2019 г. — 16 (20,5 %). В 2020 и 2021 гг. имело место небольшое снижение, связанное с пандемией COVID-19: в этот период было диагностировано 15 (19,25 %) новых случаев заболевания в год. После стабилизации эпидемиологической ситуации отмечался рост выявляемости (заболеваемости), и в 2022 г. диагноз БАС был установлен в 21 (27 %) случае (рис. 1).

Максимальная заболеваемость была зафиксирована в 2022 г. и составила 0,73 случая на 100 тыс. населения (рис. 2). Таким образом, в период с 2018 по 2022 г. средний показатель заболеваемости составил 0,54 случая на 100 тыс. населения в год. Распространенность БАС за 2022 г. составила 1,16 случая на 100 тыс. населения.

В общей когорте больных преобладали мужчины; соотношение мужчин и женщин составило 1,36:1. Средний возраст (Me [P25; P75]) на момент манифестации заболевания составил 58 [49,8; 65,5] лет.

Боковой амиотрофический склероз является клинически гетерогенным заболеванием. В Красноярском крае у больных отмечались следующие основные фор-

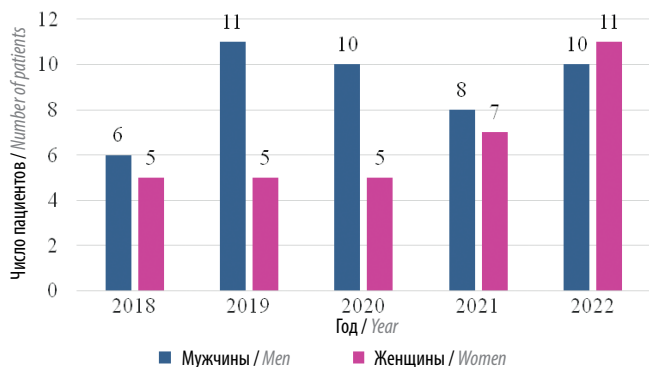


Рис. 1. Число пациентов с впервые выявленным боковым амиотрофическим склерозом

Fig. 1. Number of patients with newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis

мы БАС: бульбарная (23 (29 %) случая), шейно-грудная (38 (36 %) случаев) и пояснично-крестцовая (26 (33 %) случаев). Еще 1 случай был представлен редкой формой болезни мотонейрона – первичным боковым склерозом. На рис. 3 приведено число пациентов с разными формами заболевания с разделением по половому признаку.

Возраст на момент проявления первых симптомов заболевания пациентов с разными клиническими формами БАС приведен на рис. 4. Средний возраст манифестации для бульбарной формы БАС составил 62,2 года, для шейно-грудной – 55,75, для пояснично-крестцовой – 55,8. Статистически значимых возрастных отличий в группах с разной формой заболевания получено не было (тест Краскела–Уоллиса, $p = 0,1946$).

Важным вопросом при работе с пациентами с БАС является продолжительность периода от момента проявления первых симптомов до окончательного установ-

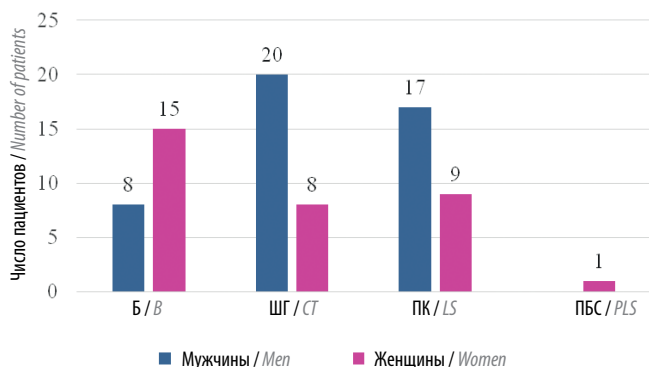


Рис. 3. Распределение мужчин и женщин по формам бокового амиотрофического склероза. «Б» – бульбарная; «ШГ» – шейно-грудная; «ПК» – пояснично-крестцовая; «ПБС» – первичный боковой склероз

Fig. 3. Distribution of men and women according to the forms of amyotrophic lateral sclerosis. “B” – bulbar; “CT” – cervicothoracic; “LS” – lumbosacral; “PLS” – primary lateral sclerosis

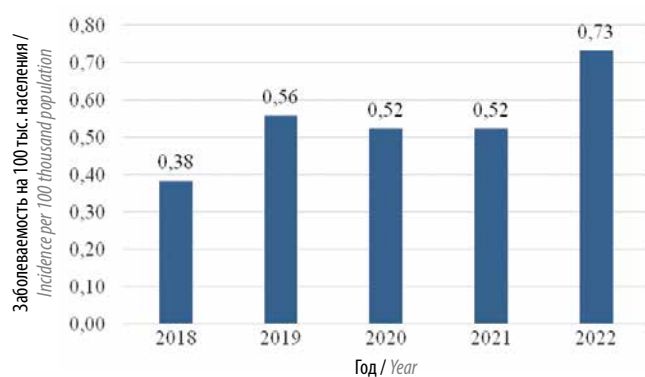


Рис. 2. Заболеваемость боковым амиотрофическим склерозом в Красноярском крае за период с 2019 по 2022 г. в расчете на 100 тыс. населения

Fig. 2. The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Krasnoyarsk region for the period from 2019 to 2022 per 100 thousand population

ления диагноза. F. Palese и соавт. в своей работе приводят данные о том, что период установления диагноза составляет от 10 до 16 мес [21]. Пациенты, проживающие на территории Красноярского края, получали свой диагноз в среднем за 17 мес. Мужчины получали диагноз за период 16,5 мес, женщины – за период 17,3 мес, статистически значимых различий в сроках установления диагноза в зависимости от пола получено не было (T-test $p = 0,78$, U-test $p = 0,66$). Медиана времени установления диагноза составила 12,5 [7,0; 24,75] мес. Минимальный срок, за который устанавливался диагноз, составил 4 мес, максимальный – 57 мес.

Разделив пациентов по 25-му и 75-му перцентилю, можно выделить группы пациентов с быстрой (группа I), средней (группа II) и медленной (группа III) скоростью диагностики. В дальнейшем для изучения влияния

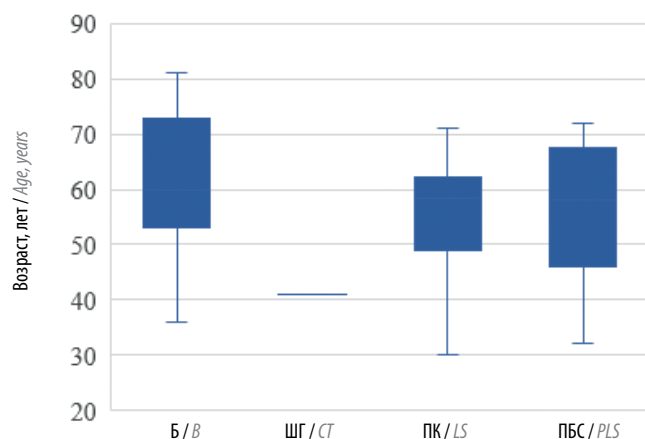


Рис. 4. Возраст на момент манифестации заболевания в группах с разными формами бокового амиотрофического склероза. «Б» – бульбарная; «ШГ» – шейно-грудная; «ПК» – пояснично-крестцовая; «ПБС» – первичный боковой склероз

Fig. 4. Age at the time of disease manifestation in groups with different forms of amyotrophic lateral sclerosis. “B” – bulbar; “CT” – cervicothoracic; “LS” – lumbosacral; “PLS” – primary lateral sclerosis

сроков диагностики на общую продолжительность жизни будут использованы данные об умерших пациентах ($n = 45$).

Быстрая скорость диагностики. В группу I вошли пациенты, которые получили свой диагноз быстрее всех, а именно за период < 7 мес. В данной группе среднее время установления диагноза составило 5 мес, а средняя продолжительность жизни пациента после установления диагноза – 9 мес. В эту группу вошли 10 пациентов, с преобладанием лиц мужского пола (соотношение мужчины/женщины составило 4:1). Группа I представлена 3 основными формами БАС: бульбарной (3 (30 %) случая), шейно-грудной (6 (60 %) случаев) и пояснично-крестцовой (1 (10 %) случай). Средняя продолжительность жизни пациентов с быстро установленным диагнозом составила 13,6 мес. При бульбарной форме зарегистрирована самая низкая средняя продолжительность жизни, составившая 11 мес. У пациентов с шейно-грудной и пояснично-крестцовой формами БАС данный показатель равен 14 и 18 мес соответственно. Данная группа статистически значимо отличалась от 2 других по срокам общей продолжительности жизни пациентов (тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$). Медиана возраста на момент манифестации заболевания – 59 [56; 69] лет. Статистически значимой разницы в возрасте между группами не выявлено ($p = 0,27$).

Для пациентов группы I была подсчитана сумма баллов по шкале ALS-FRS-R на момент установления диагноза. У 80 % пациентов диагноз был верифицирован при показателях шкалы 35–42 балла. Медиана суммы баллов по шкале ALS-FRS-R на момент установления диагноза составила 37 [35,0; 38,75] баллов. Пациенты теряли по 1 баллу каждые 12 [11,0; 14,7] дней ($p < 0,005$). Средняя сумма баллов на момент летального исхода составила 18 [10,75; 21,5]. Динамика суммы баллов по шкале ALS-FRS-R для пациентов группы I представлена на рис. 5.

Помимо быстрой потери функционального статуса (нарастания неврологического дефицита), пациенты из группы I очень быстро теряли в массе тела. Средняя масса тела пациента на момент манифестации заболевания составила 89 [81; 92] кг. При этом статистической разницы между группами в исходных параметрах не выявлено ($p = 0,7226$). Средняя масса тела пациента на момент установления диагноза составила 80 [75; 85] кг ($p = 0,1252$). Пациенты теряли 1 кг массы тела каждые 18 [14; 20] дней ($p = 0,0003$). Средняя масса тела пациента на момент летального исхода составила 68 [52,5; 70,75] кг ($p = 0,1269$).

Причины летального исхода в группе I: дыхательная недостаточность – 70 % ($n = 7$), острая коронарная смерть – 10 % ($n = 1$), суицид – 10 % ($n = 1$), сепсис – 10 % ($n = 1$).

Поскольку в настоящее время не существует терапии, способной радикально изменить «траекторию» болезни, на первый план выходят методы симптоматической терапии, в особенности респираторной и нутритивной поддержки [22]. В группе I имела место низкая частота полноценно оказанной паллиативной помощи. Двум (20 %) пациентам была установлена гастростома, еще 2 (20 %) пациентам проводилась респираторная поддержка. При более детальном рассмотрении кейсов оказалось, что в одном из случаев гастростома устанавливалась при жизненной емкости легких < 50 %, что является ограничением к оперативному вмешательству. Несвоевременная установка гастростомы спровоцировала ухудшение дыхательной функции, и период жизни пациента после операции составил всего месяц. Своевременно респираторную поддержку получил 1 (10 %) пациент, у которого дыхательные нарушения были зафиксированы на ранних стадиях при ночной пульсоксиметрии. С учетом использования неинвазивной искусственной вентиляции легких общая продолжительность жизни данного паци-

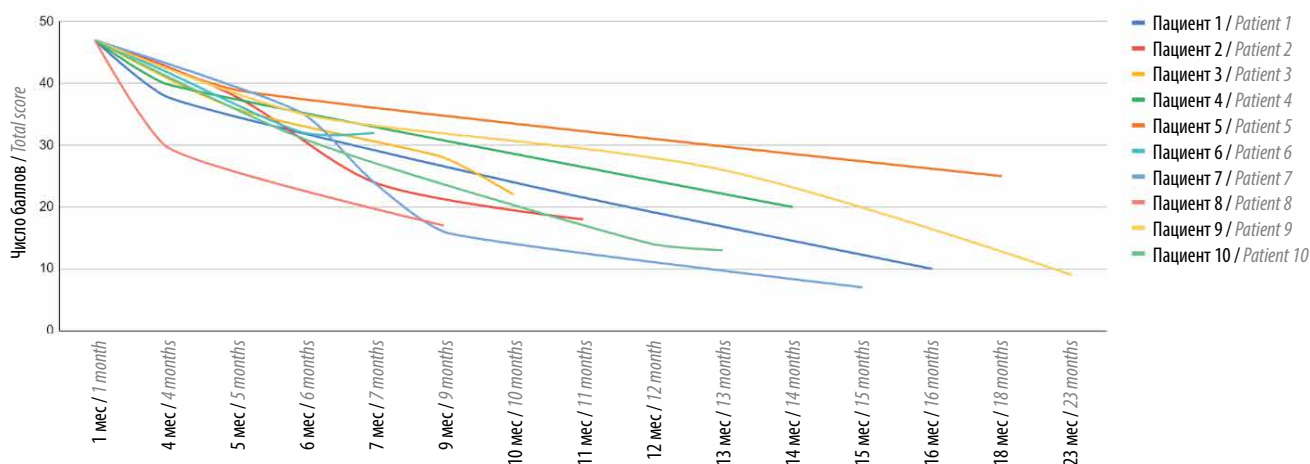


Рис. 5. Динамика суммы баллов по шкале ALS-FRS-R для пациентов с быстрой диагностикой (группа I)

Fig. 5. Dynamics of total scores on the ALS-FRS-R scale for patients with fast diagnosis (group I)

ента составила 18 мес, однако он и его родственники отказались от проведения гастростомии, что затруднило коррекцию нутритивной недостаточности.

Средняя скорость диагностики. В группу II вошли 25 пациентов, у которых период верификации диагноза составил от 7 до 25 мес включительно. Среди них нет полового преобладания (мужчин 13 (52 %), женщин 12 (48 %)). Медиана возраста пациента на момент манифестации заболевания составила 59 [55; 66] лет ($p = 0,27$), средний период диагностики – 14 мес ($p < 0,001$), средняя продолжительность жизни пациента после установления диагноза – 17 мес ($p = 0,08$), медиана общей продолжительности жизни – 26 [21; 36] мес. В группе 11 (44 %) пациентов с бульбарной формой заболевания, 3 (12 %) – с шейно-грудной, 11 (44 %) – с пояснично-крестцовой. Продолжительность жизни была минимальной у пациентов с бульбарной формой и составила в среднем 28 мес.

Оценку по шкале ALS-FRS-R в диапазоне от 35 до 43 баллов на момент установления диагноза имели 85 % пациентов. Медиана суммы баллов по шкале ALS-FRS-R на момент установления диагноза составила 41 [37,0; 41,75] балл ($p = 0,6272$). Пациенты группы II теряли по 1 баллу каждые 28 [23,0; 34,2] дней, что значимо отличалось от групп I и III ($p < 0,005$). Медиана оценки на момент летального исхода была меньше, чем у остальных групп, и составила 9 [8,0; 19,5] баллов ($p = 0,2$). Динамика суммы баллов для каждого пациента из группы II представлена на рис. 6.

Средняя масса тела пациента на момент манифестации заболевания в группе II составляла 84 [69; 92] кг ($p = 0,7226$), средняя масса тела на момент установле-

ния диагноза – 71 [60; 80] кг ($p = 0,1252$). Пациенты теряли 1 кг массы тела каждые 30,1 [23,1; 54,2] дня ($p = 0,0003$). Средняя масса тела пациента на момент летального исхода – 56,0 [46,3; 60,5] кг ($p = 0,1269$).

Своевременная и полноценная паллиативная помощь пациентам из группы II оказана в большем числе случаев. Всего проведено 5 (20 %) гастростомий, 5 (20 %) установок назогастрального зонда, 17 (68 %) пациентов получали специальное лечебное питание. На неинвазивной искусственной вентиляции легких находилось 4 (16 %) пациента, на инвазивной – 6 (24 %). По структуре летальных исходов преобладали случаи дыхательной недостаточности – 56 % ($n = 14$), случаи сепсиса с развитием септического шока – 32 % ($n = 8$), а также случаи острой сердечной смерти – 12 % ($n = 3$).

Медленная скорость диагностики. В группу III вошли 10 пациентов со сроком диагностики от 26 до 57 мес включительно. Среднее время установления диагноза в данной группе составило 32 мес, а последующий период жизни с уже установленным диагнозом – 17 мес. Группа представлена 7 мужчинами и 3 женщинами (соотношение мужчины/женщины – 2,3:1). Медиана возраста пациента на момент проявления первых клинических симптомов составила 57 [49; 60] лет, что не имело статистически значимых отличий от такового показателя в остальных 2 группах. В группе III отсутствовали пациенты с бульбарной формой БАС, однако шейно-грудная и пояснично-крестцовая формы были представлены в равном количестве – по 5 (50 %) случаев каждая. Общая продолжительность жизни пациентов отличалась от таковой в остальных группах

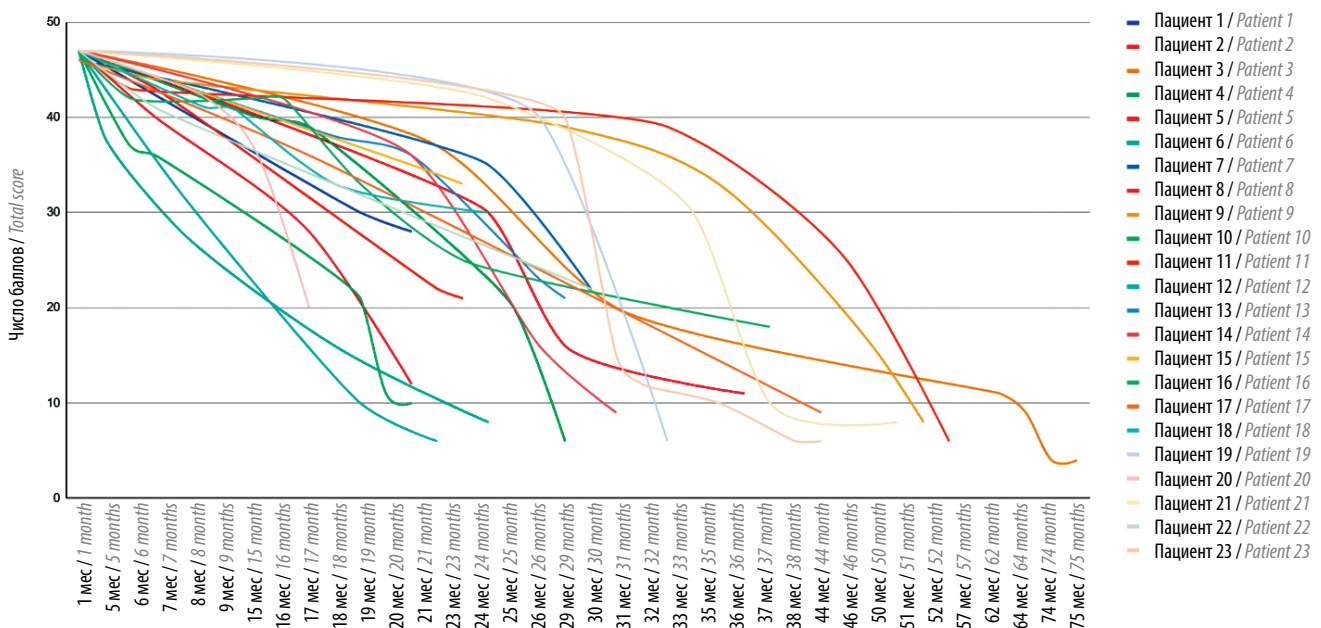


Рис. 6. Динамика суммы баллов по шкале ALS-FRS-R для пациентов со средней скоростью диагностики (группа II)

Fig. 6. Dynamics of total scores on the ALS-FRS-R scale for patients with an intermediate diagnostic rate (group II)

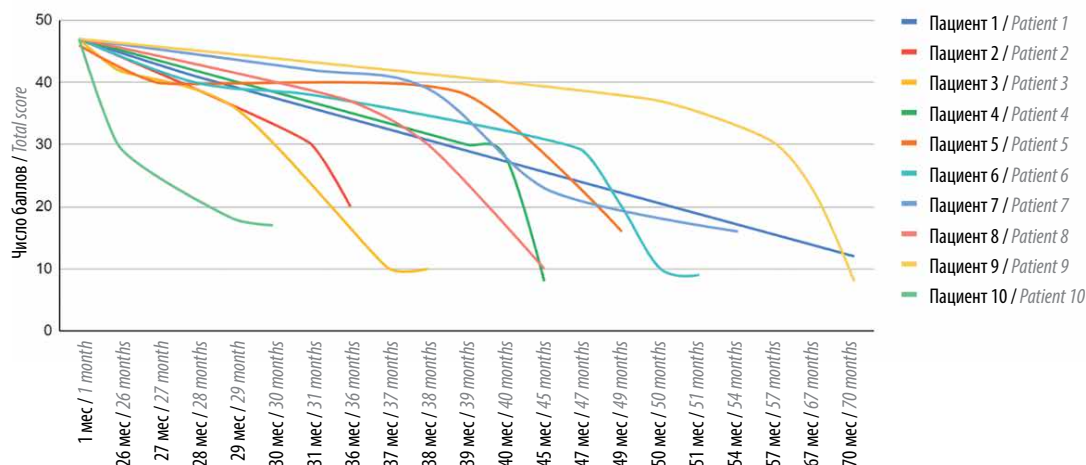


Рис. 7. Динамика суммы баллов по шкале ALS-FRS-R для пациентов с медленной диагностикой (группа III)

Fig. 7. Dynamics of total scores on the ALS-FRS-R scale for patients with slow diagnosis (group III)

и составила 48 мес, причем как при шейно-грудной, так и при пояснично-крестцовой форме БАС.

Пациенты из группы III имели более пологий график снижения функциональной активности, который мы фиксировали по шкале ALS-FRS-R. В среднем пациенты теряли по 1 баллу каждые 28 [23,0; 34,2] дней ($p < 0,005$). При этом суммы баллов по шкале ALS-FRS-R на момент установления диагноза и на момент летального исхода не отличались от таковых в остальных группах и составили 39 [30,0; 41,75] и 11 [9,25; 16,0] баллов соответственно. Рис. 7 демонстрирует динамику суммы баллов по шкале ALS-FRS-R для группы III.

В группе III пациенты также теряли в массе тела в период болезни, однако средняя скорость потери

массы была гораздо ниже, чем в остальных группах, и составила 1 кг каждые 66 [45,7; 91,0] дней ($p < 0,001$). Средние массы тела пациента на момент заболевания и на момент летального исхода статистически не отличались от таковых в других группах и составили 83 [76,5; 91,5] и 58 [50; 69] кг соответственно.

Среди пациентов данной группы только 1 (10 %) была установлена гастростома, 7 (70 %) пациентов из 10 находились на высококалорийном (специализированном) питании. Респираторную поддержку получили 5 (50 %) пациентов (неинвазивную – 2 пациента, инвазивную – 3).

Для большей наглядности все перечисленные параметры для 3 групп приведены в таблице.

Сравнительная характеристика групп пациентов с разными периодами установления диагноза

Comparative characteristics of groups of patients with different periods of diagnosis

Показатель Parameter	Группа I «Высокая скорость диагностики» (4–6 мес) Group I “Fast diagnostic rate” (4–6 months)	Группа II «Средняя скорость диагностики» (7–25 мес) Group II “Intermediate diagnostic rate” (7–25 months)	Группа III «Низкая скорость диагностики» (26–57 мес) Group III “Slow diagnostic rate” (26–57 months)	<i>p</i>
Средний срок установления диагноза, мес Average diagnosis time, months	5	14	32	<0,001
Возраст на момент манифестации заболевания (Me [P25; P75]), лет Age at the time of disease manifestation (Me [P25; P75]), years	59 [56,0; 69,0]	59 [55,0; 66,0]	57 [49,0; 60,0]	0,27
Продолжительность жизни после установления диагноза, мес Life expectancy after diagnosis, months	9	17	17	0,08
Общая продолжительность жизни (Me [P25; P75]), мес Total life expectancy (Me [P25; P75]), months	13,5 [10,25; 15,75]	26 [21,0; 36,0]	48 [39,75; 53,25]	<0,001

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Группа I «Высокая скорость диагностики» (4–6 мес) Group I “Fast diagnostic rate” (4–6 months)	Группа II «Средняя скорость диагностики» (7–25 мес) Group II “Intermediate diagnostic rate” (7–25 months)	Группа III «Низкая скорость диагностики» (26–57 мес) Group III “Slow diagnostic rate” (26–57 months)	p
Оценка по шкале ALS-FRS-R на момент установления диагноза (Me [P25; P75]), балл ALS-FRS-R score at the time of diagnosis (Me [P25; P75])	37 [35,0; 38,75]	41 [37;41,75]	39 [30,0; 41,75]	0,6
Динамика снижения оценки по шкале ALS-FRS-R (количество баллов за 1 мес) Dynamics of ALS-FRS-R score decline (number of points per month)	2,4	1,09	0,42	<0,005
Оценка на момент летального исхода (Me [P25; P75]), балл Score at the time of death (Me [P25; P75])	18 [10,8; 21,5]	9 [8,0; 19,5]	11 [9,25; 16,0]	0,2
Масса тела на момент манифестации (Me [P25; P75]), кг Weight at the time of disease manifestation (Me [P25; P75]), kg	89 [81,0; 92,0]	84 [69,0; 92,0]	83 [76,5; 91,5]	0,72
Масса тела на момент установления диагноза (Me [P25; P75]), кг Weight at the time of diagnosis (Me [P25; P75]), kg.	80 [75,0; 85,0]	71 [60,0; 80,0]	68 [61,25; 79,5]	0,13
Скорость потери массы тела, кг/мес Weight loss rate, kg per month	1,7	1	0,46	<0,001
Масса тела на момент летального исхода (Me [P25; P75]), кг Weight at the time of death (Me [P25; P75]), kg	68 [52,5; 70,75]	56,0 [46,3; 60,5]	58 [50,0; 69,0]	0,13

Обсуждение

Проведенное исследование клинических и эпидемиологических особенностей БАС на территории Красноярского края позволяет дополнить общую картину заболеваемости и распространенности БАС в Российской Федерации. Заболеваемость БАС на территории Красноярского края в период с 2018 по 2022 г. составила 0,54 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность БАС в 2022 г. – 1,16 случая на 100 тыс. населения. Полученные данные сопоставимы с данными по другим регионам России, где проводились подобные исследования. Диапазон сроков диагностики заболевания составил от 4 до 57 мес, при этом средний период установления диагноза – 17 мес. В ходе исследования выяснено, что подавляющему большинству пациентов вероятный и достоверный диагноз БАС ставился при снижении оценки по шкале ALS-FRS-R на 7–11 баллов, и чем быстрее пациент достигал этой отметки, тем хуже был прогноз предполагаемой продолжительности жизни.

Нами предложено разделять пациентов по скорости установления диагноза, и после разделения пациентов на группы с быстрой, медленной и средней скоростью диагностики мы четко видим, что эти группы значительно отличаются по общей продолжительности жизни. Самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с быстрой диагностикой. Именно эта группа пациентов требует еще большего внимания со стороны врачей, так как существует высокий риск получить паллиативную помощь несвоевременно и неполноценно, что, естественно, определяет низкое качество и низкую продолжительность жизни пациентов.

Выводы

Создание специализированных приемов позволяет отработать подходы к диагностике и ведению пациентов с БАС. Учет пациентов облегчает планирование затрат и объемов оказания паллиативной помощи и показывает значимость разработки новых подходов к лечению и реабилитации больных БАС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kacem I., Sghaier I., Bougateg S. et al. Epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in a Tunisian cohort. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020;21(1-2): 131–9. DOI: 10.1080/21678421.2019.1704012
- Trojsi F., D'Alvano G., Bonavita S., Tedeschi G. Genetics and sex in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Is there a link? *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3647. DOI: 10.3390/ijms21103647
- Гармонов М.С. К вопросу о диагностике и лечении бокового амиотрофического склероза. *Вселенная мозга* 2019;1(2):9–13. Garmonov M.S. On the issue of diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Vselennaya nozga = Brain Universe* 2019;1(2):9–13. (In Russ.)
- Longinetti E., Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: An update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):771.
- Longinetti E., Regodon Wallin A., Samuelsson K. et al. The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19:528–37.
- Palese F., Sartori A., Verriello L. et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002–2014: A retrospective population-based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(1–2):90–9. DOI: 10.1080/21678421.2018.1511732
- Benjaminsen E., Alstadhaug K., Gulsvik M. et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland county, Norway, 2000–2015: Prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018;19(7–8):522–7.
- Jun K.Y., Park I., Oh K.-W. et al. Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(4):395–403. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318974
- Turgut N., Varol Sara oglu G., Kat S. et al. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006–2010. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(1–2):100–6. DOI: 10.1080/21678421.2018.1525403
- Zhou S., Zhou Y., Qian S. et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Multicenter Study Brain Behav* 2018;8(11):e01131. DOI: 10.1002/brb3.1131
- Leighton D.J., Newton J., Stephenson L. et al. Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. *J Neurol* 2019;266(4):817–25. DOI: 10.1007/s00415-019-09190-7
- Rose L., McKim D., Leasa D. et al. Trends in incidence, prevalence, and mortality of neuromuscular disease in Ontario, Canada: A population-based retrospective cohort study (2003–2014). *PLoS One* 2019;14(3):e0210574. DOI: 10.1371/journal.pone.0210574
- Федотова Т.В., Платова Ю.А. Особенности течения бокового амиотрофического склероза у пациентов неврологического отделения ГУЗ УОКБ. Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции, Ульяновск, 16–17 мая 2019 года. Ульяновск: ИП Петрова Л.В., 2019. С. 296–298.
- Fedotova T.V., Platova Yu.A. Features of the course of amyotrophic lateral sclerosis in patients of the neurological department of the Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. National projects – a priority for the development of regional healthcare: Materials of the 54th interregional scientific and practical medical conference, Ulyanovsk, May 16–17, 2019. Ulyanovsk: IP Petrova L.V., 2019. Pp. 296–298. (In Russ.)
- Brylev L., Ataulina A., Fominykh V. et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020;21(5–6):410–5. DOI: 10.1080/21678421.2020.1752252
- Давыдова Т.К., Николаева Т.Я. Боковой амиотрофический склероз в Якутии. *Сибирский медицинский журнал* 2007;S2:23–5. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/bokovoy-amiotroficheskiy-skleroz-v-yakutii>.
- Davydova T.K., Nikolaeva T.Ya. Amyotrophic lateral sclerosis in Yakutia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2007;S2:23–5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bokovoy-amiotroficheskiy-skleroz-v-yakutii>. (In Russ.)
- Самошкина О.И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 25 с. Samoshkina O.I. Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in Saint Petersburg and the Leningrad region. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Saint Petersburg, 2007. 25 p. (In Russ.)
- Первушина Е.В., Бахтиярова К.З. Клиническая характеристика бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан. *Практическая медицина* 2015;5(90):108–10. Pervushina E.V., Bakhtiyarova K.Z. Clinical characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2015;5(90):108–10. (In Russ.)
- Ido B.J.F., Kacem I., Ouedraogo M. et al. Sensitivity of Awaji Criteria and revised El Escorial Criteria in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at first visit in a Tunisian cohort. *Neurol Res Int* 2021;2021:8841281. DOI: 10.1155/2021/8841281
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5): 293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536
- Hannaford A., Pavey N., van den Bos M. et al. Diagnostic utility of gold coast criteria in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2021;89(5):979–86. DOI: 10.1002/ana.26045
- Palese F., Sartori A., Logroscino G., Edith Pisa F. Predictors of diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study based on administrative and electronic medical records data. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(3–4): 176–85. DOI: 10.1080/21678421.2018.1550517
- Masrori P., Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: A clinical review. *Eur J Neurol* 2020;27(10):1918–29. DOI: 10.1111/ene.14393

Вклад авторов

Е.А. Ермилов: сбор материала, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, написание статьи;

Н.В. Исаева: анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Authors' contributions

E.A. Ermilov: collection of material, analysis and interpretation of data, literature review, writing the article;

N.V. Isaeva: analysis and interpretation of data, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Ермилов / E.A. Ermilov: <https://orcid.org/0000-0003-4266-7199>

Н.В. Исаева / N.V. Isaeva: <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-30-48>

CC BY 4.0

Безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом: рандомизированное многоцентровое исследование III фазы СОМЕТ*

Дж. Диас-Манера^{1–3}, П.С. Кишнани⁴, Х. Кушлаф⁵, С. Ладха⁶, Т. Мозаффар⁷, В. Штрауб¹, А. Тоскано⁸, А.Т. ван дер Пloed⁹, К.И. Бергер^{10, 11}, П.Р. Клеменс^{12, 13}, Й.Х. Чиен¹⁴, Дж. Пloed⁹, К.И. Бергер^{10, 11}, П.Р. Клеменс^{12, 13}, Й.Х. Чиен¹⁴, Дж.В. Дэй¹⁵, С. Иллариошкин¹⁶, М. Робертс¹⁷, С. Агтарян¹⁸, Дж. Линдольфо Борхес¹⁹, Ф. Бухур²⁰, Й. Чул Чой²¹, С. Эрдем-Оздамар²², О. Гокер-Алпан²³, А. Костера-Прушик²⁴, К. Ан Хаак²⁵, К. Хуг²⁶, О. Хуинь-Ба²⁷, Дж. Джонсон²⁶, Н. Тибо²⁶, Т. Чжоу²⁶, М.М. Димачке²⁸, Б. Шозер²⁹ от лица исследовательской группы СОМЕТ

¹John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, Newcastle University Centre for Life; Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания;

²Neuromuscular Diseases Unit, Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER); Мадрид, Испания;

⁴Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center; Дарем, штат Северная Каролина, США;

⁵Department of Neurology and Rehabilitation Medicine, and Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati; Цинциннати, штат Огайо, США;

⁶Gregory W Fulton ALS and Neuromuscular Center, Barrow Neurological Institute; Финикс, штат Аризона, США;

⁷Department of Neurology, University of California; Ирвайн Ориндж, штат Калифорния, США;

⁸Department of Clinical and Experimental Medicine, Reference Centre for Rare Neuromuscular Disorders, University of Messina; Мессина, Италия;

⁹Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Erasmus MC, University Medical Center; Роттердам, Нидерланды;

¹⁰Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, New York University Grossman School of Medicine; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

¹¹André Cournand Pulmonary Physiology Laboratory, Bellevue Hospital; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

¹²Department of Neurology, University of Pittsburgh; Питтсбург, штат Пенсильвания, США;

¹³Department of Veterans Affairs Medical Center; Питтсбург, штат Пенсильвания, США;

¹⁴Department of Medical Genetics and Pediatrics, National Taiwan University Hospital; Тайбэй, Тайвань;

¹⁵Department of Neurology, and Department of Pediatrics, Stanford University; Стэнфорд, штат Калифорния, США;

¹⁶ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Москва, Россия;

¹⁷Salford Royal NHS Foundation Trust; Солфорд, Великобритания;

¹⁸Referral Centre for Neuromuscular Diseases and ALS, Hôpital La Timone; Марсель, Франция;

¹⁹Clinical Research Centre of Brazil; Бразилиа, Бразилия;

²⁰Referral Centre for Neuromuscular Diseases, Hôpital Neurologique; Брон, Франция;

²¹Gangnam Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine; Сеул, Южная Корея;

²²Hacettepe University Department of Neurology; Анкара, Турция;

²³Lysosomal and Rare Disorders Research and Treatment Center; Фэрфакс, штат Виргиния, США;

²⁴Department of Neurology, Medical University of Warsaw; Варшава, Польша;

²⁵Sanofi Genzyme; Шанхай, Китай;

²⁶Sanofi Genzyme; Кембридж, штат Массачусетс, США;

²⁷Sanofi Genzyme; Шийи-Мазарен, Франция;

²⁸University of Kansas Medical Center, Department of Neurology; Канзас-Сити, штат Канзас, США;

²⁹Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology, LMU Klinikum München; Мюнхен, Германия

*Расширенный реферат статьи Diaz-Manera J., Kishnani P.S., Kushlaf H. et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20(12):1012–26. Доступно по: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00241-6).

Введение. Болезнь Помпе – редкое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, вызванное дефицитом кислой альфа-глюкозидазы и накоплением гликогена в лизосомах.

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа, препарата рекомбинантного человеческого энзима кислой альфа-глюкозидазы для ферментзаместительной терапии, специально разработанного для усиления связывания с маннозо-6-фосфатными рецепторами и облегчения поглощения фермента в целях увеличения клиренса гликогена, по сравнению с одобренным ранее препаратом алглюкозидазы альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 55 центров из 20 стран. В анализ включили пациентов в возрасте ≥ 3 лет с подтвержденной болезнью Помпе с поздним началом, которые ранее не получали лечения. Использована централизованная система случайного распределения участников в группу получающих лечение авалглюкозидазой альфа или алглюкозидазой альфа. Участники и исследователи не знали о группе распределения пациентов и назначенном лечении. Первичный результат оценивался как изменение от исходного уровня к 49-й неделе форсированной жизненной емкости легких пациента в вертикальном положении. Использована иерархическая фиксированная последовательная стратегия тестирования, в соответствии с которой в первую очередь оценивали не меньшую эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа, при этом граница не меньшей эффективности составляла 1,1 %. Если не было выявлено сопоставимой эффективности, то преимущество проверялось с помощью 5 % уровня значимости. Ключевой вторичной целью было влияние на функциональную выносливость, оцениваемую с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWT). Оценивалась безопасность, включая нежелательные явления, возникшие во время лечения, и связанные с инфузией побочные эффекты. Первичной популяцией для всех анализов эффективности была модифицированная популяция «намерение–лечение» (mITT). Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02782741). Период наблюдения составил 49 нед.

Результаты. Со 2 ноября 2016 г. по 29 марта 2019 г. 100 участников были рандомизированы на 2 группы: получающих авалглюкозидазу альфа ($n = 51$) или алглюкозидазу альфа ($n = 49$). На 49-й неделе лечение авалглюкозидазой альфа привело к среднему улучшению показателя форсированной жизненной емкости легких при анализе по методу наименьших квадратов – 2,89 % (стандартная ошибка 0,88) по сравнению с 0,46 % (стандартная ошибка 0,93) при использовании алглюкозидазы альфа (разница 2,43 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) –0,13–4,99). Было показано неисключительное превосходство, поскольку нижняя граница 95 % ДИ для разницы значительно превышала предопределенную границу неисключительного превосходства, но не исключала 0 ($p = 0,0074$). Превосходство не было достигнуто ($p = 0,063$), поэтому формальное тестирование было прекращено в соответствии с иерархией тестирования. Также наблюдались улучшения показателей теста 6MWT при использовании авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа: пройденное расстояние было больше (разница 30,01 %; 95 % ДИ 1,33–58,69), как и прогнозируемый процент изменения (разница 4,71 %; 95 % ДИ 0,25–9,17).

Нежелательные явления, потенциально связанные с лечением, были зарегистрированы у 23 (45 %) из 51 участника группы авалглюкозидазы альфа и у 24 (49 %) из 49 участников группы алглюкозидазы альфа, реакции, ассоциированные с инфузией, – у 13 (26 %) и 16 (33 %) пациентов соответственно. Из 5 выбывших из исследования пациентов (все в группе алглюкозидазы альфа) у 4 имелись нежелательные явления, включая 2 реакции, ассоциированные с инфузией. Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, были зарегистрированы у 8 (16 %) пациентов группы авалглюкозидазы альфа и у 12 (25 %) пациентов группы алглюкозидазы альфа. Один участник, получавший алглюкозидазу альфа, умер из-за острого инфаркта миокарда, не связанного с лечением. Частота образования антител к препарату была одинаковой в обеих группах. Высокие и стойкие титры ($\geq 12\ 800$) и нейтрализующие антитела встречались чаще при использовании алглюкозидазы альфа (у 16 (33 %) участников), чем при использовании авалглюкозидазы альфа (у 10 (20 %)).

Заключение. В исследовании представлены доказательства клинически значимого улучшения при терапии болезни Помпе с поздним началом авалглюкозидазой альфа по сравнению с лечением алглюкозидазой альфа в отношении функции дыхания, движения и функциональной выносливости, при этом новых нежелательных явлений не зарегистрировано. В настоящее время проводится исследование открытого расширенного периода лечения авалглюкозидазой альфа для подтверждения ее долгосрочной безопасности и эффективности с целью сделать этот препарат новым стандартом терапии болезни Помпе с поздним началом.

Для цитирования: Диас-Манера Дж., Кишнани П.С., Кушлаф Х. и др. Безопасность и эффективность авалглюкозидазы альфа по сравнению с алглюкозидазой альфа у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом: рандомизированное многоцентровое исследование III фазы COMET. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):30–48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-30-48>

Введение

Болезнь Помпе – редкое прогрессирующее нервно-мышечное заболевание, связанное с дефицитом кислой альфа-глюкозидазы (КАГ) – фермента, расщепляющего гликоген. Дефицит ферментативной активности вы-

зывает накопление гликогена в лизосомах, что приводит к клеточной дисфункции, неуклонно прогрессирующей потере мышечной массы, сопровождающейся связанными с этим функциональными нарушениями. Болезнь Помпе отличается широким спектром клинических проявлений

со значительными вариациями возраста дебюта и скорости прогрессирования при естественном течении заболевания. Для пациентов с болезнью Помпе с поздним началом (БППН) не характерно развитие кардиомиопатии, которая является практически облигатной для младенческой формы болезни Помпе [1–5]. БППН может дебютировать в любом возрасте после 1-го года жизни и затрагивает разные системы, в первую очередь скелетную мускулатуру и дыхательные мышцы [6]. При отсутствии лечения неуклонно прогрессирующее поражение мышечной ткани приводит к проблемам с дыханием и снижению способности к самостоятельному передвижению, что в каждом случае происходит с разной скоростью. В конечном итоге в большинстве случаев пациенты нуждаются в респираторной поддержке и использовании инвалидной коляски.

В 2006 г. ферментзаместительная терапия алглюкозидазой альфа (АЛГА) была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейским агентством по лекарственным средствам в качестве стандартной терапии пациентов с болезнью Помпе [7, 8]. В октябре 2013 г. препарат был зарегистрирован в России.

Авалглюкозидаза альфа (АВА) представляет собой рекомбинантную форму человеческой КАГ для ферментзаместительной терапии, обладающую высокой способностью рецептор-опосредованного поглощения за счет специально разработанного усиленного связывания маннозо-6-фосфата (М6Ф) при поглощении фермента клеткой и лизосомальном транспорте [9, 10]. Увеличение концентрации бис-М6Р позволяет преодолеть известные ограничения естественного фосфорилирования КАГ, оптимизировать фосфорилирование гликанов и увеличить поглощение фермента за счет большей аффинности к рецепторам М6Ф на клетках тканей-мишеней. АВА производится путем химической конъюгации олигосахарида, содержащего бис-М6Ф-остатки, к рекомбинантной человеческой КАГ с помощью оксимов. АВА приводит примерно к 15-кратному увеличению уровня М6Ф по сравнению с АЛГА [11, 12].

В доклинических моделях АВА в 5 раз увеличивала клиренс гликогена из сердца, дыхательных путей, скелетных мышц и обеспечивала более значимое улучшение двигательных функций по сравнению с эквивалентной дозой АЛГА [12].

В исследовании I фазы NEO1 эффективности АВА у пациентов с БППН, ранее не получавших лечения [13], а также в расширенном исследовании NEO-EXT [14] стабилизация дыхательной и двигательной функции наблюдалась после 6 лет лечения, что подтверждает устойчивое преимущество препарата по сравнению с прогрессирующим естественным течением болезни Помпе без лечения [2, 15–18].

В США АВА одобрена для лечения пациентов с БППН в возрасте 1 года и старше, в Японии — для

пациентов любого возраста. В России АВА одобрена в 2023 г. для пациентов с болезнью Помпе старше 6 мес.

Авалглюкозидаза альфа изучается в рамках исследования III фазы COMET у пациентов с БППН и в исследовании mini-COMET (NCT03019406) у пациентов с младенческой формой болезни Помпе.

Цель исследования — представить результаты первичного анализа безопасности и эффективности ферментзаместительной терапии болезни Помпе в течение 49 нед.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники. COMET — это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, проведенное в 55 центрах из 20 стран. Исследование состоит из 2 периодов терапии: двойного слепого 49-недельного первичного периода и открытого расширенного периода лечения. В исследование включены пациенты в возрасте старше 3 лет с диагнозом болезни Помпе, подтвержденным дефицитом фермента КАГ из любого тканевого источника или наличием 2 патогенных мутаций гена *GAA* либо обоими способами. Пациенты были наивны по отношению к специфической терапии болезни Помпе, могли без труда выполнить повторные пробы в вертикальном положении при определении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в 30–85 % от должной и могли пройти расстояние как минимум 40 м без вынужденной остановки и использования вспомогательного средства передвижения. В исследование не включались пациенты с характерной для болезни Помпе гипертрофией миокарда (если это было указано в истории болезни), нуждавшиеся в инвазивной вентиляции легких (неинвазивная вентиляция не являлась критерием исключения), а также зависимые от инвалидной коляски. К другим критериям исключения относились клинически значимые органические заболевания (с симптомами, не связанными с болезнью Помпе), получение иммуноиндукционной терапии в анамнезе или на момент осмотра, беременность или грудное вскармливание, женщины детородного возраста, не защищенные высокоэффективными контрацептивами или отказывающиеся/неспособные сдать тест на беременность.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен соответствующими комитетами по этике или институтскими наблюдательными советами в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международным советом по гармонизации руководящих принципов надлежащей клинической практики (International Council for Harmonisation guidelines for Good Clinical Practice). Письменное информирование согласие было получено от пациентов или их законных представителей перед любой процедурой, связанной с исследованием.

Рандомизация и «ослепление». В период первичного анализа участники были случайным образом распреде-

лены (1:1) на 2 группы: получающие АВА или АЛГА. Рандомизация была стратифицирована по исходному значению ФЖЕЛ (в процентах) в вертикальном положении, прогнозируемой ФЖЕЛ (<55 % или ≥55 %), полу, возрасту (<18 лет или ≥18 лет) и региону среди участников в возрасте старше 18 лет (Япония или за пределами Японии (региональные нормативные требования)). Условия случайности назначения лечения отобраным пациентам осуществлялись с использованием централизованной системы распределения лечения (технология интерактивного реагирования). Эта система сгенерировала рандомизированный список пациентов и распределила участников по идентификационным номерам для получения соответствующих наборов для лечения. Пациенты, исследователи и персонал центров (за исключением открытого фармацевта или назначенного открытого лица) оставались в неведении о деталях исследования и не имели доступа к рандомизированному списку. Для контроля за числом участников с высоким исходным уровнем ФЖЕЛ доля пациентов с исходной ФЖЕЛ в вертикальном положении, большей или равной 80–85 % от прогнозируемой, удерживалась на уровне 15 % от всей популяции. Лечение осуществляли путем внутривенных инфузий, которые проводились регулярно с одним и тем же интервалом.

В открытом расширенном периоде лечения участники, случайным образом попавшие в группу получавших в период первичного анализа АЛГА, через 49 нед были переведены на АВА, но при этом оставались для всех «в маске» относительно первично назначенного лечения.

Процедуры. Исследование COMET включало до 76 визитов: скрининговый визит (визит 1, день –14–(–1), визиты 2 (день 1 или 2) и 27 (49-я неделя), происходящие каждые 1–2 нед для введения назначенного препарата, оценки фармакокинетики, безопасности и эффективности в период двойного слепого лечения; визиты 28 (51-я неделя) и 76 (145-я неделя) для инфузии АВА, оценки безопасности и эффективности в открытом расширенном периоде лечения. Дополнительный открытый период лечения, продленный до 144 нед (или до тех пор, пока АВА не будет одобрена в стране проживания пациента, в зависимости от того, что наступит раньше), продолжается с посещением исследователя каждые 2 нед (инфузия исследуемого препарата, оценка нежелательных явлений и показателей жизнедеятельности), а также менее частые визиты для других оценок (например, каждые 4, 12, 24 и 48 нед). Исследование считается законченным после последнего визита или контакта в конце этого периода.

Данные клинического исследования (закодированные по идентификационному номеру пациента) хранились в системе управления клиническими данными отдельно от базы данных, содержащей фармакогенетические результаты. Образцам крови и ДНК, которые находились в этой базе данных, был присвоен 2-й номер

– номер генетической идентификации (код деидентификации), который отличался от идентификационного номера пациента. Подобное двойное кодирование было сделано для разделения медицинской информации и данных ДНК. Ключ, связывающий «лечебный» номер пациента с его генетической идентификацией, поддерживался третьей стороной под соответствующим контролем. Для целей анализа результатов сопоставление клинических и фармакогенетических данных было возможно только при использовании этого ключа. Для сохранения конфиденциальности все данные были представлены только в закодированной форме.

Участники получали внутривенные инфузии АВА в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед или АЛГА в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед [7, 8]. Доза АВА была определена по результатам доклинических исследований и исследования NEO1 [13] как доза, позволяющая получить наибольший клиренс гликогена в скелетных мышцах и клинический эффект, сопоставимый с таковым АЛГА без новых нежелательных явлений, связанных с лечением в течение 6 мес.

Тестирование функции легких проводилось повсеместно на каждом этапе в исследовательском центре и оценивалось центральной лабораторией (E-Research Technology, США). Административный протокол оценки функции легких был стандартизирован в исследовательских центрах в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) [19].

Иммуногенность оценивали путем измерения антител к препарату с использованием прямого иммуноферментного анализа (анализ на анти-АВА, анализ на анти-АЛГА) и нейтрализующих антител с применением как анализа ингибирования ферментативной активности, так и клеточного анализа ингибирования поглощения ферментов. Все тесты проводились с использованием валидированных методов в лаборатории (Sanofi US, Biomarkers and Clinical Bioanalyses-Boston, США). В анализе на анти-АВА использовали реагент для обнаружения антител к человеческим иммуноглобулинам (Ig) классов G и M, в анализе анти-АЛГА – реагент для обнаружения антител к человеческому IgG.

Клинические лабораторные показатели и биомаркеры для болезни Помпе (такие как тетрасахарид глюкозы в моче, креатинкиназа в сыворотке крови, аланин-аминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) измерялись согласно протоколу, отбирались образцы в заранее определенные моменты времени, чаще в первый год исследования и реже в последующий период.

Генотипы пациентов (для оценки соответствия критериям участия в исследовании) были получены из истории болезни. Если информация из истории болезни была недоступна, генотипирование проводили при молекулярном секвенировании для идентификации вариантов и генетической изменчивости (полиморфизмы и связанные с ними гаплотипы) в гене *GAA*.

Оценка результатов. Первоочередная цель заключалась в оценке функции дыхательных мышц в период первичного анализа, которая определялась по изменению прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении от исходного уровня к 49-й неделе. ФЖЕЛ широко используется для оценки функции дыхания у пациентов с БППН, считается первичной конечной точкой в оценке прогрессирования заболевания и применяется в качестве комбинированной первичной конечной точки в других исследованиях БППН [17, 20]. Кроме этого, ФЖЕЛ связана с респираторной заболеваемостью и смертностью от нее [21, 22].

Второй основной целью для определения эффективности была оценка функциональной выносливости в период первичного анализа, которая измерялась по изменению общего проходимого расстояния в тесте 6-минутной ходьбы (6MWT) на 49-й неделе лечения относительно исходного уровня в соответствии с рекомендациями ATS [23]. Прогнозируемый процент по тесту 6MWT рассчитывался на основании справочного эталона, охватывающего возрастной диапазон участников исследования [24, 25].

Дополнительные задачи для объективизации эффективности заключались в оценке изменений по сравнению с исходным уровнем к 49-й неделе в силе инспираторных мышц (измеряется в вертикальном положении по прогнозируемому максимальному давлению вдоха (MIP) в процентах) и силе мышц выдоха (измеряется по максимальному прогнозируемому давлению выдоха (MEP) в процентах), измерении силы мышц конечностей (измеряется с помощью ручной динамометрии (HND)), в оценке двигательной функции (по шкале оценки общей двигательной функции (Gross Motor Function Measure, GMFM-88)) [26] и качества жизни, связанного со здоровьем (по опроснику SF-12), по суммарному показателю физического здоровья (Physical Component Summary, PCS) и суммарному показателю умственного здоровья (Mental Component Summary, MCS).

Вторичной целью была оценка безопасности, основанная на числе участников, у которых нежелательные явления развились, усугубились или стали серьезными после первого введения исследуемого препарата непосредственно до момента перед первым введением в открытом расширенном периоде лечения или до 28 дней после даты последней инфузии, если участник не вошел в список открытого расширенного периода лечения. Нежелательные явления, возникшие во время лечения, в том числе связанные с инфузией, фиксировались. Информация о связанных с лечением серьезных нежелательных явлениях сообщалась локальными исследователями с указанием тяжести и частоты. Данные по безопасности проверялись 2 раза в год независимым комитетом по мониторингу.

Дополнительные цели определялись протоколом и включали оценку моторных функций по суммарной

шкале «походка, лестница, приемы Говерса, стул» (Gait, Stair, Gower's Maneuver, and Chair composite score, GSGC [27]), по GMFM-88, силе мышц верхних конечностей (по HND), опросникам качества жизни, связанного со здоровьем (по 5-уровневому тесту EQ-5D и Опроснику качества жизни детей (Pediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) (согласно протоколу, оценивалось только у пациентов в возрасте <18 лет, и данные были доступны только для одного пациента)), а также сообщаемую пациентами оценку симптомов болезни Помпе (включая шкалу активности Помпе (модель Rasch) [28], общее впечатление пациента от перемен [29], оценку болезни Помпе по шкалам симптомов и шкале влияния болезни Помпе на состояние).

Статистический анализ. Дизайн исследования COMET был разработан так, чтобы показать не меньшую эффективность основной цели (т. е. изменения относительно исходного уровня на 49-й неделе при прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении). Иерархическая стратегия тестирования (сначала проверить не меньшую эффективность, а затем по превосходству) была выбрана для данного исследования из-за редкости болезни Помпе и сложности набора достаточного числа участников. По предложению и согласованию с регулирующими органами исследователи снизили процент для определения предела не меньшей эффективности от 95 до 80 %. Таким образом, вместо того чтобы использовать правило 95 % доверительного интервала (ДИ), предел не меньшей эффективности основывался на нижней границе 80 % ДИ для разницы между АЛГА и плацебо в исследовании лечения БППН LOTS (Late-Onset Treatment Study) (80 % ДИ 2,14–5,15) [17]. Выбранный предел не меньшей эффективности из предсказанных 1,1 % сохранили примерно 50 % эффекта лечения АЛГА по сравнению с плацебо на нижней границе 80 % ДИ. Обзор литературы по клинической значимости показателей результатов, используемых при оценке БППН [30], показал, что в 6 (67 %) из 9 исследований, в которых пациенты получали АЛГА, изменения ФЖЕЛ в вертикальном положении по сравнению с исходным уровнем были выше или в пределах минимального клинического значения, установленного для другого рестриктивного респираторного заболевания. Текущая ожидаемая не меньшая граница эффективности в 1,1 % была ниже этой эталонной величины.

Расчет размера выборки основывался на не меньшей эффективности теста изменения от исходного уровня к 49-й неделе прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении при следующих предположениях: 1) первичная конечная точка обычно распространяется в пределах стандартного отклонения 5,1 %; 2) средняя разница в лечении между группами прогнозируется на уровне 2,0 %; 3) двусторонний 5 % уровень значимости; 4) ожидаемый процент отсутствующих данных до 10 % [17, 31]. Стандартное отклонение 5,1 % было предположено на основании результатов исследова-

дования LOTS [17]. В этом плацебоконтролируемом исследовании III фазы среднее изменение от исходного уровня на 52-й неделе составило 1,651 % для АЛГА и 1,865 % для плацебо. Средняя разница в лечении (АВА против АЛГА) на уровне 2,0 % предполагается на основе консервативной оценки данных исследования LOTS [17] и открытого исследования NEO1 [13]. Общий размер выборки из 96 пациентов обеспечит примерно 80 % мощности, чтобы показать не меньшую эффективность АВА по сравнению с АЛГА, когда истинная разница в лечении (АВА против АЛГА) прогнозируется на уровне 2,0 %.

В случае проблем с многообразием используется иерархическая фиксированная последовательная стратегия тестирования для основных и второстепенных целей. Если не меньшая эффективность была достигнута, проводилась проверка на превосходство. Если истинная разница в лечении составляла 3,5 % по прогнозам, то исследование будет иметь мощность больше 85 % для демонстрации превосходства АВА над АЛГА. Если превосходство было показано для прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, то в дальнейшем превосходство проверялось на вторичном уровне оценки эффективности в следующем порядке: расстояние по тесту 6MWT, прогнозируемые проценты МІР и МЕР и сводная информация по ННД для нижних конечностей. Оценка определяется как разница между АВА и АЛГА в среднем изменении по сравнению с исходным уровнем до 49-й недели при прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, независимо от того, имели место интеркуррентные события или нет.

Оценивалось заранее сделанное предположение о постоянстве эффекта АЛГА по сравнению с плацебо в текущем исследовании аналогично эффекту, наблюдавшемуся в исследовании LOTS. Исследовательский анализ с использованием подхода ковариативной корректировки регрессионной модели, предложенный L. Nie и соавт. [32], был проведен для изучения влияния популяционных различий между исследованиями LOTS и COMET на степень нарушения предположения о постоянстве. Модель ANCOVA была адаптирована к данным LOTS для создания прогнозирующей модели изменения к 49-й неделе ФЖЕЛ в вертикальном положении от исходного уровня как функции следующих ковариат: лечение, возраст, пол, расовая принадлежность, продолжительность болезни, исходный показатель ФЖЕЛ, исходный показатель 6MWT, использование устройств респираторной поддержки на исходном уровне на основе результатов исследования LOTS.

Для оценки эффективности лечения данные пациентов анализировали в модифицированной популяции «намерение—лечение» (mITT). Эта популяция (относенная к популяции первичного анализа) состояла из участников, получивших хотя бы 1 инфузию (частично или полностью) назначенного лечения. Для каждого протокола популяция включала участников первично-

го анализа, получивших не меньше 80 % запланированной дозы, имеющих валидную оценку ФЖЕЛ на 49-й неделе, и без серьезных отклонений от протокола, которые потенциально могли бы повлиять на первичную конечную точку. Для каждого протокола использовалась популяция для анализа чувствительности первичной конечной точки в период первичного анализа. Анализ безопасности популяции проводился для всех участников, получивших хотя бы 1 инфузию (частично или полностью) в период первичного анализа. Пациенты в каждой популяции были суммированы в соответствии с полученным лечением.

Способ анализа был основан на смешанной модели для повторных измерений, предполагая, что данные отсутствовали в случайном порядке. Изменения по сравнению с исходным уровнем были проанализированы с использованием подхода повторных измерений, основанного на ограниченном максимальном правдоподобии в комбинации с алгоритмом Ньютона—Рафсона. Анализы включали фиксированные категориальные эффекты пола, лечения, взаимодействия во время визита, а также постоянные фиксированные ковариаты исходного балла и возраста. Общая неструктурированная ковариационная матрица использовалась для моделирования ошибок со стороны пациента. Если этот анализ не смог сойтись, следующие ковариационные структуры были протестированы в следующем порядке до достижения конвергенции модели: гетерогенная матрица Тёплица (гетерогенная дисперсия, расширение однородной матрицы Тёплица), однородная матрица Тёплица (одинаковая дисперсия и отдельная корреляция для каждого уровня разделения временными точками), гетерогенная ауторегрессия AR (1; неоднородная дисперсия, расширение AR [1]), AR (1; ауторегрессия первого порядка, равные дисперсии и экспоненциальное уменьшение корреляций). Приближение Кенварда—Роджера использовалось для оценки степени знаменателя свободы. Критерии значимости были основаны на методе наименьших квадратов с использованием одностороннего уровня значимости 2,5 % для не меньшей эффективности и двустороннего альфа 0,05 для превосходства (двусторонние 95 % ДИ). Анализы проводили с помощью SAS (версия 9.4).

Для того чтобы лучше понять разницу между АВА и АЛГА, в соответствии с планом статистической обработки результатов проводили категориальные анализы прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT по сравнению с исходными уровнями с использованием предопределенных пороговых значений респондентов [23, 33, 34]. Изменение расстояния относительно исходного в тесте 6MWT также анализировали отдельно с использованием смешанной модели для повторных измерений.

Настоящее исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02782741).

Результаты

За период со 2 ноября 2016 г. по 29 марта 2019 г. 146 пациентов прошли скрининг для участия в исследовании, из них 46 были исключены; 100 участников были рандомизированы на 2 группы: получающих АВА ($n = 51$) или АЛГА ($n = 49$) (рис. 1). Во время периода первичного анализа 5 (5 %) пациентов прекратили прием препарата (все в группе АЛГА), остальные 95 (95 %) пациентов продолжили участие в исследовании.

Исходные демографические данные пациентов были характерны для общей популяции пациентов с БППН и в целом были схожи между группами лечения (табл. 1). Возраст большинства участников был больше 45 лет, хотя средний возраст в группе АВА был несколько ниже. В группе АЛГА было больше этнических латиноамериканцев, проживающих в Латинской Америке, чем в группе АВА; в то же время среди получавших АЛГА было меньше пациентов, проживающих в Европе.

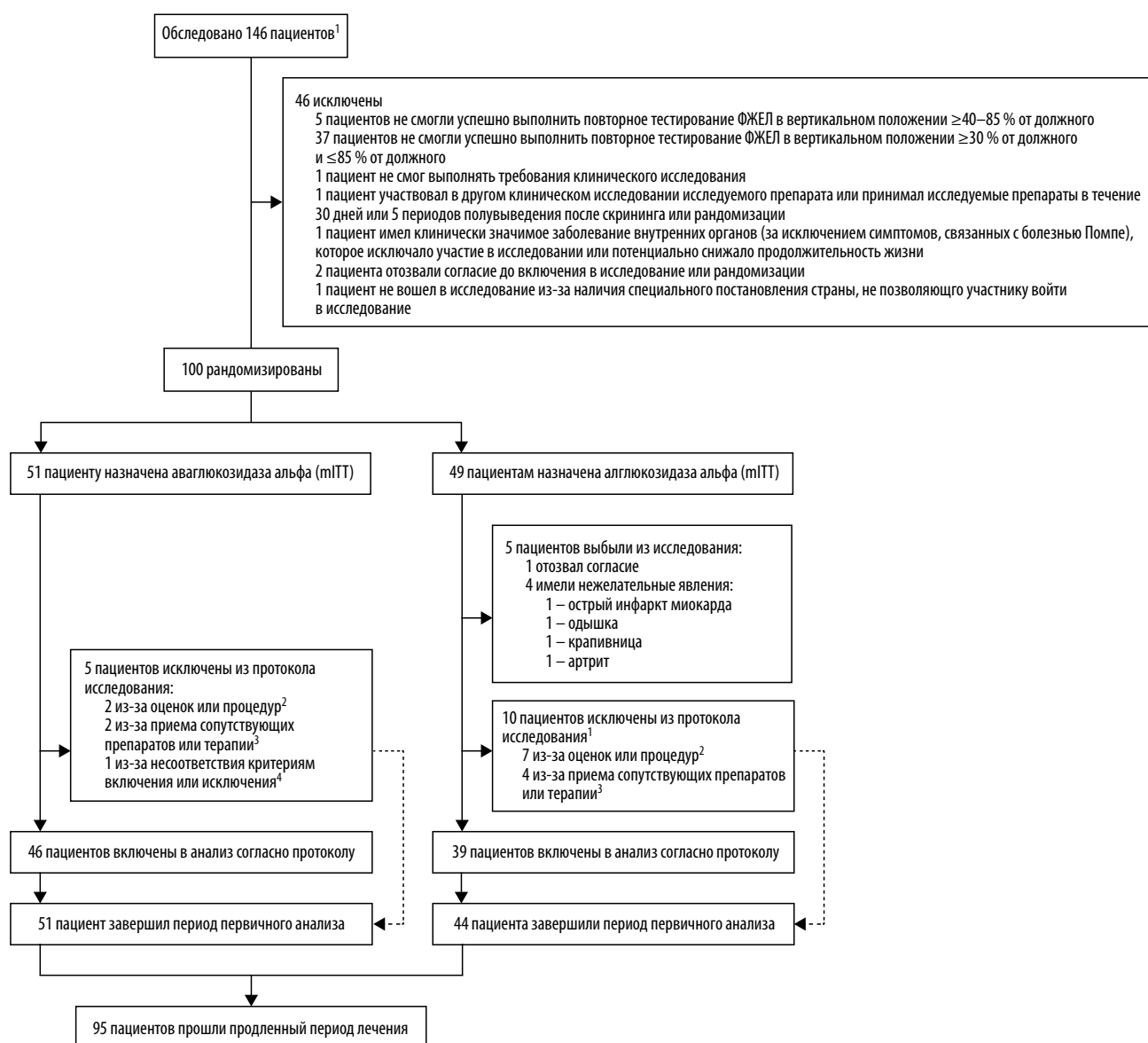


Рис. 1. Профиль исследования. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mITT – модифицированная ITT. ¹Участник популяции mITT может иметь несколько причин, приведших к исключению из анализа по протоколу, и может быть включен в число участников по любой причине. ²Не прошедшие тестирование или оценку на 49-й неделе в течение продленного периода лечения. ³Прием запрещенных препаратов (иммуномодуляторов); один участник группы алглюкозидазы альфа был исключен по этой причине и включен дважды. ⁴Критерий включения не подтвержден на момент рандомизации

Таблица 1. Исходные демографические данные и характеристики модифицированной популяции ГТТ

Показатель	Авалглокидаза альфа (n = 51)	Алглокидаза альфа (n = 49)	Всего (n = 100)
Возраст:			
среднее значение (SD), лет	46,0 (14,5)	50,3 (13,7)	48,1 (14,2)
диапазон, лет	16–78	20–78	16–78
<18 лет, n (%)	1 (2)	0	1 (1)
18–44 лет, n (%)	23 (45)	19 (39)	42 (42)
≥45 лет, n (%)	27 (53)	30 (61)	57 (57)
Пол, n (%):			
мужской	27 (53)	25 (51)	52 (52)
женский	24 (47)	24 (49)	48 (48)
Раса, n (%):			
монголоидная	3 (6)	0	3 (3)
негроидная или афроамериканская	1 (2)	2 (4)	3 (3)
европеоидная	47 (92)	47 (96)	94 (94)
Этническая принадлежность, n (%):			
испанское или латиноамериканское происхождение	3 (6)	12 (24)	15 (15)
не испанское или латиноамериканское происхождение	44 (86)	32 (65)	76 (76)
происхождение неизвестно	4 (8)	5 (10)	9 (9)
Регион, n (%):			
Европа	31 (61)	21 (43)	52 (52)
Северная Америка	14 (28)	20 (41)	34 (34)
Латинская Америка	2 (4)	7 (14)	9 (9)
Азиатско-Тихоокеанский	4 (8)	1 (2)	5 (5)
Возраст дебюта болезни Помпе, лет:			
среднее значение (SD)	32,9 (16,6); n = 50	37,7 (15,7); n = 49	35,3 (16,3); n = 99
диапазон	3,8–66,3	6,1–73,2	3,8–73,2
Период от дебюта до первой инфузии препарата, лет:			
среднее значение (SD)	13,36 (10,98); n = 50	12,65 (10,08); n = 49	13,01 (10,49); n = 99
диапазон	0,88–58,24	0,42–38,20	0,42–58,24
Возраст постановки диагноза, лет:			
среднее значение (SD)	44,7 (14,7)	48,2 (14,6)	46,4 (14,7)
диапазон	10,8–77,7	17,1–76,7	10,8–77,7
Период от диагноза до первой инфузии препарата, лет:			
среднее значение (SD)	1,30 (2,67)	2,21 (4,99)	1,75 (3,99)
диапазон	0,04–12,93	0,03–27,37	0,03–27,37
ФЖЕЛ в вертикальном положении, % от должного:			
среднее значение (SD)	62,5 (14,4)	61,6 (12,4)	62,1 (13,4)
диапазон	32,1–84,8	39,3–84,5	32,1–84,8
Расстояние по 6MWT, м:			
среднее значение (SD)	399,3 (110,9)	378,1 (116,2)	388,9 (113,5)
диапазон	118,0–630,0	138,0–592,0	118,0–630,0
Расстояние по 6MWT, % от должного:			
среднее значение (SD)	57,3 (15,0)	55,3 (16,6)	56,3 (15,8)
диапазон	18,5–85,9	22,6–101,9	18,5–101,9
MIP в вертикальном положении, % от должного*:			
среднее значение (SD)	51,74 (24,85); n = 48	53,71 (23,47); n = 47	–
диапазон	9,0–116,5	17,7–106,5	–
MER в вертикальном положении, % от должного*:			
среднее значение (SD)	59,17 (21,60); n = 48	70,21 (27,32); n = 47	–
диапазон	28,7–117,9	19,7–136,2	–
Ручная динамометрия (оценка нижних конечностей), суммарный балл:			
среднее значение (SD)	1330,45 (625,44); n = 50	1466,16 (604,91); n = 46	1395,48 (616,23); n = 96
диапазон	323,00–3522,00	329,00–3218,00	323,00–3522,00

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель	Авалглокозидаза альфа (n = 51)	Алглокозидаза альфа (n = 49)	Всего (n = 100)
Ручная динамометрия (оценка верхних конечностей), суммарный балл: среднее значение (SD) диапазон	1535,95 (673,60); n = 46 350,50–3869,00	1608,56 (633,95); n = 47 347,00–3102,00	136,88 (62,42); n = 93 347,00–3869,00
QMFT, балл: среднее значение (SD) диапазон	41,29 (10,15); n = 51 41,00 (17,00–63,00)	42,30 (10,58); n = 46 43,50 (19,00–63,00)	41,77 (10,32); n = 97 17,00–63,00
Суммарный показатель физического здоровья по SF-12, балл: среднее значение (SD) диапазон	35,95 (7,82); n = 50 17,75–55,85	36,76 (9,40); n = 48 16,30–57,30	36,35 (8,60); n = 98 16,29–57,34
Суммарный показатель умственного здоровья по SF-12, балл: среднее значение (SD) диапазон	48,31 (10,11); n = 50 24,21–70,82	50,58 (8,69); n = 48 30,39–64,98	49,42 (9,46); n = 98 24,21–70,82
Нех4 в моче, ммоль/моль креатинина: среднее значение (SD) диапазон	12,71 (10,10); n = 51 2,95–47,98	8,74 (5,04); n = 49 2,02–25,27	— —
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	81,30 (56,51); n = 50 24,00–319,00	60,76 (30,28); n = 49 12,00–186,00	— —
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	79,64 (55,58); n = 50 27,00–285,00	57,73 (25,49); n = 49 16,00–141,00	— —
Креатинкиназа, МЕ/л: среднее значение (SD) диапазон	739,9 (577,62); n = 50 158,00–3128,00	566,35 (431,46); n = 48 66,00–2545,00	— —

*Четыре участника (по 2 в каждой группе) с недостоверно высокими значениями MIP и MEP были исключены из всех анализов MIP и MEP.

Примечание. Нормальные значения: Нех4 в моче 0,19–3,36 ммоль/моль креатинина (мужчины и женщины, возраст 13–18 лет), 0,14–1,92 ммоль/моль креатинина (мужчины и женщины, возраст >18 лет); аланинаминотрансфераза 6–34 МЕ/л (женщины, возраст <69 лет), 6–32 МЕ/л (женщины, возраст ≥69 лет), 6–43 МЕ/л (мужчины, возраст 10–68 лет), 6–35 МЕ/л (мужчины, возраст ≥69 лет); аспаратаминотрансфераза 10–40 МЕ/л (мужчины и женщины, возраст 7–17 лет), 9–34 МЕ/л (женщины, возраст ≥18 лет), 11–36 МЕ/л (мужчины, возраст ≥18 лет); креатинкиназа 18–169 МЕ/л (женщины, возраст 16–17 лет), 26–192 МЕ/л (женщины, возраст ≥18 лет), 18–408 МЕ/л (мужчины, возраст 16–17 лет), 39–308 МЕ/л (мужчины, возраст ≥18 лет). Здесь и в табл. 2: mITT – модифицированная ITT; SD – стандартное отклонение; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; MIP – максимальное инспираторное давление; MEP – максимальное экспираторное давление; QMFT – тест быстрой оценки двигательных функций; SF-12 – краткий опросник качества жизни, связанного со здоровьем, состоящий из 12 вопросов; Нех4 – тетрасахарид гексозы.

Исходные показатели ФЖЕЛ и теста 6MWT в целом были сопоставимы в обеих группах лечения.

Самый частый вариант гена GAA (с.-32-13T>G) у пациентов в исследовании был обнаружен по крайней мере в 1 аллеле у 89 участников, из которых 43 (84 %) получали АВА, 46 (94 %) – АЛГА.

В обеих группах исходные уровни креатинкиназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы были повышены относительно нормы, что характерно для пациентов с БППН, которые не получали лечения. Также у всех участников уровень тетрасахарида гексозы

в моче был повышен. Уровень ферментов в группе АВА был выше, чем в группе АЛГА (см. табл. 1).

В течение периода первичного анализа приверженность к лечению была высокой: режим лечения соблюдали 100 % (n = 51) пациентов группы АВА и 92 % (n = 45) пациентов группы АЛГА. Несоблюдением режима приема препарата считался пропуск 2 или больше последовательных инфузий, или пропуск 20 % или больше инфузий всего курса терапии за период 49 нед, или получение меньше 80 % дозы препарата за период первичного анализа.

Лечение АВА привело к улучшению показателя прогнозируемой ФЖЕЛ по методу наименьших квадратов на 2,89 % (стандартная ошибка (СО) 0,88) по сравнению с 0,46 % (СО 0,93) при лечении АЛГА (табл. 2). Улучшение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у получавших лечение АВА уже на 13-й неделе и сохранялось в течение всего периода исследования (рис. 2, а). При лечении АЛГА первоначальное улучшение было меньшей степени, стабильным после 13-й недели наблюдения (см. рис. 2, а). Снижение улучшения наблюдалось на 37-й неделе по сравнению с 25-й неделей (с 3,21 до 2,21 %) при использовании АВА, однако общее улучшение сохранялось до 49-й недели. На 49-й неделе у получавших АВА наблюдалось на 2,43 % большее увеличение прогнозируемой ФЖЕЛ по сравнению с пациентами группы АЛГА (95 % ДИ от -0,13...4,99; рис. 3, а). Нижняя граница 95 % ДИ для определения разницы значительно превышала прогнозируемую 1,1 % (заранее предопределенная граница не меньшей эффективности) и была статистически не меньше предполагаемой ($p = 0,0074$; см. рис. 3). Проверка превосходства привела к значению p , равному 0,063. Поскольку превосходство не было достигнуто, формальные

испытания были прекращены в соответствии с иерархией испытаний, и значения p для вторичных конечных точек представлены на номинальном уровне (без поправки на множественность). Анализ чувствительности в популяции для каждого протокола оказался аналогичным результатам в популяции mITT.

Результаты выполнения предположения о постоянстве показали, что оценки эффективности АЛГА по сравнению с плацебо с помощью прогностической модели составили 2,87 для COMET и 3,02 для LOTS. Разница в эффективности АЛГА, откалиброванной по результатам исследований LOTS и COMET, была небольшой (-0,15) по сравнению с не меньшей эффективностью (1,1 % прогноза). На основании этого предположение о постоянстве было признано верным.

Анализ данных пациентов, у которых наблюдался ответ по прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении, продемонстрировал, что число сообщивших об относительном увеличении показателя по сравнению с исходным уровнем в группе АВА было больше по крайней мере на 15 % на 49-й неделе ($n = 10$ (20 %)), чем в группе АЛГА ($n = 3$ (6 %)), с отношением шансов (ОШ) по данным логистической регрессии 3,47 (95 % ДИ 0,86–13,98).

Таблица 2. Изменения первичных и вторичных показателей эффективности через 49 нед относительно исходного уровня

Показатель	Авалглокозидаза альфа ($n = 51$)	Алглокозидаза альфа ($n = 49$)	Разница среднеквадратичных средних значений между вариантами лечения (95 % доверительный интервал)
ФЖЕЛ в вертикальном положении, % от должного	2,89 (0,88)	0,46 (0,93)	2,43 (-0,13–4,99)
6MWT, м	32,21 (9,93)	2,19 (10,40)	30,01 (1,33–58,69)
6MWT, % от должного	5,02 (1,54)	0,31 (1,62)	4,71 (0,25–9,17)
MIP, % от должного*	8,70 (2,09)	4,29 (2,19)	4,4 (-1,63–10,44)
MER, % от должного*	10,89 (2,84)	8,38 (2,96)	2,51 (-5,7–10,73)
Ручная динамометрия (оценка нижних конечностей), балл	260,69 (46,07)	153,72 (48,54)	106,97 (-26,56–240,5)
Ручная динамометрия (оценка верхних конечностей), балл	173,54 (38,04)	109,67 (38,98)	63,87 (-44,76–172,51)
QMFT, общий балл	3,98 (0,63)	1,89 (0,69)	2,08 (0,22–3,95)
Суммарный показатель физического здоровья по SF-12, балл	2,37 (0,99)	1,60 (1,07)	0,77 (-2,13–3,67)
Суммарный показатель умственного здоровья по SF-12, балл	2,88 (1,22)	0,76 (1,32)	2,12 (-1,46–5,69)

*Четыре участника (по 2 в каждой группе) с недостоверно высокими значениями MIP и MER были исключены из всех анализов MIP и MER.

Примечание. Данные представляют собой среднее квадратичное значение (стандартная ошибка), если не указано другое. Все анализы эффективности проводились на модифицированной популяции ITT.

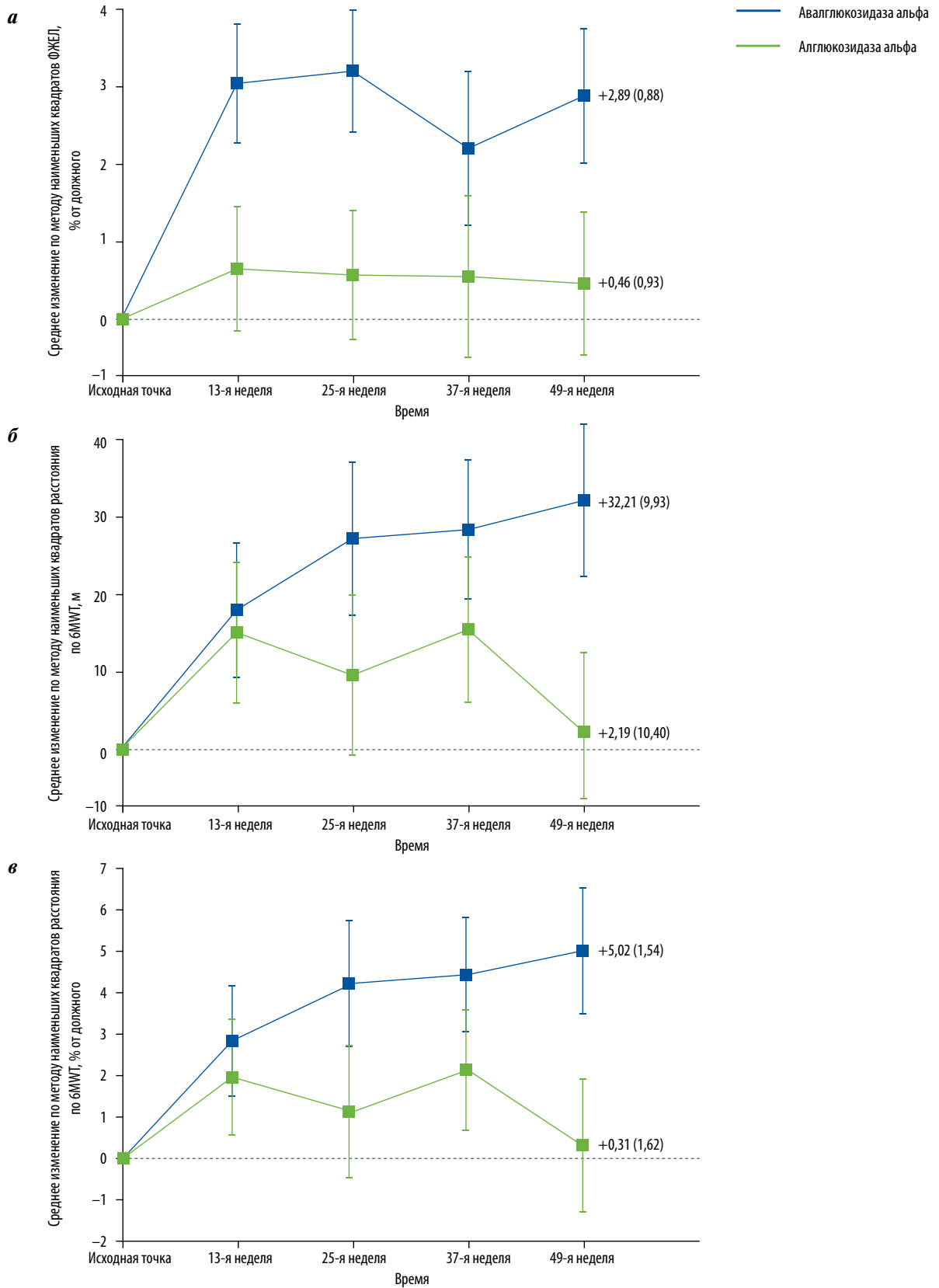


Рис. 2. Изменения первичных и основных вторичных показателей через 49 нед от исходного уровня для каждой группы лечения: а — изменение ФЖЕЛ (в процентах от должного) в вертикальном положении с течением времени (первичный показатель); б — изменение расстояния по 6МВТ (м) с течением времени; в — изменение расстояния по 6МВТ (в процентах от должного) с течением времени. Точки данных обозначают среднее значение по методу наименьших квадратов; вертикальные отрезки — стандартную ошибку. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; 6МВТ — тест 6-минутной ходьбы

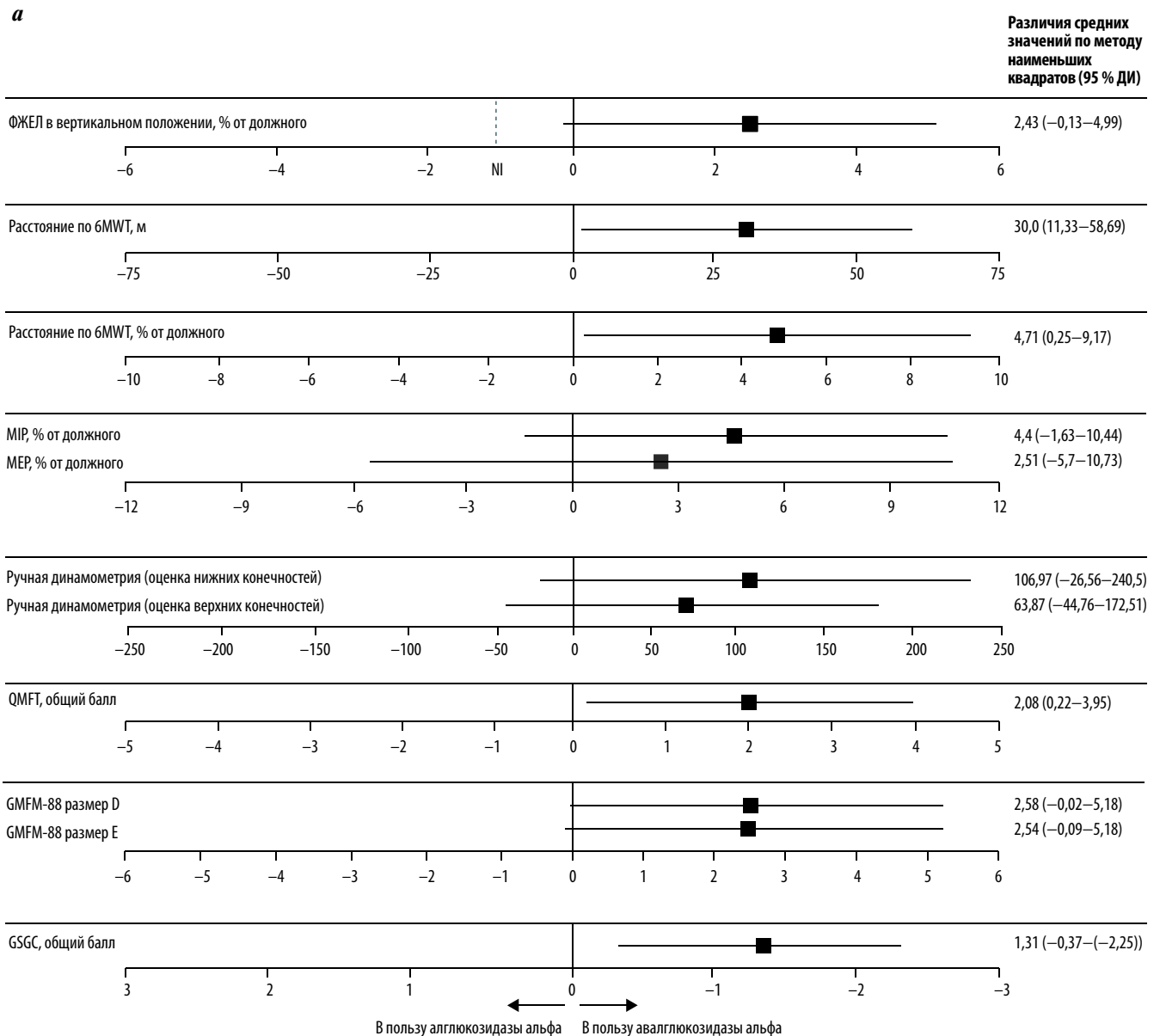


Рис. 3. Различия между группами лечения, оцениваемые от исходного уровня до 49-й недели: а – различия средних значений по методу наименьших квадратов (95 % ДИ) для заранее определенных оценок эффективности, измерения функции дыхательных мышц, функциональной выносливости, мышечной силы и двигательной функции; б – различия средних значений по методу наименьших квадратов (95 % ДИ) для заранее определенных оценок измерения качества жизни, связанного со здоровьем. ДИ – доверительный интервал; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; EQ-5D-5L – Европейский опросник качества жизни с 5 уровнями оценок; EQ-5D-VAS – EQ-5D визуальная аналоговая шкала; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; GMFM-88 – шкала оценки общей двигательной функции-88; GSGC – оценка моторных функций по суммарной шкале «походка, лестница, приемы Говерса, стул»; MEP – максимальное экспираторное давление; MIP – максимальное инспираторное давление; PDIS – шкала влияния болезни Помпе; PDSS – шкала симптомов болезни Помпе; PGIC – общее впечатление пациента от перемен; QMFT – тест быстрой оценки двигательных функций; R-Pact – шкала оценки активности, характерной для болезни Помпе (модель Rasch); SF-12 – краткий опросник качества жизни, связанного со здоровьем, состоящий из 12 вопросов. ¹Шкала оценки состояния здоровья с использованием тарифов Великобритании по типам лечения (метод перекрестного анализа). ²Показатели одышки включали оценку дыхания, в том числе в положении лежа; общая оценка утомляемости – усталость, утомляемость, общую мышечную слабость, мышечную слабость в нижней и верхней частях тела; оценка слабости верхних конечностей – мышечную слабость в руках и кистях; оценка боли – мышечную боль и боль другого характера; оценка утомляемости и боли – оценку общей утомляемости, оценку слабости в верхних конечностях и оценку боли. ³Оценка настроения включала наличие тревоги, беспокойства и депрессии; оценка трудностей при выполнении активных движений – анализ трудностей при ходьбе, подъеме по лестнице, вставании со стула, наклоне и приседании

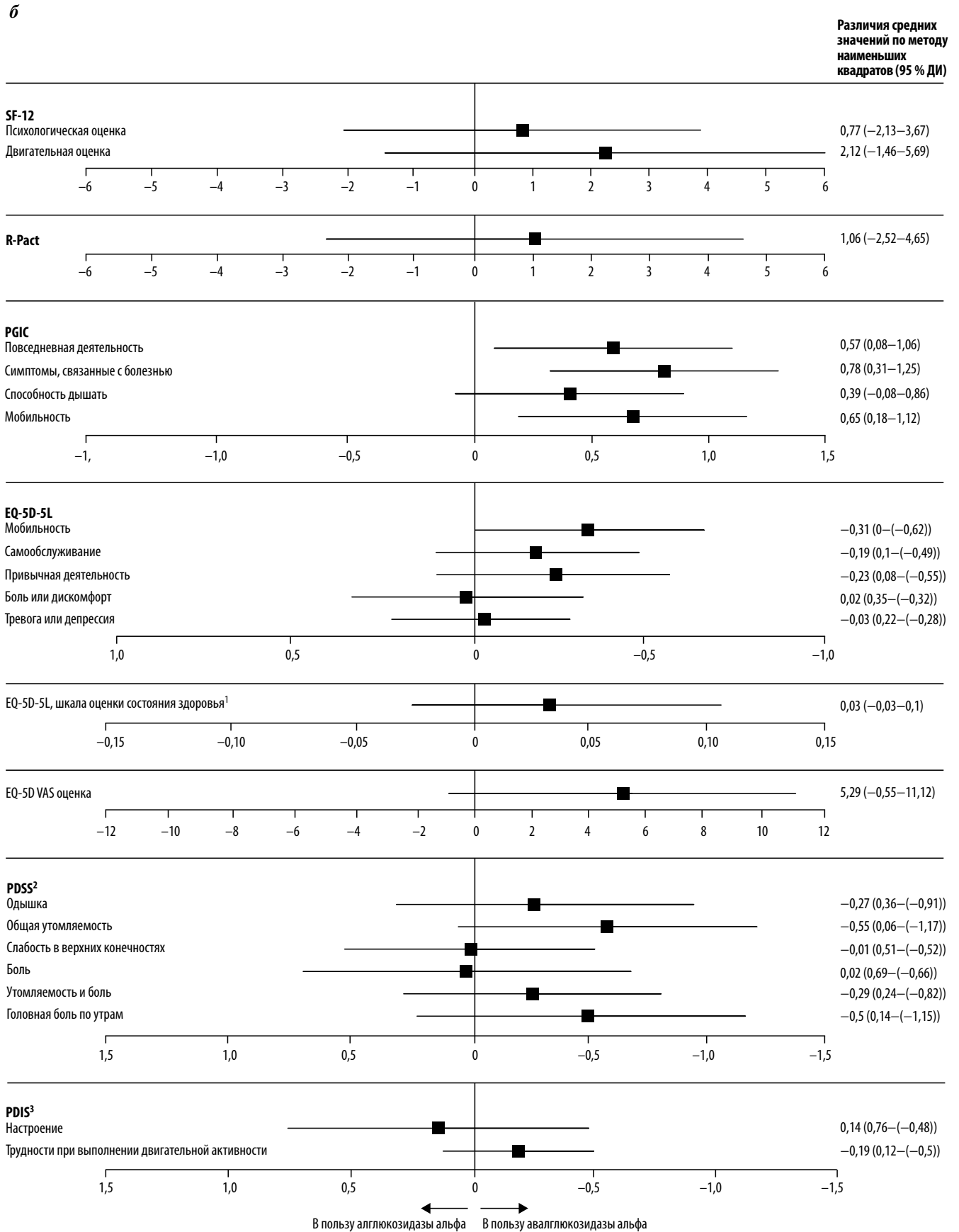


Рис. 3. Окончание

На 49-й неделе у пациентов группы АВА отмечалось большее увеличение расстояния по тесту 6MWT по сравнению с пациентами, получавшими АЛГА: среднее значение по методу наименьших квадратов 32,21 м (СО 9,93) против 2,19 м (СО 10,40); разница 30,01 м (95 % ДИ 1,33–58,69) ($p = 0,040$), статистически значимая на номинальном уровне 5 % (см. табл. 2; рис. 3, а). Прогрессивное увеличение расстояния по тесту 6MWT (как в метрах, так и в прогнозируемых процентах) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось на протяжении 49-недельного двойного слепого периода лечения при использовании АВА. Улучшения не были столь последовательными или значительными при лечении АЛГА (см. рис. 2, б, в; табл. 2).

Анализ данных теста 6MWT показал, что в группе АВА на 49-й неделе большее число участников сообщили об увеличении расстояния по тесту 6MWT по крайней мере на 54 м по сравнению с исходным значением ($n = 12$ (24 %)), чем в группе АЛГА ($n = 6$ (12 %)), с ОШ по данным логистической регрессии 2,09 (95 % ДИ 0,70–6,25). Результаты предварительно уточненных анализов ожидаемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT в группах лечения были аналогичны таковым в основном анализе в популяции mITT.

Более значительные численные улучшения средних изменений от исходного уровня на 49-й неделе (хотя

95 % ДИ пересекался с 0) отмечены при использовании АВА по сравнению с АЛГА в предварительно определенных вторичных конечных точках силы дыхательной мускулатуры (прогнозируемые MIP и MEP), силы мышц нижних конечностей (тест ННД), двигательной функции (тест быстрой оценки двигательной функции, QMFT) и по тестам качества жизни, связанного со здоровьем (тесты SF-12 PCS и SF-12 MCS) (см. табл. 2; рис. 3).

Снижение относительно исходного уровня наблюдалось с течением времени для всех оцениваемых биомаркеров и ключевых лабораторных параметров. Более существенное снижение отмечалось при применении АВА по сравнению с АЛГА, некоторые значения приближались к норме на 49-й неделе.

Нежелательные явления, потенциально связанные с терапией, зарегистрированы у 23 (45 %) из 51 участника группы АВА и у 24 (49 %) из 49 пациентов группы АЛГА. Самые частые связанные с лечением нежелательные явления при применении АВА – назофарингит и боль в спине – отмечены у 12 (24 %) пациентов, головная боль – у 11 (22 %); при использовании АЛГА головная боль зарегистрирована у 16 (33 %) пациентов, назофарингит – у 12 (25 %).

Серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения, отмечены у 8 (16 %) участников группы АВА и у 12 (25 %) пациентов группы АЛГА (табл. 3).

Таблица 3. Данные о безопасности и иммуногенности за период первичного анализа, n (%)

Показатель	Авалглокозидаза альфа (n = 51)	Алглокозидаза альфа (n = 49)
НЯ:	44 (86)	45 (92)
НЯ, потенциально связанные с лечением	23 (45)	24 (49)
Серьезные НЯ:	8 (16)	12 (25)
серьезные НЯ, потенциально связанные с лечением	1 (2)	3 (6)
Тяжелые НЯ	6 (12)	7 (14)
НЯ, ставшие причиной выхода из исследования	0	4 (8)
НЯ, ставшие причиной смерти	0	1 (2)
НЯ особого интереса	13 (26)	18 (37)
Реакции, связанные с инфузией (обозначены в проколе) ¹	13 (26)	16 (33)
Уровень антител к препарату:		
постоянно отрицательный	2 (4)	2 (4)
постоянно положительный при отрицательном исходном уровне	47 (92)	44 (92)
положительный в начале исследования	2 (4)	2 (4)
Антитела к препарату, появившиеся в ходе лечения ² :	49 (96)	46 (96)
антитела к препарату, индуцированные лечением ³	47 (96)	44 (96)
транзиторные антитела к препарату	1 (2)	1 (2)
сохраняющиеся антитела к препарату	43 (88)	39 (85)
высокий уровень	10 (20)	16 (35)
промежуточный уровень	20 (41)	19 (41)
низкий уровень	13 (27)	4 (9)
толеризированные антитела к препарату	3 (6)	4 (9)
увеличение уровня антител к препарату на фоне лечения ⁴	2 (100)	2 (100)

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель	Авалглюкозидаза альфа (n = 51)	Алглюкозидаза альфа (n = 49)
Максимальный титр антител к препарату ^{5, 6, 7} : 100–800 1600–6400 ≥12 800	17 (33) 20 (39) 10 (20)	8 (17) 20 (42) 16 (33)
Титр антител к препарату при последнем исследовании ^{5, 7, 8} : 100–800 1600–6400 ≥12 800	26 (55) 11 (23) 10 (21)	13 (30) 17 (39) 14 (32)
Тип реакции нейтрализующих антител, основанный на анализе ингибирования ферментативной активности: всегда отрицательный положительный на исходном уровне положительный после исходного уровня	49 (96) 0 2 (4)	44 (92) 0 4 (8)
Тип реакции нейтрализующих антител, основанный на клеточном анализе ингибирования поглощения фермента: всегда отрицательный положительный на исходном уровне положительный после исходного уровня	38 (75) 1 (2) 12 (24)	28 (58) 1 (2) 19 (40)

¹Определяется как НЯ, развившееся во время инфузии или за период наблюдения после инфузии, связанное или возможно связанное с проводимым лечением.

² $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, уровень которых повысился на фоне лечения} + \text{число участников с положительными антителами, индуцированными лечением}) / (\text{число оцениваемых участников})$.

³ $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, индуцированными лечением}) / (\text{число оцениваемых участников с отрицательными антителами на исходном уровне})$.

⁴ $100 \times (\text{число участников с положительными антителами, уровень которых повысился в результате лечения}) / (\text{число оцениваемых участников с положительными антителами на исходном уровне})$.

⁵Для участников, у которых оценивался уровень антител к препарату авалглюкозидазы альфа (n = 47), алглюкозидазы альфа (n = 44).

⁶Пиковые титры: 100–51 200 для авалглюкозидазы альфа и 100–409 600 для алглюкозидазы альфа.

⁷Два участника группы авалглюкозидазы альфа имели пиковый и последний титры, равные 51 200. У 1 участника группы алглюкозидазы альфа пиковый титр составил 409 600, последний титр – 204 800.

⁸Диапазон последних титров составлял 100–51 200 для авалглюкозидазы альфа и 100–204 800 для алглюкозидазы альфа.

Примечание. Числа, отражающие нежелательные явления (НЯ), представляют собой число участников, у которых наблюдалось хотя бы одно НЯ в каждой категории. Все антитела к препарату представляют собой либо анти-авалглюкозидазные альфа-антитела, либо анти-алглюкозидазные альфа-антитела. Оценка наличия антител к препарату проводилась ежемесячно в течение исследования. Иммуногенность оценивалась на основе определения антител к препарату с использованием прямого иммуноферментного анализа (ИФА) и нейтрализующих антител с применением анализа ингибирования ферментативной активности и клеточного анализа ингибирования поглощения фермента. В ИФА с анти-авалглюкозидазой альфа использовался реагент для определения антител к человеческим иммуноглобулинам (Ig) классов G и M, в ИФА с анти-алглюкозидазой альфа – реагент для обнаружения антител к человеческому IgG.

Один (2 %) пациент группы АЛГА умер от острого инфаркта миокарда, не связанного с лечением. Пять (10 %) пациентов выбыли из исследования (все из группы АЛГА), из них 4 (8 %) имели нежелательные явления (в том числе 2 случая реакций, связанных с инфузией). Ни один пациент группы АВА не выбыл из исследования. Одышка (n = 1) была единственным серьезным нежелательным явлением, связанным с лечением АВА. Имелось сообщение о 6 серьезных нежелательных явлениях (головокружение, нарушение зрения, артериальная гипотензия, одышка, холодный пот и озноб) у

3 (6 %) пациентов, получавших АЛГА. Реакции гиперчувствительности, связанные с лечением, развились у 12 (24 %) участников группы АВА и у 15 (31 %) участников, получавших АЛГА. Анафилаксия зафиксирована у 1 (2 %) пациента группы АЛГА и ни в одном случае в группе АВА. Ни у кого из получавших терапию АВА или АЛГА не зарегистрировано иммуноопосредованных реакций.

Представляющие особый интерес нежелательные явления были заранее внесены в протокол и включали беременность, симптоматическую передозировку, по-

вышение уровней аминотрансфераз, билирубина и креатинина, реакции, связанные с инфузией. В группе АВА у 13 (26 %) пациентов наблюдались реакции, ассоциированные с инфузией, и у 1 (2 %) — повышение уровня аланинаминотрансферазы; в группе АЛГА у 16 (33 %) пациентов отмечены инфузионные реакции, имелись 2 (4 %) беременности и 3 (6 %) случая повышения уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или печеночных ферментов. Большинство инфузионных реакций были легкими или умеренными. Перечисленные в протоколе связанные с инфузией тяжелые реакции констатированы у 2 (4 %) участников группы АЛГА и ни в одном случае в группе АВА. Нежелательные явления, представляющие особый интерес (у 2 или более участников): в группе АВА — зуд ($n = 4$ (8 %)), крапивница ($n = 3$ (6 %)), сыпь ($n = 2$ (4 %)), головная боль ($n = 2$ (4 %)) и диарея ($n = 2$ (4 %)); в группе АЛГА — тошнота ($n = 4$ (8 %)), зуд ($n = 4$ (8 %)), повышение уровня аланинаминотрансферазы ($n = 3$ (6 %)), приливы ($n = 3$ (6 %)), озноб ($n = 2$ (4 %)), головокружение ($n = 2$ (4 %)), одышка ($n = 2$ (4 %)), эритема ($n = 2$ (4 %)), ощущение жара ($n = 2$ (4 %)) и сыпь ($n = 2$ (4 %)).

Результаты иммуногенности при первичном анализе суммированы в табл. 3. Образование антилекарственных антител было одинаковым в обеих группах лечения. По 2 участника в каждой группе имели антилекарственные антитела исходно; вызванные лечением антилекарственные антитела (т. е. антитела, выработавшиеся в ходе исследования у больных, которые были отрицательными на исходном уровне) зарегистрированы у 96 % участников в каждой группе (см. табл. 3). Отдельные пациенты имели пик титров антител $\geq 12\ 800$: в группе АВА — 10 (20 %) и в группе АЛГА — 16 (33 %) (см. табл. 3). Доля участников с устойчивым повышением титра антител была выше в группе АВА (10 (24 %)) по сравнению с получавшими АЛГА (16 (35 %)). Среди участников со стойким присутствием антилекарственных антител высокие пиковые уровни титра оставались высокими, тогда как средние и низкие титры снижались, и пациенты становились толерантными. У 3 (6 %) участников группы АВА наблюдалась толерантность по сравнению с 4 (9 %) в группе АЛГА (см. табл. 3). Нейтрализующие реакции антител, приводящие к снижению активности фермента или снижению его поглощения, были больше характерны для АЛГА, чем для АВА (см. табл. 3).

Обсуждение

Результаты исследования COMET показывают клинически значимые улучшения при применении АВА по сравнению с АЛГА у пациентов с БППН. Основная цель, т. е. положительный эффект на дыхательную функцию (оцениваемую по прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении), была достигнута со значительным превышением прогнозируемой границы,

установленной заранее. Тест на превосходство не достиг заранее заданного уровня статистической значимости 5 %, поэтому вторичные цели оценки эффективности не могут быть формально анализированы с использованием последовательной стратегии тестирования. Однако более значительные улучшения наблюдались при применении АВА по сравнению с АЛГА в показателях функциональной выносливости (по тесту 6MWT), силе дыхательных мышц и мышц конечностей, а также по качеству жизни, связанному со здоровьем. Результаты получены для 100 пациентов с БППН, зарегистрированных в 55 центрах в 20 странах, что представляет собой большую популяцию пациентов с редким заболеванием.

Чтобы учесть вариабельность состояния пациента в популяции и контролировать любые ложноположительные результаты обследований, отражающие надежное тестирование в этом исследовании, использован консервативный статистический подход. Выбранная основная цель (ФЖЕЛ в вертикальном положении) положительно связана с другими результатами исходов при БППН, включая выносливость (например, расстояние по тесту 6MWT), силу скелетных мышц и результаты, сообщаемые пациентами, и соответствие увеличения ФЖЕЛ с улучшениями в других функциональных системах [15]. Прогнозируемая ФЖЕЛ в вертикальном положении также является надежным показателем дыхательной функции и часто трудно поддается улучшению у пациентов с БППН.

Оценка ФЖЕЛ в вертикальном положении клинически имеет смысл по нескольким причинам. Респираторная заболеваемость, включая дыхательную недостаточность и потребность в искусственной вентиляции легких, и смертность от нее связаны с выраженностью слабости дыхательных мышц, которая обнаруживается при оценке ФЖЕЛ в вертикальном положении [2, 16, 35]. Минимальная клиническая разница 2–6 % была установлена для рестриктивных респираторных заболеваний и использована в исследованиях пациентов с БППН [30]. Разница в 2,43 % при анализе прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении показана у получавших АВА и АЛГА, и это значение находится в ранее определенном диапазоне и является клинически значимым для пациентов с БППН. Более того, иницирование респираторной поддержки приводит к снижению физических возможностей с неблагоприятным воздействием на качество жизни [2]. Учитывая прогрессирующее течение БППН, увеличение силы дыхательных мышц (МIP или МВП) и ФЖЕЛ будет задерживать развитие дыхательной недостаточности и потенциально снижать зависимость от механической респираторной поддержки. Наконец, наблюдаемая корреляция увеличения ФЖЕЛ с несколькими доменами, включая выносливость, силу мышц, качество жизни и биомаркеры (например, тетрасахарид гексозы в моче, продукт распада гликогена), еще больше уси-

ливают клиническую значимость наблюдаемого увеличения ФЖЕЛ в вертикальном положении у пациентов, получавших АВА.

Болезнь Помпе с поздним началом — мультисистемное заболевание со значительными различиями в проявлениях и прогрессировании болезни не только между пациентами, но и внутри фенотипов. Из-за большой вариабельности проявлений и того, какие страдания испытывают пациенты, результаты любых исследований важны и обеспечивают клиническое понимание ответа и исхода на лечения [1–6]. Большие улучшения наблюдались при оценке изменения расстояния в тесте 6MWT у получавших АВА по сравнению с АЛГА. Анализ на основе заранее определенных значимых порогов ФЖЕЛ в вертикальном положении [33, 36] и 6MWT [23] также показал большую пользу для дыхательной и опорно-двигательной систем у получавших АВА по сравнению с АЛГА. Несмотря на то что различия в улучшениях в первичном и вторичном исходах могут показаться незначительными в абсолютном выражении, при прогрессирующем заболевании эти различия могут быть значимыми, потому что они более эффективно компенсируют естественное течение болезни при назначении АВА, чем при АЛГА, что и было продемонстрировано в течение 49-недельного периода в данном исследовании. Предварительные долгосрочные данные показывают, что этот эффект, вероятно, приведет к более длительному периоду стабилизации и потенциально пролонгированному предотвращению дыхательных и двигательных нарушений при терапии АВА [14]. Наблюдение за участниками будет продолжено в рамках открытого расширенного лечения в исследовании COMET для подтверждения долгосрочной эффективности АВА.

Доказательства эффективности АВА по сравнению с АЛГА продемонстрированы по таким показателям, как улучшение функции дыхания, силы скелетных мышц и двигательных возможностей, а также качество жизни, связанное со здоровьем. Важно отметить, что в данном двойном слепом исследовании, по сообщениям пациентов, результаты также предоставили доказательства потенциальной пользы АВА по сравнению с АЛГА. Таким образом, продемонстрирован кумулятивный ответ на лечение АВА по клинически значимым улучшениям показателей дыхательной и опорно-двигательной систем, а также по качеству жизни, связанному со здоровьем. При оценке данных необходимо учитывать трудности в стандартизации полученных результатов на всех исследовательских площадках с учетом региональной практики и исследовательского опыта. Например, наблюдаются различия в проведении и оценке МПР и МЕР отдельными практикующими врачами и региональными практиками, варьируют показатели нормативных значений в разных

исследованиях [36]. Это определяет вариабельность значений МПР и МЕР при оценке исходного состояния пациента в данном исследовании.

Терапия АВА была связана с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с АЛГА, о чем свидетельствует более низкая частота нежелательных явлений, связанных с лечением, серьезных нежелательных явлений и реакций, ассоциированных с инфузией, при использовании АВА.

Результаты по иммуногенности соответствуют выводам, связанным с нежелательными явлениями, возникшими во время лечения, и серьезными нежелательными явлениями. В группе АЛГА 5 участников вышли из исследования, в то время как все получавшие АВА завершили период первичного анализа. Кроме этого, данные анализов антилекарственных антител показывают, что АВА не является более иммуногенным препаратом, чем АЛГА. Важно отметить, что никаких новых нежелательных явлений, связанных с использованием АВА, не выявлено в ходе данного исследования.

Прямое сравнение этих результатов с данными исследования LOTS17 ограничено множеством различий. Во-первых, в исследовании COMET отсутствовала группа плацебо, что исключает возможность сравнения с пациентами, не получавшими лечения, что было целью исследования LOTS. Во-вторых, пациенты в обоих исследованиях, оказавшиеся в группе получавших АЛГА, отличались по исходным характеристикам. Исходные средние значения прогнозируемой ФЖЕЛ в вертикальном положении и расстояния по тесту 6MWT были больше в исследовании COMET, чем в LOTS. У пациентов в исследовании COMET были больше средний возраст дебюта симптомов, больше средняя продолжительность болезни и короче среднее время от постановки диагноза до начала лечения по сравнению с участниками исследования LOTS. В-третьих, исследование COMET охватывало широкую географическую популяцию из 55 центров в 20 странах по сравнению с LOTS, в котором участвовали пациенты из 7 центров во Франции, Нидерландах и США. Хотя число участников с наиболее распространенными вариантами гена *GAA* по крайней мере с одним вариантом IVS1 было одинаково в обоих исследованиях, COMET включало больше участников латиноамериканского и азиатского происхождения из Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона, чем в исследовании LOTS. Продолжительность периода первичного анализа также различалась между исследованиями: 49 нед в COMET против 78 нед в LOTS. Наконец, за 10 лет, которые отделяют исследования друг от друга, существенно изменились стандарты медицинской помощи пациентам с БППН, включая физиотерапию, респираторную и нутритивную поддержку.

Заключение

На основании коллективного клинического опыта исследователи считают, что наблюдаемые в исследовании СОМЕТ улучшения дыхательной функции, функциональной выносливости, силы мышц и двигательных возможностей, качества жизни, связанного со здоровьем, и специфических для болезни биомаркеров при использовании АВА по сравнению с АЛГА являются клинически значимыми. Несмотря на то что проверка на превосходство АВА не достигла статистической значимости, улучшения были отмечены по другим параметрам при использовании АВА по сравнению с АЛГА. Маловероятно, что даже какой-то один результат может быть случайным доказательством эффективности АВА. Поэтому эти улучшения имеют значение

для пациентов. Кроме этого, профиль безопасности и переносимости АВА оказался более благоприятным, чем у АЛГА. Эти данные представляют клинические доказательства существенного улучшения при приеме АВА по сравнению с АЛГА у пациентов с БППН по оценке функции дыхания, движения и функциональной выносливости, а также по высокой безопасности и повышению качества жизни, связанного со здоровьем.

В исследовании СОМЕТ принимают участие пациенты с БППН из России. Для исследователей и врачей России регистрация нового варианта лечения болезни Помпе позволит улучшить клинические исходы и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gungor D., Reuser A.J. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet A* 2013;161A(2):399–400. DOI: 10.1002/ajmg.a.35662
- Hagemans M.L., Winkel L.P., Van Doorn P.A. et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005;128(Pt 3):671–7. DOI: 10.1093/brain/awh384
- Kishnani P.S., Beckemeyer A.A., Mendelsohn N.J. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C* 2012;160C(1):1–7. DOI: 10.1002/ajmg.c.31324
- Reuser A.J.J., Hirschhorn R., Kroos M.A. Pompe disease: glycogen storage disease type II, acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Eds.: A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler et al. New York: The McGraw-Hill Companies, 2018.
- Van der Ploeg A.T., Reuser A.J. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372(9646):1342–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61555-X
- Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): An update on clinical aspects. *Ann Translat Med* 2019;7(13):284. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24
- Lumizyme (alglucosidase alfa) for injection, for intravenous use. Prescribing Information. Cambridge: Genzyme Corporation, 2014.
- Myozyme (alglucosidase alfa). Injectable for intravenous infusion. Prescribing Information. Cambridge: Genzyme Corporation, 2014.
- Braulke T., Bonifacino J.S. Sorting of lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793:605–14. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.016
- Wisselaar H.A., Kroos M.A., Hermans M.M. et al. Structural and functional changes of lysosomal acid α -glucosidase during intracellular transport and maturation. *J Biol Chem* 1993;268(3):2223–31.
- Zhou Q., Avila L.Z., Konowicz P.A. et al. Glycan structure determinants for cation-independent mannose 6-phosphate receptor binding and cellular uptake of a recombinant protein. *Bioconj Chem* 2013;24(12):2025–35. DOI: 10.1021/bc400365a
- Zhu Y., Jiang J.L., Gumlaw N.K. et al. Glycoengineered acid α -glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther* 2009;17(6):954–63. DOI: 10.1038/mt.2009.37
- Pena L.D.M., Barohn R.J., Byrne B.J. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naive and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase I, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromusc Dis* 2019;29(3):167–86. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.004
- Dimachkie M., Barohn R.J., Byrne B. et al. NEO1 and NEO-EXT studies: Long-term safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing for 5.5 years in late-onset Pompe disease patients. *Mol Genet Metab* 2020;129:S49.
- Berger K.I., Kanters S., Jansen J.P. et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: An individual patient-level data meta-analysis. *J Neurol* 2019;266:2312–21. DOI: 10.1007/s00415-019-09401-1
- Schoer B., Stewart A., Kanters S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264(4):621–30. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8
- Van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1396–406. DOI: 10.1056/NEJMoa0909859
- Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: A review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252(8):875–84. DOI: 10.1007/s00415-005-0922-9
- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
- Van der Ploeg A.T., Barohn R., Carlson L. et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):456–61. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.09.015
- Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(8):481–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018
- Stockton D.W., Kishnani P., van der Ploeg A. et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: Longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* 2020;267(10):3038–53. DOI: 10.1007/s00415-020-09936-8
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrcm.166.1.at1102
- Geiger R., Strasak A., Tremel B. et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150(4):395–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052

25. Gibbons W.J., Fruchter N., Sloan S., Levy R.D. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulmon Rehabil* 2001;21(2):87–93. DOI: 10.1097/00008483-200103000-00005
26. Van Capelle C.I., van der Beek N.A., de Vries J.M. et al. The quick motor function test: A new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):317–23. DOI: 10.1007/s10545-011-9388-3
27. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012;45(6):831–4. DOI: 10.1002/mus.23340
28. Van der Beek N.A., Hagemans M.L., van der Ploeg A.T. et al. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromusc Dis* 2013;23(3):256–64. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.024
29. Perrot S., Lantéri-Minet M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *Eur J Pain* 2019;23(6):1117–28. DOI: 10.1002/ejp.1378
30. Lachmann R., Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: Can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:160. DOI: 10.1186/1750-1172-8-160
31. Van der Ploeg A., Carlier P.G., Carlier R.Y. et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with α -glucosidase alfa: The EMBASSY study. *Mol Genet Metab* 2016;119(1–2):115–23. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.01
32. Nie L., Soon G. A covariate-adjustment regression model approach to noninferiority margin definition. *Stat Med* 2010;29(10):1107–13. DOI: 10.1002/sim.3871
33. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–18. DOI: 10.1164/ajrccm/144.5.1202
34. Redelmeier D.A., Bayoumi A.M., Goldstein R.S., Guyatt G.H. Interpreting small differences in functional status: The Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1278–82. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105067
35. Johnson E.M., Roberts M., Mozaffar T. et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromusc Disord* 2016;26(2):136–45. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.11.009
36. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518

Благодарность. Авторы выражают признательность исследователям и членам групп в местах проведения испытания. Авторы выражают признательность за поддержку в написании и публикации статьи Марианне Б. Зайдель (компания Sanofi Genzyme). Авторы благодарят Комитет по мониторингу данных за помощь и советы во время проведения испытания COMET.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в интерпретацию данных, а также в составление и критическую доработку рукописи, имели полный доступ к исходным данным и несут окончательную ответственность за решение представить рукопись к публикации.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Sanofi Genzyme.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен соответствующими комитетами по этике или институтскими наблюдательными советами в соответствии с Хельсинкской декларацией и Международным советом по гармонизации руководящих принципов надлежащей клинической практики. Письменное информированное согласие было получено от пациентов или их законных представителей перед любой процедурой, связанной с исследованием.

Адрес для переписки: Jordi Diaz-Manera, Исследовательский центр мышечной дистрофии им. Джона Уолтона, Университет Ньюкасла (Великобритания); e-mail: jordi.diaz-manera@newcastle.ac.uk



Динамика течения мышечной дистрофии Дюшенна на фоне приема аталурена и сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии

В.М. Суслов, Л.Н. Либерман, Д.И. Руденко, Г.А. Суслова

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Василий Михайлович Суслов vms.92@mail.ru

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна – наследственное, сцепленное с X-хромосомой, прогрессирующее инвалидизирующее заболевание. Одним из возможных патогенетических методов лечения данного заболевания является препарат аталурен, действующий на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяющий считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и, как следствие, – синтезировать белок дистрофин.

Цель исследования – оценить динамику течения мышечной дистрофии Дюшенна у пациентов, получающих надлежащую медикаментозную и немедикаментозную терапию, и пациентов, получающих патогенетическую терапию препаратом аталурен.

Материалы и методы. Нами было обследовано 38 пациентов с генетически подтвержденной мышечной дистрофией. Из них 11 пациентов с генетически подтвержденной нонсенс-мутацией, получающих патогенетическую терапию аталуреном, и 27 пациентов с другими мутациями в гене дистрофина в группе сравнения. Всем больным на исходном уровне при динамическом наблюдении проводились 6-минутный тест ходьбы и тесты на время для оценки побочных эффектов при приеме аталурена.

Результаты. При динамическом наблюдении за 12 мес была выявлена статистически достоверная положительная динамика при оценке дистанции в рамках 6-минутного теста ходьбы ($p \leq 0,01$) и тестов на подъем с пола ($p \leq 0,05$) и бег на дистанцию 10 м ($p \leq 0,05$) в группах пациентов, принимавших аталурен и получавших стандартную медикаментозную терапию с первичным началом курса регулярных физических упражнений. Группа контроля характеризовалась отрицательной динамикой в показателях тестов на скорость.

Выводы. Таким образом, при приеме аталурена в стандартной рекомендуемой дозе у пациентов с нонсенс-мутацией отмечались снижение скорости прогрессирования заболевания и улучшение показателей скорости и выносливости. Первичное назначение регулярных аэробных упражнений без отягощения на ранних амбулаторных стадиях мышечной дистрофии Дюшенна также характеризовалось улучшением двигательных навыков.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, патогенетическая терапия, аталурен, динамика, лечение

Для цитирования: Суслов В.М., Либерман Л.Н., Руденко Д.И., Суслова Г.А. Динамика течения мышечной дистрофии Дюшенна на фоне приема аталурена и сопутствующей медикаментозной и немедикаментозной терапии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):49–55. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-49-55>

Dynamics of the course of Duchenne muscular dystrophy in patients taking ataluren and concomitant drug and non-drug therapy

V.M. Suslov, L.N. Liberman, D.I. Rudenko, G.A. Suslova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Vasily Mikhaylovich Suslov vms.92@mail.ru

Background. Duchenne muscular dystrophy is a hereditary, X-linked, progressive, disabling disease. One of the possible pathogenetic methods for treating this disease is the drug ataluren, which acts at the stage of protein translation in the ribosome and makes it possible to read information from mRNA, despite the presence of a premature stop codon in it, and, as a result, synthesize the dystrophin protein.

Aim. To evaluate the dynamics of the course of Duchenne muscular dystrophy in patients receiving appropriate drug and non-drug therapy and patients receiving pathogenetic therapy with ataluren.

Materials and methods. We examined 38 patients with genetically confirmed Duchenne muscular dystrophy. Of these, 11 patients with a genetically confirmed nonsense mutation receiving pathogenetic therapy with ataluren and 27 patients in the comparison group with other mutations in the dystrophin gene. 6-minute walk test and timed function tests was done at baseline and during follow-up. Ataluren side effects were assessed.

Results. Statistically significant positive dynamics were revealed during follow-up at 12 month when assessing the distance of a 6-minute walk test and tests for getting up from the floor and running 10 meters in groups taking ataluren and receiving standard drug therapy with the initial initiation of a course of regular physical exercise. The control group was characterized by negative dynamics in speed tests.

Conclusion. Thus, when taking ataluren in the standard recommended dosage, patients with Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation shows a decrease in the rate of disease progression and an improvement in speed and endurance. The initial prescription of regular non-weightbearing aerobic exercise on the early ambulatory stage is also characterized by an increase in motor skills.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, pathogenetic therapy, ataluren, dynamics, treatment

For citation: Suslov V.M., Liberman L.N., Rudenko D.I., Suslova G.A. Dynamics of the course of Duchenne muscular dystrophy in patients taking ataluren and concomitant drug and non-drug therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):49–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-49-55>

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное, сцепленное с X-хромосомой, прогрессирующее инвалидизирующее и неизбежно фатальное заболевание. Развитие МДД связано с мутациями в гене, кодирующем белок дистрофин (ген *DMD*), которые приводят к отсутствию или недостаточной функции белка. Распространенность заболевания, по данным разных источников, составляет 1:3600–1:6000 живорожденных мальчиков [1]. Белок дистрофин выполняет защитную функцию; вследствие снижения или полного отсутствия его синтеза скелетные мышцы при физических нагрузках подвержены избыточному повреждению, что провоцирует циклы воспаления, регенерации и в конечном итоге — фиброзно-жировую дегенерацию. Последняя, в свою очередь, приводит к прогрессирующей мышечной слабости и атрофиям мышц. Как следствие, пациенты теряют способность самостоятельно передвигаться, у них развивается сколиоз и формируется сердечная и дыхательная недостаточность [2].

С момента открытия гена *DMD* в 1987 г. было определено большое количество его мутаций [3]. По данным одного из статистических анализов, включавшего данные 7149 пациентов с МДД, было показано, что распространенность крупных делеций составляет 68 %, крупных дупликаций — 11 %, а оставшиеся 21 % составляют малые мутации, половина из которых — нонсенс-мутации в гене *DMD* [4]. Последние приводят к появлению преждевременного стоп-кодона в мРНК, в результате чего нарушается процесс транскрипции и образуется укороченный нефункциональный белок дистрофин.

Для пациентов с МДД «золотым стандартом», вне зависимости от типа мутации, является терапия глюкокортикостероидами (ГКС) системного действия.

В соответствии с международными рекомендациями данную терапию следует назначать до начала прогрессирующего ухудшения двигательных функций, когда естественного развития моторных функций у ребенка больше не отмечается (фаза плато) [5]. Результаты исследований показали положительный эффект ГКС за счет их противовоспалительного действия [6, 7]. Однако терапия ГКС не позволяет полностью остановить прогрессирование заболевания и сопряжена с большим количеством побочных эффектов. Не менее важным является соблюдение достаточного двигательного режима, регулярное выполнение дозированных аэробных физических нагрузок без отягощения, что также позволяет замедлить течение заболевания. Отсутствие или избыточное дозирование физических нагрузок может привести к прогрессированию заболевания, нарастанию контрактур и скелетных деформаций [8, 9].

Помимо терапии ГКС системного действия, в настоящее время также существуют методы патогенетического лечения, которые замедляют процесс прогрессирования заболевания [10]. В России возможно применение нескольких патогенетических препаратов, направленных на пропуск экзона и прочтение стоп-кодона, однако не все из них имеют регистрацию на территории страны. Аталурен — первый препарат для лечения МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, у пациентов старше 2 лет, способных к самостоятельному передвижению. Препарат зарегистрирован в России в 2020 г. [11].

Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет считывать информацию с мРНК, несмотря на наличие в ней преждевременного стоп-кодона, и, как следствие, — синтезировать белок [12]. Эффективность и безопасность терапии аталуреном среди пациентов с МДД, вызванной нонсенс-мутацией, описана в ряде международных

клинических исследований, при том что представление реального клинического опыта лечения пациентов с таким редким заболеванием остается крайне актуальным. К настоящему времени терапия препаратом аталурен широко назначается пациентам с МДД, вызванной нонсенс-мутацией, а описание клинического опыта позволит расширить знание и понимание эффективности и безопасности данного вида терапии. В этой публикации мы приводим опыт реальной клинической практики лечения препаратом аталурен среди пациентов г. Санкт-Петербурга.

Цель исследования – оценить динамику течения МДД у пациентов, получающих надлежащую медикаментозную и немедикаментозную терапию, и пациентов, получающих патогенетическую терапию препаратом аталурен.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, одобрено этическим комитетом (протокол № 1/2 от 16.01.2017). Всего было обследовано 38 пациентов с генетически подтвержденной МДД. Из них 11 пациентов с МДД в возрасте $6,0 \pm 0,5$ года с генетически подтвержденной нонсенс-мутацией в гене *DMD*, получающих патогенетическую терапию аталуреном ежедневно в соответствии с официальной инструкцией, – в дозе 40 мг/кг/сут (10 мг/кг утром, 10 мг/кг днем, 20 мг/кг вечером) (далее – группа 1). Данная группа пациентов также получала стандартную медикаментозную и немедикаментозную терапию.

Также в исследовании наблюдались 27 пациентов в возрасте $7,2 \pm 0,7$ года с генетически подтвержденными мутациями в гене *DMD* (делеции и дупликации со сдвигом рамки считывания и точечные мутации, за исключением нонсенс-мутаций). В свою очередь, они делились на контрольную группу (далее – группа 2), состоящую из 10 пациентов в возрасте $7,7 \pm 0,9$ года, которые получали только стандартную медикаментозную терапию, и группу из 17 пациентов в возрасте $6,8 \pm 0,9$ года, получавших стандартную медикаментозную терапию и впервые приступивших к выполнению курса лечебной физкультуры (далее – группа 3). При статистическом анализе разницы возраста пациентов с применением U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок выявлена статистически достоверная разница между группами 1 и 2 ($p = 0,01$) и не было выявлено достоверных различий между группами 1 и 3 ($p = 0,378$) и группами 2 и 3 ($p = 0,127$).

Стандартная медикаментозная терапия включала ежедневный прием ГКС (преднизолон) в рекомендуемой дозе 0,75 мг/кг/сут. Реабилитационные мероприятия включали ежедневные упражнения на растягивание мышц верхних и нижних конечностей, дыхательную и аэробную гимнастику без отягощения в зале лечебной физкультуры с инструктором в сочетании с занятиями

на велотренажере с низким сопротивлением. Длительность тренировки составляла 45 мин 2–3 раза в неделю.

Всем пациентам на исходном уровне при динамическом наблюдении проводились тест на 6-минутную ходьбу, тесты на время (подъем с пола, бег на дистанцию 10 м). Все пациенты наблюдались врачом-неврологом, прошедшим подготовку по применяемым стандартизированным методам функциональной оценки. Врачом на каждом визите оценивались нежелательные явления при приеме патогенетической терапии аталуреном.

Статистический анализ выполнялся при помощи программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v. 26.0. Проводился расчет средних значений и доверительного интервала при $\alpha = 0,05$, рассчитывался парный *t*-критерий Вилкоксона для зависимых совокупностей при сравнении данных исходного уровня с 6 и 12-м месяцами наблюдения.

Результаты

В 1-й группе пациентов, принимавших аталурен, средние значения прохождения дистанции 6-минутного теста ходьбы составляли $487,5 \pm 22,0$ м на исходном уровне, $510,5 \pm 32,4$ м через 6 мес ($p \leq 0,01$) и $529,9 \pm 29,7$ м через 12 мес ($p \leq 0,01$) наблюдения (рис. 1). Скорость подъема с пола составляла $3,7 \pm 0,6$ с на исходном уровне, $3,1 \pm 0,4$ с через 6 мес ($p \leq 0,05$) и $3,2 \pm 0,5$ с через 12 мес ($p \leq 0,05$) (рис. 2). Скорость бега на дистанцию 10 м составляла $4,0 \pm 0,4$ с на исходном уровне, $3,7 \pm 0,4$ с через 6 мес ($p \leq 0,05$) и $3,8 \pm 0,4$ с через 12 мес ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

В контрольной группе пациентов (2-я группа) средние значения прохождения дистанции 6-минутного теста ходьбы составляли $432,0 \pm 33,3$ м на исходном уровне, $425,0 \pm 36,8$ м через 6 мес и $416,2 \pm 47,2$ м через 12 мес наблюдения. Скорость подъема с пола составляла $5,7 \pm 1,3$ с на исходном уровне, $6,5 \pm 1,4$ с через 6 мес ($p \leq 0,01$) и $6,1 \pm 1,7$ с через 12 мес. Скорость бега на дистанцию 10 м составляла $5,3 \pm 0,7$ с на исходном уровне, $5,3 \pm 0,9$ с через 6 мес и $5,7 \pm 0,8$ с через 12 мес.

В 3-й группе пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию и проходивших реабилитационный курс, средние значения прохождения дистанции 6-минутного теста ходьбы составляли $452,7 \pm 24,6$ м на исходном уровне, $466,8 \pm 35,0$ м через 6 мес ($p \leq 0,01$) и $481,8 \pm 34,1$ м через 12 мес ($p \leq 0,01$) наблюдения. Скорость подъема с пола составляла $4,0 \pm 0,6$ с на исходном уровне, $3,5 \pm 0,5$ с через 6 мес ($p \leq 0,05$) и $3,6 \pm 0,6$ с через 12 мес ($p \leq 0,05$). Скорость бега на дистанцию 10 м составляла $4,6 \pm 0,4$ с на исходном уровне, $4,2 \pm 0,4$ с через 6 мес ($p \leq 0,05$) и $4,2 \pm 0,4$ с через 12 мес ($p \leq 0,01$).

Нежелательные явления. За период наблюдения группы пациентов, принимавших аталурен, было зарегистрировано 18 нежелательных явлений (см. таблицу), из них 5 случаев гипертриглицеридемии, 2 случая тошноты, 4 случая болей в животе и склонности к за-

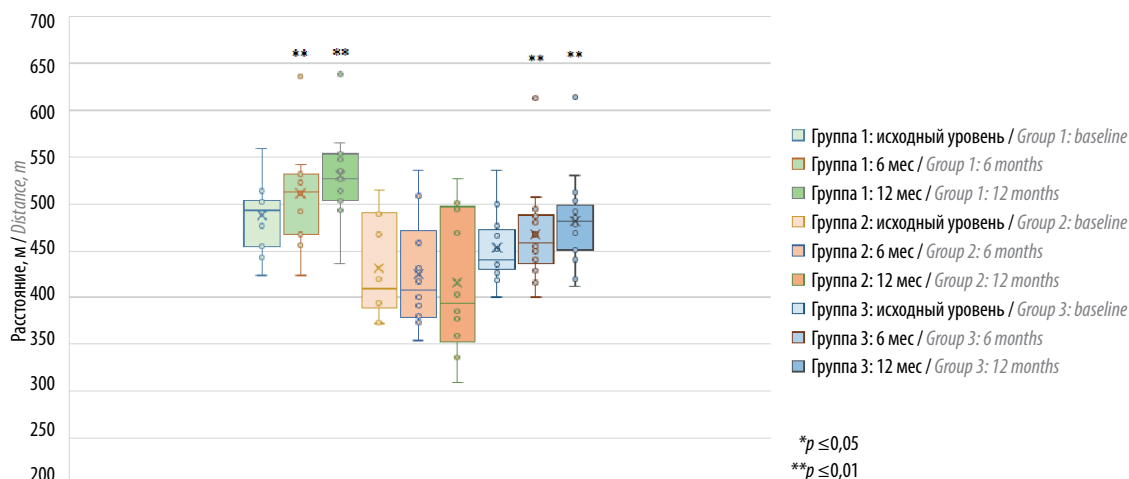


Рис. 1. Динамика показателей 6-минутного теста ходьбы в разных группах пациентов за 6 и 12 мес наблюдения

Fig. 1. Dynamics of the 6-minute walking test in different groups of patients over 6 and 12 months of observation

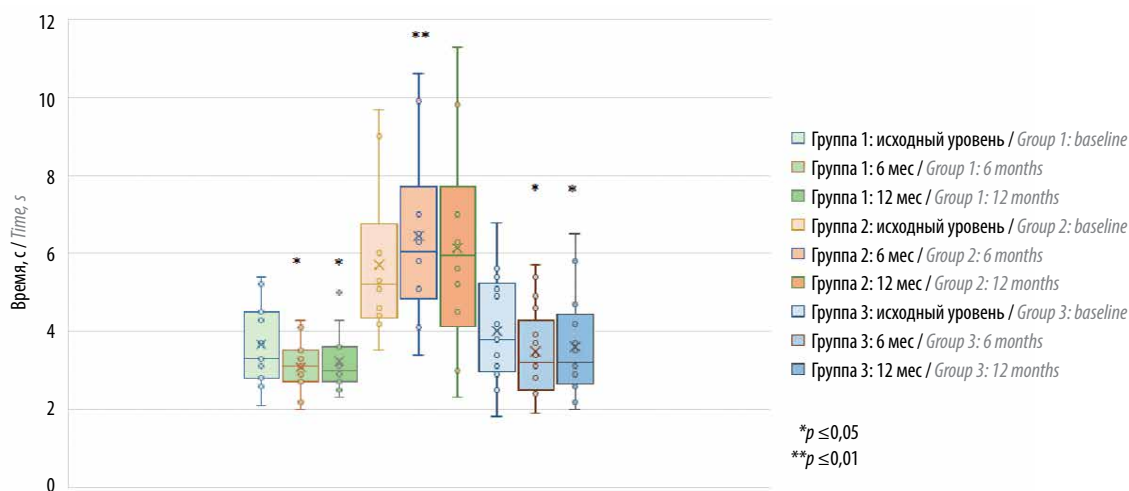


Рис. 2. Динамика показателей тестов на время (подъем с пола) в разных группах пациентов за 6 и 12 мес наблюдения

Fig. 2. Dynamics of the timed function tests (stand from supine) in different groups of patients over 6 and 12 months of observation

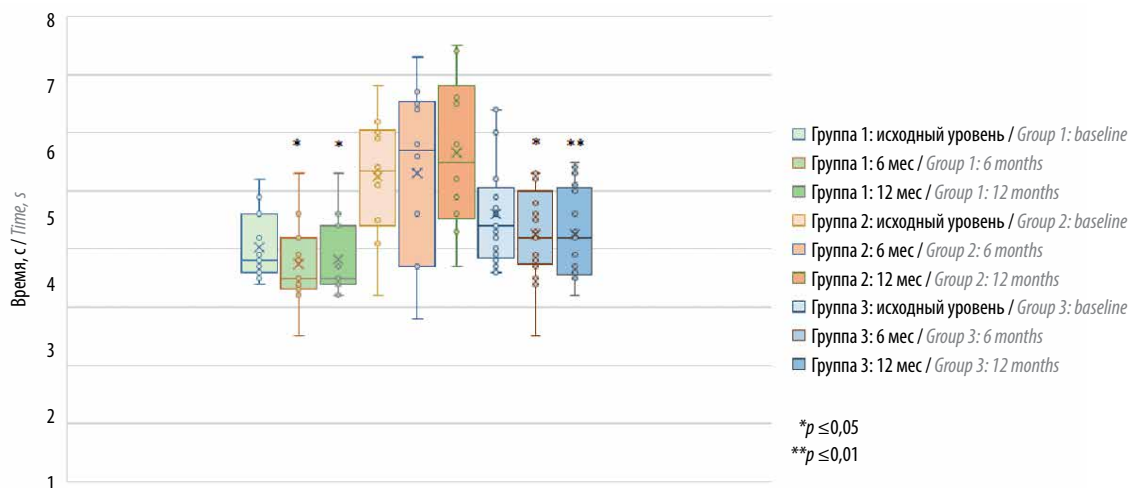


Рис. 3. Динамика показателей тестов на время (бег на дистанцию 10 м) в разных группах пациентов за 6 и 12 мес наблюдения

Fig. 3. Dynamics of the timed function tests (10 meters distance run) in different groups of patients over 6 and 12 months of observation

Побочные эффекты, зарегистрированные при применении препарата аталурен

Adverse events registered during ataluren therapy

Побочный эффект Adverse event	Число случаев, n (%) Number of cases, n (%)
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	5 (45,5)
Головная боль Headache	0
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	0
Кашель Cough	0
Носовые кровотечения Nasal bleeding	0
Тошнота Nausea	2 (18,2)
Боли в животе Abdominal pain	4 (36,4)
Метеоризм Flatulence	2 (18,2)
Запоры Constipations	4 (36,4)
Эритематозная сыпь Erythematous rash	1 (9,1)
Гематурия Hematuria	0
Энурез Enuresis	0
Гипертермия Hyperthermia	0
Снижение массы тела Body weight loss	0



Рис. 4. Эритематозное пятно на шее у пациента, принимающего аталурен
Fig. 4. Erythematous patch on the neck in a patient taking ataluren

порам, 2 случая метеоризма и 1 случай возникновения эритематозного пятна через несколько часов после приема препарата (рис. 4).

Обсуждение

В данном исследовании сравнивалась динамика течения заболевания у пациентов, получающих патогенетическую терапию аталуреном, и пациентов, получающих медикаментозную и немедикаментозную терапию в соответствии с международными стандартами ведения данных пациентов.

Результаты нашего исследования согласуются с данными международного опыта применения аталурена при МДД. Так, по данным регистров STRIDE и CINRG DNHS за 2022 г., по результатам 5-летнего наблюдения 307 пациентов с МДД, принимавших аталурен в возрастной группе от 2,9 до 4,5 года на момент начала патогенетической терапии, были выявлены заметное снижение прогрессирования заболевания и повышение возраста утраты возможности самостоятельной ходьбы ($p < 0,0001$). Также отмечен благоприятный профиль безопасности препарата [13]. По данным метаанализа за 2020 г., наибольший эффект аталурена достигается при исходной дистанции 6-минутного теста ходьбы более 300 м: так, была отмечена прибавка к дистанции +43,9 м (18,2–69,6) ($p = 0,0008$) к концу наблюдения [14].

Прием аталурена сопряжен с побочными эффектами, такими как тошнота, боль и чувство дискомфорта в животе, метеоризм и запоры. Все они носили непродолжительный характер; самостоятельный регресс происходил в течение нескольких месяцев с момента начала терапии, и в дальнейшем эти побочные эффекты не беспокоили пациентов. Выявленные случаи гипертриглицеридемии носили стойкий характер и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Подобные побочные эффекты могут потребовать дополнительного наблюдения и обследования педиатром и гастроэнтерологом с целью исключения сопутствующей соматической патологии.

По результатам нашего исследования в группе сравнения (3-я группа) у пациентов на ранних амбулаторных стадиях, получавших уход и реабилитацию в соответствии с международными стандартами, была выявлена статистически достоверная положительная динамика в двигательных возможностях, что обусловлено началом выполнения курса регулярных физических упражнений. В то же время группа, не проходившая курс реабилитации (2-я группа), характеризовалась отрицательной динамикой в тестах на скорость, что подчеркивает важность соблюдения разработанных рекомендаций для данных пациентов.

Согласно данным литературы, медикаментозная терапия, а также реабилитационные мероприятия имеют наибольший эффект в раннем детском возрасте (рекомендуемый возраст начала терапии — ранняя ам-

булаторная стадия) [5, 15, 16]. Начало медикаментозной и физической терапии на поздних сроках (поздняя амбулаторная стадия) сопряжено с меньшей эффективностью в аспекте утраты способности к самостоятельному передвижению. Это может быть обусловлено выраженными морфологическими изменениями в скелетных мышцах тазового пояса и бедер. По данным магнитно-резонансной томографии мышц, заболевание характеризуется первичным поражением мышц тазового пояса и бедер с преимущественным вовлечением больших ягодичных и больших приводящих мышц [17]. Их поражение по мере прогрессирования заболевания значительно влияет на паттерн походки пациента, затрудняет подъем с пола и по лестнице. Описанные морфологические изменения имеют высокую корреляцию с результатами тестов двигательных возможностей.

Одним из ограничений данного исследования является малая выборка пациентов, принимавших аталурен. Также необходимы дальнейшее длительное на-

блюдение данных пациентов и применение соответствующих методик оценки с учетом возраста пациентов. Так, на поздних амбулаторных стадиях рекомендуется оценка функциональных возможностей верхних конечностей (по шкале PUL в соответствии с клиническими рекомендациями). В рамках данного исследования шкала PUL не применялась в связи с младшим возрастом пациентов.

Выводы

Таким образом, при приеме аталурена в стандартной рекомендуемой дозе у пациентов с МДД с нонсенс-мутацией отмечаются снижение скорости прогрессирования заболевания, улучшение показателей скорости и выносливости. Прием препарата характеризуется хорошим профилем безопасности. Первичное назначение регулярных аэробных упражнений без отягощения на ранних амбулаторных стадиях МДД также характеризуется приростом двигательных навыков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9(1):77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
- Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):643–53. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8
- Min Y.L., Bassel-Duby R., Olson E.N. CRISPR correction of Duchenne muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 2019;70:239–55. DOI: 10.1146/annurev-med.081117-010451
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD Global database: analysis of more than 7000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36:395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. DMD care considerations working group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
- Marden J.R., Freimark J., Yao Z. et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: Experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res* 2020;9(3):177–89. DOI: 10.2217/cer.2019-0170
- Angelini C., Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31(1):9–15.
- Jansen M., van Alfen N., Geurts A.C. et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: The randomized controlled trial “no use is disuse”. *Neurorehabil Neural Repair* 2013;27(9):816–27. DOI: 10.1177/1545968313496326
- Hammer S., Toussaint M., Vollsæter M. et al. Exercise training in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2022;54:jrm00250. DOI: 10.2340/jrm.v53.985
- Verhaart I.E.C., Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol* 2019;15:373–86. DOI: 10.1038/s41582-019-0203-3
- Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.)
- Bushby K., Finkel R., Wong B. et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50(4):477–87. DOI: 10.1002/mus.24332
- Mercuri E., Osorio A.N., Muntoni F. et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne natural history study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J Neurol* 2023;270(8):3896–913. DOI: 10.1007/s00415-023-11687-1
- Campbell C., Barohn R.J., Bertini E. et al. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res* 2020;9(14):973–84. DOI: 10.2217/cer.2020-0095
- Elangkovan N., Dickson G. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(2):303–16. DOI: 10.3233/JND.210678
- Gloss D., Moxley R.T., Ashwal S. et al. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(5):465–72. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002337
- Bonati U., Hafner P., Schädelin S. et al. Quantitative muscle MRI: A powerful surrogate outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25(9):679–85. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.05.006

Вклад авторов

В.М. Суслов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Л.Н. Либерман: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Д.И. Руденко: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
Г.А. Сусллова: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

V.M. Suslov: development of study design, collection and analysis of clinical material, writing the article;
L.N. Liberman: collection and analysis of clinical material, writing the article;
D.I. Rudenko: development of study design, literature review;
G.A. Suslova: development of study design.

ORCID авторов / ORCID of authors:

В.М. Суслов / V.M. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>
Л.Н. Либерман / L.N. Liberman: <https://orcid.org/0009-0002-5791-6872>
Д.И. Руденко / D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0009-0008-2770-6755>
Г.А. Сусллова / G.A. Suslova: <https://orcid.org/0000-0002-7448-762X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1/2 от 16.01.2017). Законные представители пациентов подписали письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the ethics committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1/2 dated 16 January 2017). The patients' legal representatives signed written informed consent for the children's participation in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги

Т.Н. Кекеева¹, Н.Л. Печатникова¹, И.П. Витковская^{1–3}, В.С. Какаулина¹, Н.А. Красношекова¹, Ю.Е. Мартыненко¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; Россия, 127254 Москва, ул. Добролюбова, 11;

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

Контакты: Татьяна Николаевна Кекеева Kekeeva.genetic@gmail.com

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, проявляющееся, как правило, у мальчиков в возрасте 2–5 лет и имеющее прогрессирующее течение. Согласно данным о естественном течении болезни, пациенты с МДД к возрасту 13 лет утрачивают способность к самостоятельной ходьбе. В большинстве случаев летальный исход наступает в 20–30 лет от кардиореспираторных осложнений.

В последние годы появились препараты для патогенетической терапии данного заболевания. Один из таких препаратов – аталурен (Трансларна®). Он применяется у пациентов с МДД, вызванной образованием стоп-кодона (нонсенс-мутации) в гене *DMD*, ответственном за развитие заболевания.

В данной статье приведен опыт применения препарата аталурен (Трансларна®) у мальчиков – жителей города Москвы, страдающих МДД.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, патогенетическая терапия, аталурен, Трансларна®

Для цитирования: Кекеева Т.Н., Печатникова Н.Л., Витковская И.П. и др. Опыт применения препарата аталурен при миодистрофии Дюшенна в Москве: первые итоги. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):56–61. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

The experience of using ataluren in Duchenne muscular dystrophy in Moscow: first results

T.N. Kekeeva¹, N.L. Pechatnikova¹, I.P. Vitkovskaya^{1–3}, V.S. Kakaulina¹, N.A. Krasnoshechkova¹, Yu.E. Martynenko¹

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

²Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Ministry of Health Russia; 11 Dobrolyubova St., Moscow 127254, Russia;

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

Contacts: Tatyana Nikolaevna Kekeeva Kekeeva.genetic@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked inherited neuromuscular disorder typically manifesting in boys aged 2–5 years, characterized by a progressive course. According to natural disease progression data, individuals with DMD typically lose the ability to walk independently by the age of 13. In most cases, the disease leads to cardiorespiratory complications, resulting in a lethal outcome between the ages of 20–30.

In recent years, there have been therapeutic agents developed for the pathogenic treatment of this condition. One such medication is ataluren (Translarna®), used in patients with DMD caused by the formation of a “stop codon” (nonsense mutation) in the *DMD* gene, responsible for the development of the disease.

This article presents the experience of applying ataluren (Translarna®) in boys residing in Moscow who suffer from Duchenne muscular dystrophy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, pathogenic therapy, ataluren, Translarna®

For citation: Kekeeva T.N., Pechatnikova N.L., Vitkovskaya I.P. et al. The experience of using ataluren in Duchenne muscular dystrophy in Moscow: first results. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):56–61. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-56-61>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание из группы дистрофинопатий, вызванное мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин.

Дефицит или нарушение функции дистрофина клинически характеризуется развитием мышечной слабости, преимущественно в проксимальных отделах, а также кардиомиопатии. В связи с замещением поврежденных мышц жировой и соединительной тканью у пациентов развивается характерный симптом – гипертрофия икроножных мышц, которую чаще называют псевдогипертрофией, подчеркивая тем самым, что увеличение объема происходит не за счет мышечной, а за счет соединительной и жировой ткани. Кроме того, системный дефицит дистрофина может проявляться нарушением когнитивных функций: задержкой речевого развития, расстройствами аутистического спектра, трудностями в обучении и др.

Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, поэтому чаще проявляется у лиц мужского пола. Первые симптомы заболевания, как правило, неспецифичны: утомляемость, неловкость при ходьбе, трудности при подъеме по лестнице и при беге.

Характерным биохимическим маркером является повышение уровня креатинфосфокиназы.

Возраст установления диагноза МДД во многом зависит от настороженности врачей, возможности диспансерного определения уровня креатинфосфокиназы и доступности молекулярно-генетической диагностики.

При естественном течении заболевания, в среднем к 13 годам, пациенты с МДД теряют возможность самостоятельно передвигаться. Смерть наступает к 20–30 годам от кардиореспираторных осложнений [1–3].

Патогенез МДД связан с мутациями в гене дистрофина (*DMD*), приводящими к развитию дефицита и/или нарушению синтеза и функции одноименного белка. Ген дистрофина – один из самых больших генов человека; так, 10–15 % от общего количества возможных мутаций составляют нонсенс-мутации (изменения нуклеотидной последовательности в гене, приводящие к образованию стоп-кодона и, как следствие, прекращению сборки белка) [4].

Аталурен (Трансларна®) – препарат для лечения МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Аталурен позволяет транслирующей рибосоме считывать информацию с мРНК, содержащей преждевременный стоп-кодон, и синтезировать полноразмерный белок.

Препарат выпускается в саше, содержащих аталурен в дозах 125, 250 и 1000 мг в виде порошка для приема внутрь.

Согласно инструкции, препарат показан для лечения МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина, у ходячих пациентов старше 2 лет. Противопоказаниями к его назначению являются повышенная чувствительность к аталурену или любому другому компоненту, входящему в состав препарата, совместное применение внутривенных антибиотиков группы аминогликозидов, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 2 лет [5].

Цель настоящей работы – суммирование опыта применения аталурена за период с 2021 по 2023 г. на базе Референс-центра врожденных и наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (далее – Центр) у мальчиков – жителей города Москвы, страдающих МДД, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина.

Материалы и методы

Стационарное обследование пациентов с МДД проводилось в отделении наследственных нарушений обмена веществ, амбулаторные консультации – в медико-генетическом отделении. Медицинская помощь оказывалась в плановой и – при необходимости – в экстренной форме.

Работа на базе многопрофильного стационара позволяет проводить обследование и консультирование пациента с МДД с применением мультидисциплинарного подхода, учитывающего все особенности и симптомы конкретного пациента. Организация работы в рамках Центра позволяет реализовать систему замкнутого цикла наблюдения за пациентом, при которой ребенок с МДД в случае необходимости может быть госпитализирован для комплексного обследования, подбора терапии, назначения симптоматической терапии, а в дальнейшем передан для диспансерного наблюдения и динамической оценки в амбулаторное звено. При этом осмотр и оценку по двигательным шкалам проводит один и тот же врач-специалист как на стационарном, так и на амбулаторном этапе, что позволяет минимизировать погрешности при тестировании, а также учитывает индивидуальные особенности течения заболевания у каждого пациента.

С 2021 г. по настоящее время (2023 г.) в Центре наблюдаются и получают терапию препаратом аталурен

16 пациентов с диагнозом МДД, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. За анализируемый период 8 больным была инициирована патогенетическая терапия на базе Центра. Часть пациентов были включены в группу наблюдения после завершения клинических исследований аталурена на базе других медицинских учреждений.

С учетом разницы в периоде наблюдения для объективизации полученных результатов в рамках публикации представлен анализ данных 11 пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-мутацией (табл. 1, 2).

Минимальный период наблюдения составил 1 год.

В качестве оценки двигательных функций использовалась шкала NSAA (North Star Ambulatory Assessment, амбулаторное обследование «Северная

звезда»), состоящая из 17 пунктов, оцениваемых в баллах от 0 до 2 (максимальная оценка – 34 балла).

Инициальные оценки по шкале NSAA для некоторых детей, начавших прием препарата аталурен в рамках клинических исследований, недоступны. Также следует отметить трудности при оценке эффективности терапии с применением данной шкалы у детей раннего возраста (младше 4 лет), а также у детей с поведенческими нарушениями. Разница в 3 балла по шкале NSAA (при условии инициальной оценки >8 баллов) расценена как допустимая погрешность при тестировании.

Эффективность терапии аталуреном для пациентов, не поддающихся оценке по шкале NSAA, оценивалась на основании развернутого неврологического статуса.

Таблица 1. Возрастные характеристики пациентов, получающих аталурен

Table 1. Age characteristics of patients, receiving ataluren

Пациент Patient	Возраст появления первых симптомов The age at which the first signs appear	Возраст установления диагноза Age of diagnosis	Возраст начала ГТ The age of the beginning HT	Возраст инициации терапии аталуреном The age of initiation of ataluren therapy
1	6 мес* 6 months*	1 год 1 year	4 года 4 years	3,5 года 3,5 years
2	10 мес* 10 months*	12 лет 12 years	12 лет 12 years	12 лет 7 мес 12 years 7 months
3	1 год* 1 year*	2 года 2 years	3 года 4 мес 3 year 4 months	3 года 8 мес 3 years 8 months
4	3 мес* 3 months*	6 мес 6 months	Не получает Does not accept	2 года 2 мес 2 years 2 months
5	4 мес* 4 months*	9 мес 9 months	4,5 года 4.5 years	2 года 4 мес 2 years 4 months
6	2 года 2 years	3,5 года 3.5 years	4,5 года 4.5 years	5,5 года 5.5 years
7	1,5 года 1.5 years	5 лет 5 years	6 лет 6 years	8 лет 8 years
8	4 мес* 4 months*	4 года 4 years	8 лет 8 years	8,5 года 8.5 years
9	4 года 4 years	4 года 10 мес 4 year 10 months	5 лет 5 years	7,5 года 7.5 years
10	1,5 года 1.5 years	5 лет 5 years	5 лет 7 мес 5 years 7 months	6 лет 9 мес 6 years 9 months
11	5 лет 5 years	9 лет 9 years	9 лет 9 years	11,5 года 11.5 years

*Повышение уровней трансаминаз и креатинфосфокиназы в анализах крови.

Примечание. ГТ – гормональная терапия (преднизолон, дефлазакорт).

*Increased levels of transaminases and creatine phosphokinase in blood tests.

Note. HT – hormone therapy (prednisone, deflazacort).

Таблица 2. Динамическая оценка на фоне терапии по шкале NSAA

Table 2. Dynamic assessment during the therapy by NSAA score

Пациент Patient	Возраст начала ПТ The age of initiation of PT	Период наблюдения* Observation period*	Динамика по шкале NSAA, баллы Dynamics by NSAA, score	Количество баллов при последней оценке по шкале NSAA NSAA score during last examination
1	3,5 года 3.5 years	2 года 2 years	+2	25
2	12 лет 7 мес 12 years 7 months	10 мес 10 months	-2	6
3	3 года 8 мес 3 years 8 months	2,5 года 2.5 years	0	25
4	Нет данных No data	1 год 1 year	Нет данных No data	Нет данных No data
5	Нет данных No data	2 года 2 years	Нет данных No data	12
6	5,5 года 5.5 years	2 года 2 years	+3	30
7	8 лет 8 years	5 лет 5 years	-1	30
8	8,5 года 8.5 years	4 года 4 years	-10	6
9	7,5 года 7.5 years	5 лет 5 years	-3	28
10	6 лет 9 мес 6 years 9 months	3,5 года 3.5 years	-2	24
11	11,5 года 11.5 years	5 лет 5 years	0	16

*Для пациентов, включенных в группу наблюдения после завершения клинических исследований, использовались данные оценки по шкале NSAA в рамках клинических исследований (в случае наличия этих данных в медицинских документах).

Примечание. ПТ – патогенетическая терапия.

*For patients enrolled in post-clinical study follow-up, clinical study NSAA scores were used (if available in medical records).

Note. PT – pathogenetic therapy.

С целью объективной оценки терапии препаратом аталурен приведенные результаты сравниваются с данными мультицентрового регистра STRIDE (Spoofing, Tampering, Repudiation, Information disclosure, Denial of service, Escalation of privilege – поддельные атаки, вмешательство, отрицание, раскрытие информации, отказ в обслуживании, повышение привилегий) – действующего наблюдательного международного реестра безопасности и эффективности применения аталурена (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02369731), опубликованными промежуточными результатами на 9 июля 2018 г., а также с естественным течением заболевания без патогенетического лечения [6].

Результаты

В анализируемой группе пациентов средний возраст появления первых симптомов составил 1 год 7 мес (от 3 мес до 5 лет). Согласно публикациям, большинству пациентов с МДД диагноз ставится в возрасте от 3 до 5 лет [7, 8]. По данным регистра STRIDE, средний возраст появления первых симптомов составил 2,8 года [6]. Вероятнее всего, это связано с включением в регистр данных о взрослых пациентах с МДД, тогда как в группу пациентов Центра включены только дети. Средний возраст установления диагноза у пациентов Центра составил 4,3 года (от 6 мес до 12 лет).

По данным литературы, возраст начала гормональной терапии варьирует и обычно составляет около 4–5 лет [9]. Все дети, кроме пациента 4, помимо терапии препаратом аталурен получают гормональную терапию. Средний возраст назначения гормональной терапии пациентам Центра составил 5,6 года (от 3 лет 4 мес до 12 лет). По данным регистра STRIDE, средний возраст начала гормональной терапии составил 6,87 года. В данных литературы отсутствуют четкие указания, какой конкретно глюкокортикостероид должен использоваться у пациентов с МДД [10, 11]. Пациенты Центра получают как преднизолон, так и дефлазакорт.

Самый ранний возраст инициации терапии препаратом аталурен в описанной группе пациентов составил 2 года 2 мес.

По данным оценки по шкале NSAA, у 2 (22 %) из 9 пациентов отмечается отрицательная динамика (пациенты 2 и 8), у 78 % отсутствует прогрессирование заболевания на основании проведенных оценок (разница в ± 3 балла при инициальном количестве баллов по шкале NSAA > 8 оценивалась как погрешность).

У пациентов с отрицательной динамикой по шкале NSAA (пациенты 2 и 8) планируется оценка по другим параметрам, таким как анализ функций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Пациентам 4 и 5, которым не удалось провести тестирование по шкале NSAA, динамическая оценка проводилась на основании развернутого анализа неврологического статуса.

Пациент 4. Неврологический статус на момент инициации терапии аталуреном (возраст 2 года 2 мес): при осмотре мышечный тонус близок к физиологическому, сухожильные рефлексы живые, походка не изменена, подъем с пола без использования приемов Говерса, поднимается и спускается по лестнице с поддержкой одной рукой.

Через 1 год от начала терапии (возраст 3 года 3 мес): неврологический статус и двигательная активность без отрицательной динамики. Клинических проявлений МДД по-прежнему не наблюдается. Эффект от проводимой терапии положительный (отсутствует прогрессирование заболевания).

Пациент 5. Неврологический статус на момент инициации терапии аталуреном (возраст 2 года 4 мес): мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, походка с элементами миопатической, при подъеме с пола использует приемы Говерса, по лестнице поднимается приставным шагом. Следует отметить, что у ребенка также диагностированы задержка психоречевого развития, поведенческие нарушения. Односторонняя расщелина твердого и мягкого нёба в анамнезе.

Через 2 года от начала терапии (возраст 4 года 4 мес): неврологический статус без отрицательной динамики. Ходит самостоятельно. Эффект от проводимой терапии положительный (отсутствует прогрессирование заболевания).

Согласно данным проведенного исследования STRIDE касательно безопасности применения аталурена, у 20,2 % пациентов отмечались различные нежелательные реакции при его применении, хотя в 1,4 % случаев препарат был отменен [6]. Все пациенты Центра переносят препарат удовлетворительно, на фоне приема аталурена нежелательных явлений не отмечено ни у одного из пациентов.

Обсуждение

Пациентам, показавшим наилучшие результаты в динамике по шкале NSAA, диагноз был установлен рано, в возрасте от 12 мес до 3,5 года, патогенетическая терапия была назначена в возрасте 3,5–5,5 года.

Наихудшие результаты в динамике по шкале NSAA отмечены у пациента с поздно установленным диагнозом и, следовательно, с поздней инициацией патогенетической терапии (пациент 2) и у пациента со сниженной комплаентностью (пациент 8), включавшей нерегулярный прием препарата, нерегулярные курсы реабилитационной терапии.

Пациенты в возрасте 11,0–16,5 года (группа риска утраты амбулаторности при естественном течении заболевания) на фоне патогенетической терапии до настоящего времени сохраняют способность к самостоятельной ходьбе, что можно оценить как положительный эффект на фоне применения патогенетической терапии.

Выводы

На фоне применения препарата аталурен отмечается клинический эффект в виде стабилизации состояния пациентов (отсутствует прогрессирование заболевания, имеются стабильные показатели по данным тестирования по шкале NSAA) и улучшения двигательных навыков у пациентов с ранним началом патогенетической терапии.

Очевидно, что эффект от применяемой терапии зависит от возраста установления диагноза и возраста инициации патогенетической терапии.

Наблюдение за пациентами показывает, что максимальная эффективность патогенетической терапии достигается на фоне регулярных занятий физической реабилитацией, своевременного обследования для выявления сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S14744422(18)30025-5
3. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. P. 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018;17(5):445–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
4. Ferlini A., Neri M., Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: Molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2013;23(1):4–14. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.09.002
5. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/translarna-85538>. Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/translarna-85538>. (In Russ.)
6. Mercuri E., Muntoni F. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/ceer-2019-0171
7. Osorio A.N., Cantillo J.M., Salas A.C. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia* 2019;34(7):469–81. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001
8. Bushby K.M., Hill A., Steele J.G. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1999;353:557–8
9. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
10. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. CINRG Investigators long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort study. *Lancet* 2018;391(10119):451–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32160-8
11. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone. *Arch Neurol* 1987;44(8):812–7. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520200016010

Вклад авторов

Н.Л. Печатникова: написание и научное редактирование статьи;
Ю.Е. Мартыненко: получение данных для анализа и их анализ, написание статьи;
В.С. Какаулина: получение данных для анализа и их анализ;
Т.Н. Кекеева: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Н.А. Краснощекова: обзор публикаций по теме статьи;
И.П. Витковская: научное редактирование статьи.

Authors' contributions

N.L. Pechatnikova: writing and scientific editing of the article;
Yu.E. Martynenko: obtaining data for analysis and analyzing it, writing the article;
V.S. Kakaulina: obtaining data for analysis and analyzing it;
T.N. Kekeeva: review of publications on the topic of the article, writing the article;
N.A. Krasnoschekova: review of publications on the topic of the article;
I.P. Vitkovskaya: scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Кекеева / T.N. Kekeeva: <https://orcid.org/0000-0002-4986-5748>
Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>
И.П. Витковская / I.P. Vitkovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1558>–
В.С. Какаулина / V.S. Kakaulina: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>
Н.А. Краснощекова / N.A. Krasnoschekova: <https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>
Ю.Е. Мартыненко / Yu.E. Martynenko: <https://orcid.org/0000-0002-0899-9627>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the ethics committee of Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department.

Статья поступила: 04.12.2023. **Принята к публикации:** 21.12.2023.

Article submitted: 04.12.2023. **Accepted for publication:** 21.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-62-73>

Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q

М.А. Ахьямова, О.А. Щагина, А.В. Поляков

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

Контакты: Мария Альбертовна Ахьямова albmasha@gmail.com

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q) – это тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. В настоящее время основным модифицирующим фактором СМА считают число копий гена *SMN2*, однако описано достаточное количество и других генетических и негенетических модификаторов течения СМА.

Расширенный неонатальный скрининг, стартовавший в РФ в 2023 г., позволяет обнаруживать СМА 5q до возникновения клинических проявлений. Однако для начала терапии и подбора правильного препарата важно знание не только основного модифицирующего фактора (числа копий *SMN2*), но и других генетических причин, которые могут повлиять на возраст манифестации болезни либо на эффективность терапии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q, *SMN1*, *SMN2*, модифицирующие факторы

Для цитирования: Ахьямова М.А., Щагина О.А., Поляков А.В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):62–73. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73>

Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q

M.A. Akhkiamova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov

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

Contacts: Maria Albertovna Akhkiamova albmasha@gmail.com

Proximal spinal muscular atrophy 5q (SMA 5q) is a severe autosomal recessive neuromuscular disease characterized by progressive symptoms of flaccid paralysis and muscular atrophy due to degeneration of α -motor neurons of the anterior horns of the spinal cord. To date, the main modifying factor of spinal muscular atrophy is considered to be the number of copies of the *SMN2* gene. However, a sufficient number of other genetic and non-genetic modifiers of the course of SMA have been described.

Advanced neonatal screening, which started in the Russian Federation in 2023, allows detecting SMA 5q before the onset of clinical manifestations. However, to start therapy and select the right drug, it is important to know not only the main modifying factor (the number of copies of *SMN2*), but also other genetic causes that may affect the age of the disease manifestation or the effectiveness of therapy.

Keywords: spinal muscular atrophy 5q, *SMN1*, *SMN2*, modifying factors

For citation: Akhkiamova M.A., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):62–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73>

Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q) – тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [1]. Частота носительства заболевания в мире составляет 1 случай на 40–60 чело-

век [2, 3], в России – 1 случай на 36 человек [4]. Распространенность заболевания в разных странах составляет 1 случай на 6–10 тыс. новорожденных [5], расчетная частота СМА 5q в России – 1 случай на 5184 новорожденного [4].

Причиной проксимальной СМА 5q являются патогенные варианты гена выживаемости мотонейрона (*SMN1*). Ген *SMN1* (OMIM: *600354) картирован

на хромосоме 5 в локусе 5q12.2–q13.3 и имеет центромерную копию – ген выживаемости мотонейрона 2 (*SMN2*; OMIM: *601627). Оба гена состоят из 9 экзонов (1, 2а, 2b, 3–8) и различаются 5 нуклеотидами в последовательности ДНК (три в интронах 6 и 7, двумя в экзонах 7 и 8). Замена с.840С>Т экзона 7 *SMN2*, создающая сайт связывания для репрессора сплайсинга, является причиной различия транскриптов генов. Белок выживаемости мотонейронов SMN состоит из 294 аминокислотных остатков с молекулярной массой 38 кДА и функционирует в ядре и цитоплазме. В ядрах полноразмерный функциональный белок SMN (FL-SMN) локализуется в сфероподобных структурах (гемах), ассоциированных с тельцами Кахаля. FL-SMN является продуктом гена *SMN1*. Ген *SMN2* продуцирует 90 % неполноразмерного белка и 10 % полноразмерного функционального протеина. Большая часть транскрипта *SMN2* не содержит ex7 (*SMN17*), как следствие, экспрессируемый белок является функционально неполноценным, а убиквитин-протеазная система приводит к его деградации (рис. 1). SMN представляет собой белок «домашнего хозяйства» [6]. Биологическая роль белка SMN заключается в процессинге и сплайсинге пре-мРНК, аксональном транспорте мРНК в α-мотонейроны, нейрогенезе, биогенезе малых ядерных и ядрышковых рибонуклеопротеидов [7]. Снижение уровня белка SMN приводит к дефектам мотонейронов (усечение, разветвление, замедление роста

аксонов), нарушениям в нервно-мышечных синапсах (накопление нейрофиламентов в пресинаптических терминалях, формирование незрелых постсинаптических терминалей), функциональным аномалиям – нарушению процесса эндоцитоза и, как следствие, к формированию фенотипа СМА. Низкие уровни полноразмерного белка SMN влияют на минорную сплайсому U12, накапливаются aberrантно сплайсированные транскрипты. Неправильно сплайсированные транскрипты влияют на гомеостаз кальция и управляемую напряжением кластеризацию кальция – процессы, которые нарушаются у пациентов с СМА 5q [6].

Гомозиготные делеции экзонов 7 и 8 гена *SMN1* являются причиной СМА в 94–96 % случаев [8]. Наиболее распространена частичная делеция размером 6,3 т.п.н., включающая всю последовательность гена. Встречаются изолированные делеции экзона 7 протяженностью 1,9 т.п.н., ограниченные фланкирующими его интронами. Также делеции могут иметь большую протяженность и затрагивать соседние гены *NAIP*, *GTF2H2A* и *SERF1A*. В 3–6 % случаев СМА встречаются компаунд-гетерозиготы по делеции и малой мутации (миссенс, нонсенс либо малой делеции/инсерции) [9]. В литературе описаны единичные случаи СМА, вызванные биаллельными малыми вариантами [10].

Локус СМА представлен прямой дупликацией размером до 500 т.п.н., содержащей 4 гена: *SMN* (белок выживаемости мотонейронов), *NAIP* (белок – инги-

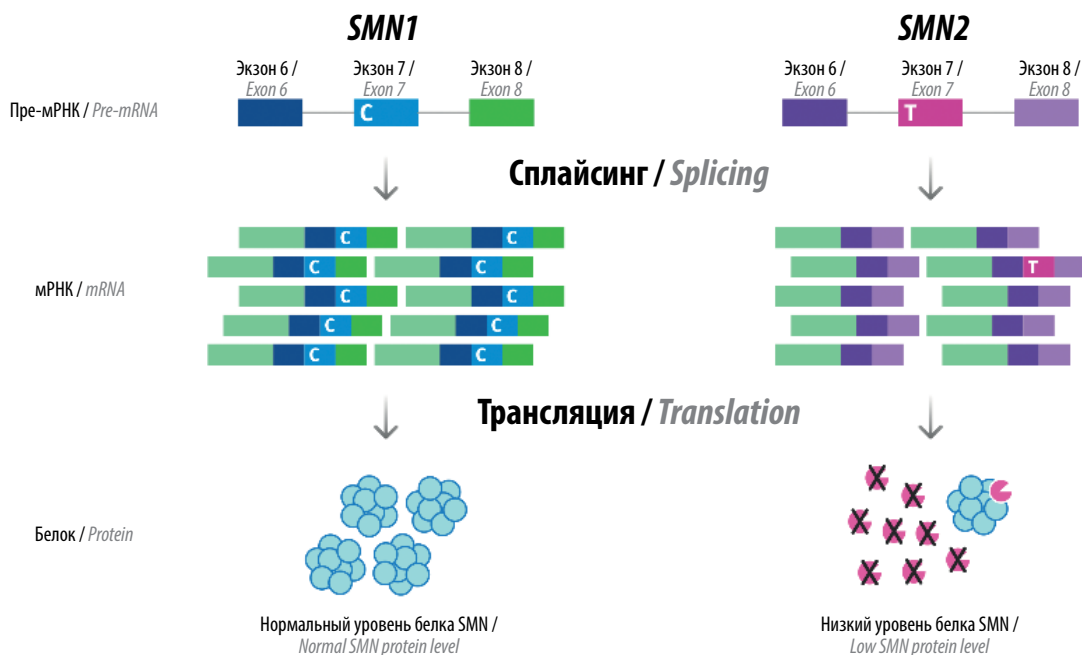


Рис. 1. Различия транскриптов генов *SMN1* и *SMN2* с последующим влиянием на белок. Экзон 7 гена *SMN1* содержит цитозин в положении с.840, что приводит к правильному сплайсингу и образованию полноразмерного функционального белка SMN. Замена с.840С>Т экзона 7 гена *SMN2* создает новый сайт сплайсинга, вырезает 7 экзон из пре-мРНК, что приводит к неполноразмерному нефункциональному белку SMN

Fig. 1. Differences in the transcripts of the *SMN1* and *SMN2* genes with subsequent effects on the protein. Exon 7 of the *SMN1* gene contains cytosine at position c.840, which leads to proper splicing and formation of a full-sized functional SMN protein. Replacing c.840C>T exon 7 of the *SMN2* gene creates a new splicing site, cuts out the 7 exon from the pre-mRNA, which leads to an incomplete non-functional SMN protein

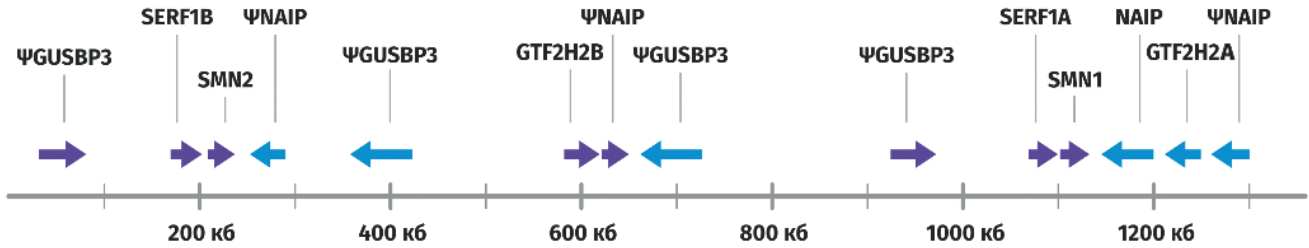


Рис. 2. Структура локуса *SMN*. Гены *SMN1* и *SMN2* располагаются на карте примерно на расстоянии 848 т.п.н. друг от друга и имеют одинаковую ориентацию. Примерно на 6,5 т.п.н. выше *SMN2* находится *SERF1B*, а на 16,4 т.п.н. ниже *SMN2* располагается псевдоген *NAIP*, содержащий экзоны 6–17 (экзоны Ensembl от ENSE00003489009 до ENSE00003505062). Ген *GTF2H2B* находится на 338 т.п.н. ниже *SMN2*, за ним следует второй псевдоген *NAIP*, содержащий экзон 3 (экзон Ensembl ENSE00003668305) и экзоны 6–9 (экзоны Ensembl ENSE00003489009 по ENSE00002219419). На 6,5 т.п.н. выше от *SMN1* расположен *SERF1A*, и на 16,4 т.п.н. ниже находится *NAIP*, на 80 т.п.н. ниже *SMN1* следует *GTF2H2A*, за которым определяется псевдоген *NAIP*, который содержит экзоны 6–13 (экзоны Ensembl от ENSE00003489009 до ENSE00003590701). Также определены 4 копии псевдогена *GUSBP3* (глюкуронидаза, бета-псевдоген 3), содержащие различные комбинации экзонов и в разной ориентации

Fig. 2. The structure of the *SMN* locus. The *SMN1* and *SMN2* genes are located on the map at a distance of approximately 848 kb from each other and have the same orientation. Approximately 6.5 kb above *SMN2* is the *SERF1B*, and 16.4 kb below *SMN2* is the *NAIP* pseudogene containing exons 6–17 (Ensembl exons from ENSE00003489009 to ENSE00003505062). The *GTF2H2B* gene is 338 kb lower than *SMN2*, followed by the second the pseudogene *NAIP*, containing exon 3 (exon Ensembl ENSE00003668305) and exons 6–9 (exons Ensembl ENSE00003489009 by ENSE00002219419). By 6.5 kb above *SMN1* is the *SERF1A* and 16.4 kb below is the *NAIP*, 80 kb below *SMN1* is the *GTF2H2A*, followed by the pseudogene *NAIP*, which contains exons 6–13 (Ensembl exons from ENSE00003489009 to ENSE00003590701). There are also 4 copies of *GUSBP3* (glucuronidase, beta-pseudogen 3) pseudogene containing various combinations of exons and in different orientations

битор апоптоза нейронов), *GTF2H2A* (общий транскрипционный фактор ПН, р44), *SERF1A* (малый EDRK-богатый фактор 1A, H4F5A). Центромерные копии генов либо идентичны своему гену-партнеру (*SERF1B*), либо являются псевдогенами (*ΨGTF2H2B*, *ΨNAIP15*) [9]. С. Ruhno и соавт. (2019) предложили карту региона СМА (рис. 2). Локус 5q13 является нестабильным регионом, состоящим из повторяющихся последовательностей, псевдогенов, ретротранспозонов; как следствие, нет согласованных карт локуса СМА. Перестройки региона происходят в результате неравного кроссинговера между повторяющимися элементами в процессе мейоза, что приводит к делециям, дупликациям разной протяженности и генным конверсиям [11].

Наличие Alu-повторов в интронах 6 и 7 генов *SMN* приводит к возникновению частичных делеций *SMN1*

или *SMN2* в результате неаллельной гомологичной рекомбинации, затрагивающих только последовательность экзона 7. Элементы Alu являются короткими диспергированными повторами (SINEs) и имеют длину около 300 пар оснований. Предполагаемым механизмом Alu-опосредованной делеции служит негомлогичное соединение концов при репарации двунитевых разрывов в ДНК. Alu-повторы формируют структуры по типу петли, включающие интронные и/или экзонные последовательности, подвергающиеся выпадению вследствие сближения 5'- и 3'-сайтов сплайсинга [12, 13]. Alu-повторы находятся и в других интронных областях, что обуславливает формирование более редких вариантов перестроек: *SMN1del ex 5–6* [14], *SMN1del ex 2a–5* [15], *SMN1del ex 1–6* [16], *SMN1del ex 8* [9, 17] (рис. 3). До сих пор ведутся споры о патоген-

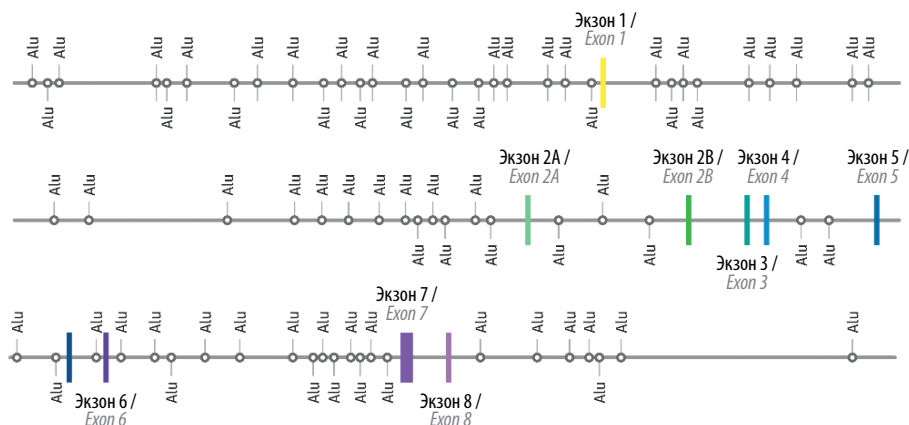


Рис. 3. *SMN1*, обогащенный Alu-повторами. Alu-повторы располагаются во всех интронах гена *SMN1*

Fig. 3. The *SMN1* enriched with Alu repeats. Alu repeats are located in all introns of the *SMN1* gene

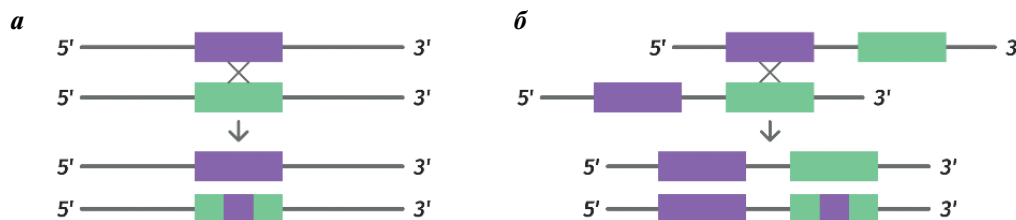


Рис. 4. Генная конверсия: а – аллельная: один аллель гена заменяет другой аллель этого же гена; б – неаллельная: аллель одного гена заменяется аллелем другого гена

Fig. 4. Gene conversion: a – allelic: one allele of a gene replaces another allele of the same gene; б – non-allelic: an allele of one gene is replaced by an allele of another gene

ности изолированной делеции экзона 8, так как он не кодирует последовательность белка SMN. Однако показано, что изолированные делеции экзона 8 могут влиять на стабильность мРНК *SMN1*, а также на пост-транскрипционную регуляцию генов [9].

К изменению числа копий генов *SMN1* и *SMN2* может приводить генная конверсия. Генная конверсия осуществляется путем переноса последовательности гена *SMN1* в высокоомологичный участок псевдогена *SMN2*. В результате конверсии происходит потеря гена *SMN1*, а новый ген *SMN2* примыкает к функциональному гену *NAIP* вместо соседства с псевдогеном *NAIP del ex 5* [18]. В основе генной конверсии лежит процесс репарации молекулы ДНК по механизму гомологичной рекомбинации. Когда в ходе гомологичной рекомбинации происходит комплементарное спаривание между 2 гомологичными последовательностями, в местах несоответствия 2 цепочек образуется гетеродуплекс, что запускает активацию репарации неспаренных оснований. Эта система и корректирует одну цепочку по матрице другой как по образцу (рис. 4).

Также причиной СМА 5q является формирование химерных генов *SMN1/2*. Гибридные варианты *SMN* представлены гомозиготной делецией 7-го экзона и гетерозиготной делецией 8-го экзона гена *SMN1*, а также реципрокным увеличением числа копий *SMN2*. Механизмом формирования гибридных генов *SMN1/2*, вероятно, являются Alu-обусловленные неаллельные гомологичные рекомбинации в локусе SMN, внутри-хромосомная делеция с последующим слиянием 5'-конца гена *SMN2* и 3'-конца *SMN1*, частичная конверсия *SMN1* в *SMN2*, при которой происходит слияние фланкирующих регионов 8-го экзона гена *SMN1* и 7-го экзона гена *SMN2* [12].

Клиническая классификация

Клиническая классификация проксимальной СМА 5q основывается на возрасте дебюта и двигательных навыках пациента исходя из критериев, разработанных Европейским консорциумом по изучению нервно-мышечных заболеваний. Выделяют 0, I, II, III, IV типы СМА 5q. В настоящее время в связи с появлением терапии предложена другая клиническая классификация

СМА с разделением пациентов на «не сидящие», «сидящие» и «ходячие» в зависимости от их фактического функционального состояния [13]. Предполагается обратная корреляция между числом копий *SMN2* и тяжестью болезни. Корреляция не является абсолютной. В литературе описаны пациенты с дискордантными состояниями [19–22].

Модифицирующие факторы

Модификаторы СМА 5q – это факторы генетической и экзогенной природы, влияющие напрямую или опосредованно на возраст дебюта, развитие клинической картины и тяжесть течения болезни.

Описаны редкие семейные случаи дискордантной клиники у sibсов с гомозиготной делецией *SMN1* и одинаковым числом копий *SMN2*, что позволяет предположить наличие модифицирующих факторов, не затрагивающих *SMN1* и *SMN2* [23]. Модификаторы разделяют на 2 группы: влияющие на уровень белка SMN (см. таблицу) и не оказывающие влияния на количество белка SMN.

Основным модифицирующим фактором СМА 5q является число копий гена *SMN2* [19]. Несмотря на вариант с.840C>T в экзоне 7 *SMN2*, ген способен продуцировать до 10 % мРНК нормальной длины (FL-SMN). Примерно 80 % людей в популяции имеют 1–2 копии *SMN2*. У 5–10 % здоровых людей обнаружены делеции гена *SMN2* в гомозиготном состоянии. У пациентов со СМА 5q число копий гена *SMN2* может варьировать от 1 до 6. Прослеживается обратная корреляция между числом копий *SMN2* и тяжестью болезни. Чем больше число копий гена *SMN2*, тем выше экспрессия полноценного белка SMN и тем мягче фенотип заболевания. Однако корреляция не является абсолютной. В литературе описаны пациенты, имеющие более легкий или более тяжелый фенотип с одинаковым числом копий *SMN2* [20–22].

По данным литературы, 38,3 % пациентов с СМА типа IIIa, 60,8 % пациентов с СМА типа IIIb и 75 % пациентов с СМА типа IV несут 4 копии *SMN2* [20–22]. Эти данные обеспечивают статистическую значимость корреляции ≥ 4 копий *SMN2* со СМА типа IIIb по сравнению с ≤ 3 копий *SMN2* со СМА типа IIIa. Число

Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q
 Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q

Группа факторов Group of factors	Название фактора Name of the factor
Факторы, влияющие на уровень белка SMN Factors affecting SMN protein levels	
Число копий гена <i>SMN2</i> Number of copies of the <i>SMN2</i> gene	<i>SMN2</i>
Точка-модификатор Modifier point	c.859G>C <i>SMN2</i>
Ацетилирование гистонов и метилирование Histone acetylation and methylation	CpG-островки промотора <i>SMN2</i> CpG islands of the <i>SMN2</i> promoter
Сплайсинг-регулирующие факторы Splicing-regulatory factors	Tra2 β (бета-гомолог белка трансформатора-2) Tra2 β (transformer 2 beta homolog)
	hnRNPA1 (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1) hnRNPA1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1)
Факторы, регулирующие транскрипцию Factors regulating transcription	CREB1 (белок 1, связывающий чувствительный к цАМФ элемент) CREB1 (cAMP responsive element binding protein 1)
	IRF-1 (регуляторный фактор интерферона 1) IRF-1 (interferon regulatory factor 1)
	PRL (пролактин) PRL (prolactin)
	STAT5 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5) STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5)
Факторы, стабилизирующие мРНК Factors stabilizing mRNA	U1A (сплайсосомный белок U1A) U1A (spliceosomal protein)
	HuR/p38 (Hu антиген R, ELAV-подобный РНК-связывающий белок) HuR/p38 (Hu antigen R, ELAV-like RNA-binding protein)
Факторы, влияющие на посттрансляционную модификацию Factors influencing post-translational modification	PKA (протеинкиназа альфа) PKA (protein kinase A)
	GSK3 (киназа гликогенсинтазы-3) GSK3 (glycogen synthase kinase-3)
Экзогенные факторы Exogenous factors	Голодание Starvation
	Гипоксия Hypoxia
	Окислительный стресс Oxidative stress
Факторы, не влияющие на уровень белка SMN Factors that do not affect the SMN protein level	
Модификаторы, влияющие на динамику цитоскелета и F-актина Modifiers affecting the dynamics of the cytoskeleton and F-actin	PLS3 (пластин 3) PLS3 (plastin 3)
	ACTN (актин) ACTN (actin)
	ProA/Rho kinase (трансформирующая протеин ProA/Rho-ассоциированная протеинкиназа) Pro A/Rho kinase (protein transforming ProA/Rho associated protein kinase)
	CORO1C (коронин 1C) CORO1C (koronin 1C)
	NCALD (нейрокальцин дельта) NCALC (neurocalcin delta)
	CHP1 (кальцийневриноподобный белок) CHP1 (calcineurin like EF-hand protein 1)

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа факторов Group of factors	Название фактора Name of the factor
Метилирование ДНК DNA methylation	SLC23A2 (котранспортер натрия аскорбата) SLC23A2 (sodium ascorbate cotransporter)
	SMRT (медиатор молчания для ретиноидов и рецепторов гормонов щитовидной железы) SMART (silent mediator for retinoids and thyroid hormone receptors)
	DYNC1H1 (тяжелая цепь 1 цитоплазматического динеина 1) DYNC1H1 (dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1)
Ингибитор апоптоза моторных нейронов Inhibitor of motor neuron apoptosis	NAIP (белок – ингибитор апоптоза нейронов) NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein)
Агрегация белка SMN SMN protein aggregation	SERF1A (малый EDRK-богатый фактор 1A, H4F5A) SERF1A (small EDRC-rich factor 1A, H4F5A)
Делеция гена Gene deletion	GTF2H2A (общий транскрипционный фактор ПН, р44) GTF2H2A (general transcription factor II, p44)
Точечные мутации Point mutations	TLL2 (толлоидоподобный белок 2) TLL2 (tolloid-like protein 2)

копий гена *SMN2* >5 определяется у пациентов с очень легким течением СМА 5q. Важно отметить, что даже при наличии 6 копий *SMN2* все же могут возникать легкие симптомы болезни. Тем не менее, несмотря на достоверную обратную корреляцию, для каждого из клинических типов СМА 5q описаны пациенты с разным числом копий. Среди детей со СМА 5q типа I встречаются пациенты, имеющие 3 и даже 4 копии гена *SMN2*, а при типе III – пациенты с 2 копиями. Очевидно, существуют другие модифицирующие факторы, как связанные со структурой *SMN2*, такие как размер делеции и молекулярные перестройки, приводящие к неполным генам *SMN2*, которые не определяются при стандартном анализе [19], так и не связанные с ним.

Показано, что пациенты с химерным геном *SMN1–SMN2* ($n = 28$) имели более легкое течение болезни по сравнению с пациентами с таким же числом копий *SMN2*. Ни один из пациентов со СМА типа II и III на фоне 3- или 4-копийного гена *SMN2* с химерным геном *SMN1–SMN2* не нуждался в респираторной поддержке (средний возраст – 29 лет, медиана – 9 лет, диапазон – 2–69 лет), в отличие от 20 % ($n = 24$) пациентов без химерного гена с типом II и III и числом копий *SMN2* 3 или 4 (начало вентиляции: средний возраст 21 год, медиана – 14 лет, диапазон – 2–62 года) [24].

Не только число копий гена *SMN2*, но и его нуклеотидный состав может влиять на количество полноразмерного белка, получаемого с этого гена. Определено модифицирующее влияние замены с.859G>C *SMN2* с образованием нового энхансер-связывающего сайта сплайсинга с последующим включением экзона 7 в транскрипт гена *SMN2*. Данный вариант приводит

к увеличению количества FL-SMN [25–27]. Отмечается более мягкий фенотип СМА у пациентов с вариантом с.859G>C в гене *SMN2*. Обследуемые с вариантом с.859G>C в обеих копиях *SMN2* имели более мягкий фенотип, чем пациенты, несущие вариант только в 1 копии [28]. Описаны пациенты с комплексным аллелем, образованным 2 гаплотипами *SMN2-859C* в цис-положении. Варианты в интроне 6 (*SMN2* с.835-44G>A) [13] и в интроне 7 (*SMN2* с.888+100A>G) гена *SMN2*, возникающие в результате генной конверсии [9], могут также влиять на включение экзона 7 в сплайсированные мРНК *SMN*. Наличие паралогичных структурных вариантов (ПСВ) позволяет продуцировать большее количество белка SMN, чем ожидалось. Пациенты со СМА, имеющие ПСВ, имеют более мягкие клинические фенотипы. Вариант rs212216 был обнаружен у 6 пациентов с легким течением болезни и не обнаружен у пациентов с тяжелым течением заболевания [11]. Напротив, вариант с.863G>T нарушал сайт усиления экзонного сплайсинга для TRA2-β1 в экзоне 7 гена *SMN1* у 3 пациентов с разными фенотипами и вызывал пропуск экзона 7 [29].

На уровень полноценного FL-SMN2 могут влиять эпигенетические факторы, включая ацетилирование гистонов и метилирование CpG-островков в промоторе *SMN2*, которое снижает уровень экспрессии гена *SMN2*. Ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi), такие как короткоцепочечные жирные кислоты, бутират натрия и фенилбутират, гидроксамовые кислоты LBH589, SAHA, TSA, JNJ-26481585 и бензамид M344, повышают уровень мРНК *SMN* и белка *in vitro* [30].

Большинство модифицирующих факторов, влияющих на уровень белка SMN, но не связанных с геном

SMN2, были обнаружены с помощью транскриптомного анализа у пациентов с делецией *SMN1*, одинаковым числом копий *SMN2*, но с разной тяжестью СМА 5q.

К сплайсинг-регулирующим факторам относятся *Tra2β* (бета-гомолог белка трансформатора-2), *hnRNPA1* (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1). Ген *TRA2-β1* кодирует ядерный белок, который функционирует как специфичный к последовательности серин/аргининовый фактор сплайсинга, участвует в процессинге мРНК, паттернах сплайсинга и экспрессии генов, увеличивает включение экзона 7 в транскрипт, снижает вероятность экзон-скиппинга [31]. Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1 *hnRNPA1*, кодируемый геном *HNRNPA1*, является одним из распространенных коровых белков комплексов *hnRNP*, участвует в регуляции альтернативного сплайсинга, упаковке только что синтезированных транскриптов, транспорте молекулы мРНК и их локальной трансляции, регуляции стабильности мРНК, активации или репрессии трансляции, ингибирует включение 7 экзона в транскрипт *SMN* [32].

Факторы, регулирующие транскрипцию: *CREB1* (белок 1, связывающий чувствительный к цАМФ элемент), *IRF-1* (регуляторный фактор интерферона 1), *PRL* (пролактин), *STAT5* (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5). Ген *CREB1* является членом семейства ДНК-связывающих белков лейциновой молнии. Белок индуцирует транскрипцию генов в ответ на гормональную стимуляцию пути цАМФ. В отношении белка *SMN* увеличивает его транскрипцию [33]. *IRF-1* действует как транскрипционный активатор или репрессор генов-мишеней. *IRF-1* регулирует экспрессию генов-мишеней путем связывания с интерферон-стимулируемым ответным элементом в их промоторах [34]. *PRL* повышает уровень *SMN* через активацию пути «сигнальный преобразователь и активатор транскрипции *STAT5*». Пролактин повышает уровни белка *SMN* в культивируемых нейронных клетках человека и мыши. Введение *STAT5*-специфической мРНК блокирует эффект пролактина. Следовательно, индуцированное пролактином транскрипционное повышение уровня *SMN* опосредовано активацией *STAT5*. *STAT5* взаимодействует с сайтом связывания в промоторе *SMN2* и стимулирует его транскрипцию. Конститутивная экспрессия *STAT5* (путем трансфекции *Stat5A1*6*) увеличивает количество клеток с *SMN* в ядре и длину аксонов в двигательных нейронах [35, 36].

Факторы, стабилизирующие мРНК: *U1A* (сплайсosomal белок *U1A*), *HuR/p38* (Hu антиген R, *ELAV*-подобный РНК-связывающий белок). В цитоплазме клеток *SMN* связывается с 7 белками *Sm* (*Sm B/B'*, *D1*, *D2*, *D3*, *E*, *F* и *G*) и собирает их в гептамерное кольцо на мРНК. После сборки кора *Sm* новые мРНК импортируются в ядро и направляются в тельца Кахала, где собираются с несколькими дополнительными мРНК-специфическими белками. После дальнейшего

созревания мРНК могут функционировать при сплайсинге пре-мРНК. *U1A* связывается напрямую, с высокой аффинностью и специфичностью с 3'-UTR *SMN*, прилегающим к сайту полиаденилирования. Экспрессия *U1A* в избытке вызывает ингибирование полиаденилирования *SMN* и снижает уровни белка *SMN* [37, 38]. Антиген R (*HuR*) является ARE-связывающим белком (*AREBP*), который повышает стабильность мРНК *SMN*. Активация пути *p38* посредством обработки анизомизином *in vitro* индуцирует транслокацию *HuR* из ядра в цитоплазму, где он связывается с мРНК *SMN*, что приводит к более высокой экспрессии белка *SMN* [39].

Факторы, влияющие на посттрансляционную модификацию: *PKA* (протеин киназа альфа), *GSK3* (киназа гликогенсинтазы-3). Активация *PKA* ингибирует деградацию *SMN* [40]. Инактивация *GSK3* уменьшает фосфорилирование *SMN* и повышает стабильность белка. *VIP-135* избирательно ингибирует изоформу *GSK3β*, увеличивает уровень *SMN* в фибробластах, играет окислительно-протективную роль, как показано в исследовании N.R. Makhortova и соавт. (2011), в культивируемых кортикальных нейронах, незначительно увеличивает продолжительность жизни мышечной модели с тяжелой формой *SMN17* [41, 42].

Также изучено влияние экзогенных факторов на уровень белка *SMN*, таких как голодание, гипоксия, окислительный стресс. Голодание снижает вероятность сплайсинга в гене *SMN1* у мышей с СМА, замедляет анаболические процессы, снижает выживаемость мышей [43]. Гипоксия снижает уровень *FL-SMN2*. В соответствии с наблюдениями T.W. Bebee и соавт. (2012) респираторное вмешательство показало значительное улучшение у мышей со СМА [44]. Возможными механизмами являются окислительный стресс, деградация протеасом, увеличенные aberrantly сплайсированные транскрипты, которые в совокупности могут вызвать быструю смерть пациентов со СМА 5q типа I или у тяжело пораженных мышей [45, 46].

Описано достаточное количество факторов, не влияющих на уровень белка *SMN*. В последнее время интерес прикован к ряду белков, улучшающих процесс эндоцитоза в синапсах, так как недавно было установлено, что именно нарушение эндоцитоза является одним из ключевых механизмов патогенеза СМА 5q. Эти белки представлены пластином 3 (*PLS3*), коронином 1C (*CORO1C*), нейрокальцином дельта (*NCALD*) и кальцийневриноподобным белком (*CHP1*).

Модификаторы, влияющие на динамику цитоскелета и F-актина: *PLS3* (пластин 3), *ACTN* (актин), *ProA/Rho kinase* (трансформирующая протеин *ProA/Rho*-ассоциированная протеинкиназа), *CORO1C* (коронин 1C), *NCALD* (нейрокальцин дельта), *CHP1* (кальцийневриноподобный белок). *SMN*-истощенные клетки демонстрируют пониженное количество F-актина, что может быть связано с нарушением транспорта мРНК β-актина вдоль аксонов. Динамика

F-актина важна во многих клеточных процессах, включая развитие аксонов, клеточную полярность, миграцию, перенос везикул и эндоцитоз.

Ген *PLS3* картирован на X-хромосоме и является специфическим для пола защитным модификатором. Пластин 3 сверхэкспрессируется в лимфобластах женщин со СМА 5q. *PLS3* представляет собой Ca^{2+} -зависимый белок, связывающий F-актин и влияющий на соотношение G/F-актин [47]. В настоящее время неясно, почему повышенная экспрессия *PLS3* обнаруживается у одних женщин в большей степени, чем у других. Кроме того, существуют исключительные случаи сверхэкспрессии *PLS3* у мужчин, которые, скорее всего, обоснованы действием других модифицирующих факторов. При изучении семей с дискордантными братьями и сестрами было обнаружено, что уровни мРНК *PLS3* выше у женщин с более легкой СМА 5q, чем у братьев и сестер с более тяжелой клиникой. Сверхэкспрессия *PLS3*, белка, связывающего F-актин, защищает от СМА у людей, мышей, рыбок данио, мух и нематод [48, 49]. Сверхэкспрессия трансгенного аллеля *PLS3* привела к выживанию более 250 дней у 60 % мышей [50]. Актин (*ACTN*) играет роль в важных клеточных процессах, таких как цитокинез, миграция и адгезия, участвует в формировании синапсов. Актин конкурирует с кальмодулином за связывание и дальнейшую нацеленность и стабилизацию экспрессии Ca^{2+} -канала L-типа на поверхности мембраны первичных нейронов гиппокампа. Нарушение регуляции этого взаимодействия приводит к перегрузке кальцием и запускает Ca^{2+} -зависимый эндоцитоз. Ингибирование пути ROCK (ProA/Rho kinase) путем лечения фасудилом (одобрено FDA) и Y-27632 приводит к значительному увеличению выживаемости мышей *Smn2B*. Наблюдается увеличение размера миофибрилл, связанное со снижением экспрессии миогенина [51–54]. Последние данные показали, что *CORO1C* также участвует в эндоцитозе и имеет второй сайт связывания актина, который обеспечивает кооперативное связывание с F-актином. Наличие более чем 1 сайта связывания F-актина позволяет *CORO1C* действовать как белок, связывающий F-актин, подобно *PLS3*. По результатам исследований S. Hosseinibarkooie и соавт. (2016), сверхэкспрессия *CORO1C*, а также *PLS3* способна восстановить эндоцитоз в клетках у рыбок данио с нокаутом *SMN* [47]. В ходе многочисленных экспериментов *in vitro* и *in vivo* L. Torres-Benito и соавт. (2019) продемонстрировали, что снижение *NCALD* восстанавливает нарушенный эндоцитоз при СМА. Нейрокальцин дельта представляет собой Ca^{2+} -зависимый негативный регулятор эндоцитоза, так как нокаут *NCALD* улучшает эндоцитоз в моделях СМА 5q и фармакологически индуцированные дефекты эндоцитоза у рыбок данио. Таким образом, аналогично генетически индуцированному снижению *NCALD* однократная инъекция *NCALD* ASO3 внутривенно снижает количество

NCALD, особенно в наиболее критический период развития и созревания нервно-мышечного соединения, способствует эндоцитозу синаптических пузырьков и нейротрансмиссии [55]. *CHP1* является ингибитором кальцинейрина, который дефосфорилирует (приводит в неактивное состояние) белки, участвующие в эндоцитозе. Уровень *CHP1* был повышен в спинном и головном мозге мышей со СМА с тяжелым поражением (*Smn^{ko/ko}*; *SMN2^{tg/0}*) по сравнению с гетерозиготными мышами со СМА. Нокаут *CHP1* привел к увеличению длины нейритов и полному восстановлению до контрольных уровней. Вместо этого сверхэкспрессия *CHP1-GFP* приводила к более коротким нейритам. Как показали E. Janzen и соавт. (2018), снижение *CHP1* улучшает аксональный фенотип СМА не только *in vitro*, но и *in vivo* на модели рыбок данио со СМА [56].

Особый интерес представляет метилирование ДНК как наиболее стабильная модификация, изменяющая характер экспрессии генов. Исследователи провели анализ метилирования всего генома и выявили около 40 сайтов CpG, связанных с генами, которые значительно различаются по метилированию у пациентов со СМА и у здоровых людей того же возраста. Уровень метилирования 2 сайтов: CpG1 и CpG4 в 5' UTR *SLC23A2* (член 2 семейства 23 переносчиков растворенных веществ) был снижен на 14–17 % у пациентов со СМА 5q III–IV типа по сравнению с пациентами со СМА I типа. Кроме того, только у мужчин со СМА 5q уровень метилирования мишени CpG2 и близлежащих участков CpG1 был ниже на 19–22 % у пациентов со СМА 5q III–IV типа по сравнению с пациентами со СМА I типа. Ген *SLC23A2* кодирует белок *SLC23A2*, котранспортер натрия аскорбата, который обеспечивает высокую концентрацию аскорбата в центральной нервной системе. Аскорбат выполняет функции, критически важные для центральной нервной системы: антиоксидантную защиту, амидирование пептидов, образование миелина, синаптическое потенцирование и защиту от токсичности глутамата. Следовательно, более низкие уровни метилирования могут свидетельствовать о более высоком уровне экспрессии *SLC23A2*. Сравнение между пациентами мужского пола со СМА 5q III–IV и I типа продемонстрировало 16 % снижение уровней метилирования сайта-мишени CpG4, принадлежащего 5'UTR *NCOR2* (корепрессор 2 ядерных рецепторов). Ген *NCOR2* играет важную роль в регуляции транскрипции, кодирует белок SMRT (медиатор молчания для ретиноидов и рецепторов гормонов щитовидной железы). SMRT вместе с белком *NCOR1* образует сердцевину многосубъединичных комплексов, которые содержат 1 из 3 разных классов гистоновых деацетилаз (HDAC) и репрессируют транскрипцию разных генов [57]. Согласно базам данных генома человека, ген *DYNC1H1* (тяжелая цепь 1 цитоплазматического динеина 1), состоящий из 78 экзонов, имеет 2 значимых CpG-островка: в его промоторной области

и в области экзонов 36 и 37. CpG-островки, встречающиеся в большинстве промоторов, должны быть метилированными для связывания факторов транскрипции и РНК-полимеразы II, тогда как CpG-островки внутри генных тел должны быть метилированы для предотвращения такого несанкционированного связывания. Тяжелые фенотипы СМА 5q, связанные с более низкими уровнями метилирования экзона 37 гена *DYNC1H1*, указывают на то, что даже небольшое отклонение от гиперметилированного состояния тела гена может иметь существенные последствия. Было показано, что α -моторные нейроны особенно чувствительны к нарушению функции динеина, которая частично кодируется геном *DYNC1H1*. Такое специфическое повреждение α -моторных нейронов, вызванное отсутствием действия динеина, аналогично эффекту дефицита SMN, приводящему к СМА 5q. Нарушение способности динеина к полному ретроградному аксональному транспорту, по-видимому, является основной причиной повышенной чувствительности двигательных нейронов к нарушению функции динеина [58].

Данные литературы указывают на модифицирующее действие гена *NAIP* как ингибитора апоптоза моторных нейронов и гена *SERF1A*, который может регулировать агрегацию белка SMN. Делеция гена *SERF1A* была обнаружена у всех пациентов со СМА 5q типа I, у 50 % пациентов с типом II и у 31 % пациентов с типом III. Одна копия *SERF1A* определена в 60 % случаев СМА 5q типа I, две копии – у пациентов со СМА типа II и III. Уровни экспрессии генов *SERF1A* и *NAIP* были ниже у пациентов со СМА типа I [59]. Наблюдалась значительная разница между контрольной группой и группой пациентов с делецией *NAIP* ($p = 0,0095$) и делецией *GTF2H2* ($p = 0,0049$), но не было обнаружено существенной разницы между подтипами СМА. В исследовании корреляции генотип–фенотип, проведенном на Кипре, было подчеркнуто, что гомозиготная делеция *NAIP* и *GTF2H2* может вызвать тяжелый фенотип у пациентов со СМА 5q [60].

Полноэкзомное секвенирование дискордантной семьи со СМА 5q выявило варианты нуклеотидной последовательности в гене *TLL2* (толлоидоподобный белок 2) у братьев и сестер с более мягким фенотипом. *TLL2* кодирует протеиназу семейства белков BMP-1/TLD и способен активировать миостатин (MSTN; фактор дифференцировки роста 8), который ингибирует рост скелетных мышц. Предполагается, что точечные мутации *TLL2* снижают активацию MSTN. Ингибиторы MSTN (такие как SRK-015) показали терапевтический эффект у J. Jiang и соавт. (2019) на моделях СМА на мышцах и в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов со СМА 5q [61].

Таким образом, на тяжесть клинической картины могут влиять факторы, изменяющие экспрессию белка SMN. К ним относятся количество копий гена *SMN2*, точки-модификаторы, факторы, регулирующие транскрипцию, стабилизирующие мРНК, влияющие на пост-

трансляционную модификацию, экзогенные факторы. Факторы, не влияющие на белок: модификаторы, изменяющие динамику цитоскелета и F-актина, метилирование ДНК, делеции других генов, расположенных в локусе SMN.

Медикаментозная терапия СМА 5q

Знание молекулярных основ патогенеза СМА позволило исследователям разработать 2 подхода к терапии: этиотропная генная терапия и патогенетическая терапия с помощью модификаторов сплайсинга гена *SMN2*, увеличивающих экспрессию полноразмерного функционального белка.

Препарат онасемноген абепарвовек содержит трансген, представляющий собой полную копию стабильного функционирующего гена *SMN1* человека, который комбинируют с гибридным энхансером цитомегаловируса и промотором β -актина птиц, обеспечивающими непрерывную и стабильную экспрессию гена *SMN1*. Для доставки генной конструкции используют аденоассоциированный вирусный вектор серотипа 9 (AAB9), способный проникать через гематоэнцефалический барьер и обладающий тропизмом к нейронам. AAB9 – нереплицирующийся вирус, поэтому он не интегрирует и не модифицирует ДНК пациента. Попадая в ядро, трансген, сворачиваясь, образует кольцевую эписому.

Препарат нусинерсен основан на работе антисмыслового олигонуклеотида, который связывается со специфической последовательностью незрелой мРНК гена *SMN2*, что приводит к включению экзона 7 в мРНК. Молекула *SMN2* с экзоном 7 является стабильной и может практически в полном объеме выполнять функции *SMN1*.

Рисдиплам представляет собой модификатор сплайсинга пре-мРНК гена выживаемости двигательных нейронов *SMN2* и направлен на включение экзона 7 в транскрипт мРНК, что приводит к образованию функционального и стабильного белка SMN. Рисдиплам является первым пероральным препаратом в терапии СМА, проникает через гематоэнцефалический барьер, противопоказан во время беременности.

Кроме этиотропной и патогенетической терапии активно исследуются и другие подходы.

Клеточная терапия направлена на повышение мышечной массы и улучшение моторных функций пациентов со СМА. Наиболее перспективными являются ингибиторы миостатина и активаторы тропонина скелетных мышц (FSTA). Миостатин является одним из соединений, трансформирующих фактор роста TGF β , которые подавляют избыточный рост мышц и экспрессируются в основном в скелетных мышцах. Применение ингибитора миостатина SRK-015 у мышей с моделью СМА улучшало функцию мышц и повышало их массу. Соединение FSTA, например СК-2127107, замедляет высвобождение ионов кальция, что приводит

к повышению сократимости мышечных волокон и мышечной функции. Проведены клинические испытания фазы I на здоровых добровольцах. В настоящее время проводится фаза II двойного слепого плацебоконтролируемого исследования фармакодинамического эффекта СК-2127107 на функцию скелетных мышц и утомляемость у пациентов со СМА типов II–IV [62].

Системное введение пролактина мышам индуцировало экспрессию SMN в головном и спинном мозге, улучшало двигательную функцию и повышало выживаемость в модели тяжелой СМА на мышах. Полученные данные позволили рассматривать пролактин в качестве потенциальной лекарственной субстанции для лечения больных СМА.

Активация пути p38 MAPK индуцирует экспрессию SMN за счет запуска HuR-опосредованной стабилизации мРНК SMN, увеличивает пул транскриптов, доступных для трансляции, тем самым повышая уровни функциональных белков SMN. Целекоксиб способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Чтобы исследовать потенциальную роль целекоксиба в регуляции экспрессии гена *SMN in vitro*, клетки NT2, MN-1 вместе с фибробластами пациентов со СМА I типа обрабатывали целекоксибом (5 нМ) в течение 24 ч, а затем собирали для вестерн-блоттинга. Было обнаружено, что уровни белка SMN повышались во всех

клеточных линиях при обработке целекоксибом. Результаты работы F. Fagoog и соавт. (2013) показывают, что низкие дозы целекоксиба увеличивают уровни белка SMN в линиях нервных клеток человека и мышцы, а также в фибробластах пациентов со СМА [63].

Заключение

Введение в России с 2023 г. расширенного неонатального скрининга поставило проблемы выбора терапевтической стратегии для бессимптомных детей. Согласно клиническим рекомендациям, у новорожденных, имеющих 4 и более копий гена *SMN2*, необходимо ждать появления первых симптомов для начала терапии, хотя у пациентов с 4 копиями *SMN2* может наблюдаться любой тип СМА 5q.

Изучение модифицирующих факторов СМА, связанных с нуклеотидной структурой гена *SMN2*, является необходимым диагностическим шагом для назначения своевременного лечения препаратами этиотропной или патогенетической терапии. С другой стороны, идентификация модификаторов открывает новые перспективы для развития терапии СМА 5q. Изучение факторов, влияющих на уровень протеина SMN и не связанных с геном *SMN2*, важно для поиска лекарственных веществ, дополняющих препараты патогенетической и этиотропной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tisdale S., Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci* 2015;35(23):8691–700. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0417-15.2015
- Ogino S., Leonard D.G., Rennert H. et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002;110:301–7. DOI: 10.1002/ajmg.10425
- Prior T.W., Snyder P.J., Rink B.D. et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:1605–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.33474
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. *ASHG* 2016;2476. DOI: 10.13140/RG.2.2.16245.60642
- Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012;20:27–32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134
- Chaytow H., Huang Y.T., Gillingwater T.H., Faller K.M.E. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:3877–94. DOI: 10.1007/s00018-018-2849-1
- Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W. Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta* 2017;1860(3):299–315. DOI: 10.1016/j.bbagg.2016.12.008
- Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
- Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7896. DOI: 10.3390/ijms22157896
- Ogino S., Wilson R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4(1):15–29. DOI: 10.1586/14737159.4.1.15
- Ruhno C., McGovern V.L., Avenarius M.R. et al. Complete sequencing of the *SMN2* gene in SMA patients detects *SMN* gene deletion junctions and variants in *SMN2* that modify the SMA phenotype. *Hum Genet* 2019;138(3):241–56. DOI: 10.1007/s00439-019-01983-0
- Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44
- Dil A.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Characteristics of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3): 36–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/22228721-2022-12-3-36-44
- Wu X., Wang S.H., Sun J. et al. A-44G transition in *SMN2* intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2017;26(14):2768–80. DOI: 10.1093/hmg/ddx166
- Wirth B., Herz M., Wetter A. et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: Identification of subtle *SMN1* mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation and implications for genetic counseling. *Am J Hum Gene* 1999;64(5):1340–56. DOI: 10.1086/302369
- Jedličková I., Přistoupilová A., Nosková L. et al. Spinal muscular atrophy caused by a novel Alu-mediated deletion of exons 2a–5 in *SMN1* undetectable with routine genetic testing. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(7):8(7):e1238. DOI: 10.1002/mgg3.1238
- Thauvin-Robinet C., Drunat S., Saugier Veber P. et al. Homozygous *SMN1* exons 1–6 deletion: Pitfalls in genetic counseling and

- general recommendations for spinal muscular atrophy molecular diagnosis. *Am J Med Genet* 2012;158A(7):1735–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.35402
17. Gambardella A., Mazzei R., Toscano A. et al. Spinal muscular atrophy due to an isolated deletion of exon 8 of the telomeric survival motor neuron gene. *Ann Neurol* 1998;44(5):836–9. DOI: 10.1002/ana.410440522
 18. Mercer J.M. Unequal crossing over. *Ref Mod Life Sci* 2017. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.07324-6
 19. Wirth B., Brichta L., Schrank B. et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased *SMN2* copy number. *Hum Genet* 2006;119(4):422–8. DOI: 10.1007/s00439-006-0156-7
 20. Crawford T.O., Paushkin S., Kobayashi D.T. et al. Evaluation of SMN protein, transcript and copy number in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS One* 2012;7(4):33572. DOI: 10.1371/journal.pone.0033572
 21. Zhang Y., He J., Zhang Y. et al. The analysis of the association between the copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein genes and the clinical phenotypes in 40 patients with spinal muscular atrophy. *Observational study. Medicine* 2020;99(3):e18809. DOI: 10.1097/MD.00000000000018809
 22. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
 23. Wirth B., Mendoza-Ferreira N., Torres-Benito L. Spinal muscular atrophy disease modifiers. *Spinal Muscular Atrophy Disease Mechanisms and Therapy* 2020:191–210. DOI: 10.1016/B978-0-12-803685-3.00012-4
 24. Wadman R., Jansen M., Stam M. et al. Intragenic and structural variation in the *SMN* locus and clinical variability in spinal muscular atrophy. *Brain Communications* 2020;2(2):fcaa075. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa075
 25. Prior T.W., Krainer A.R., Hua, Y. et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the *SMN2* gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):408–13. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.08.002
 26. Vezain M., Saukkonen A.M., Goïna, E. et al. A rare *SMN2* variant in a previously unrecognized composite splicing regulatory element induces exon 7 inclusion and reduces the clinical severity of spinal muscular atrophy. *Hum Mutat* 2010;31(1):E1110–E1125. DOI: 10.1002/humu.21173
 27. Bernal S., Alías L., Barceló M.J. et al. The c.859G>C variant in the *SMN2* gene is associated with types II and III SMA and originates from a common ancestor. *J Med Genet* 2010;47(9):640–2. DOI: 10.1136/jmg.2010.079004
 28. Blasco-Pérez L., Costa-Roger M., Leno-Colorado J. Deep molecular characterization of milder spinal muscular atrophy patients carrying the c.859G>C variant in *SMN2*. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):82–9. DOI: 10.3390/ijms23158289
 29. Qu Y.-J., Bai J.-L., Cao Y.-Y. et al. A rare variant (c.863G>T) in exon 7 of *SMN1* disrupts mRNA splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Gen* 2016;24(6):864–70. DOI: 10.1038/ejhg.2015.213
 30. Garbes L., Riessland M., Wirth B. Histone acetylation as a potential therapeutic target in motor neuron degenerative diseases. *Curr Pharm Des* 2013;19(28):5094–104. DOI: 10.2174/13816128113199990356
 31. Nasim M., Chernova T.K., Chowdhury H.M. et al. HnRNP G and Tra2 β : opposite effects on splicing matched by antagonism in RNA binding. *Hum Mol Gen* 2003;12(11):1337–48. DOI: 10.1093/hmg/ddg136
 32. Kashima T., Rao N., David C.J., Manley J.L. hnRNP A1 functions with specificity in repression of *SMN2* exon 7 splicing. *Hum Mol Gen* 2007;16(24):3149–59. DOI: 10.1093/hmg/ddm276
 33. Majumder S., Varadharaj S., Ghoshal K. et al. Identification of a novel cyclic AMP-response element (CRE-II) and the role of CREB-1 in the cAMP-induced expression of the survival motor neuron (*SMN*) gene. *J Biol Chem* 2004;279(15):14803–11. DOI: 10.1074/jbc.M308225200
 34. Baron-Delage S., Abadie A., Echaniz-Laguna A. et al. Interferons and IRF-1 induce expression of the survival motor neuron (*SMN*) genes. *Mol Med* 2000;6(11):957–68.
 35. Ting C.H., Lin C.W., Wen S.L. et al. Stat5 constitutive activation rescues defects in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2007;16(5):499–514. DOI: 10.1093/hmg/ddl482
 36. Markham K., Schuurmans C., Weiss S. STAT5A/B activity is required in the developing forebrain and spinal cord. *Mol Cell Neurosci* 2007;35(2):272–82. DOI: 10.1016/j.mcn.2007.03.001
 37. Workman E., Veith A., Battle D.J. U1A regulates 3' processing of the survival motor neuron mRNA. *J Biol Chem* 2014;289(6):3703–12. DOI: 10.1074/jbc.M113.538264
 38. Kaida D., Berg M.G., Younis I. et al. U1 snRNP protects premRNAs from premature cleavage and polyadenylation. *Nature* 2010;468(7324):664–8. DOI: 10.1038/nature09479
 39. Farooq F., Balabanian S., Liu X. et al. Mitogen-activated protein kinase stabilizes *SMN* mRNA through RNA binding protein HuR. *Hum Mol Genet* 2009;18(21):4035–45. DOI: 10.1093/hmg/ddp352
 40. Burnett B.G., Munoz E., Tandon A. et al. Regulation of *SMN* protein stability. *Mol Cell Biol* 2009;29(5):1107–15. DOI: 10.1128/MCB.01262-08
 41. Makhortova N.R., Hayhurst M., Cerqueira A. et al. A screen for regulators of survival of motor neuron protein levels. *Nat Chem Biol Nat Chem Biol* 2011;7(8):544–52. DOI: 10.1038/nchembio.595
 42. Chen P.C., Gaisina I.N., El-Khodor B.F. et al. Identification of a maleimide-based glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitor, BIP-135, that prolongs the median survival time of $\Delta 7$ SMA KO mouse model of spinal muscular atrophy. *ACS Chem Neurosci* 2012;3(1):5–11. DOI: 10.1021/cn200085z
 43. Sahashi K., Hua Y., Ling K.K. et al. TSUNAMI: an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals. *Genes Dev* 2012;26(16):1874–84. DOI: 10.1101/gad.197418.112
 44. Bebee T.W., Dominguez C.E., Samadzadeh-Tarighat S. et al. Hypoxia is a modifier of *SMN2* splicing and disease severity in a severe SMA mouse model. *Hum Mol Genet* 2012;21(19):4301–13. DOI: 10.1093/hmg/dds263
 45. Zhang Z., Lotti F., Dittmar K. et al. *SMN* deficiency causes tissue specific perturbations in the repertoire of snRNAs and wide spread defects in splicing. *Cell* 2008;133(4):585–600. DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.031
 46. Wan L., Ottinger E., Cho S., Dreyfuss G. Inactivation of the *SMN* complex by oxidative stress. *Mol Cell* 2008;31(2):244–54. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.06.004
 47. Hosseinbarkooie S., Peters M., Torres-Benito L. The Power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):647–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014
 48. Oprea G.E., Krober S., McWhorter M.L. et al. Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 2008;320(5875):524–7. DOI: 10.1126/science.1155085
 49. Dimitriadi M., Sleigh J.N., Walker A. et al. Conserved genes act as modifiers of invertebrate *SMN* loss of function defects. *PLoS Genet* 2010;6(10):e1001172. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001172
 50. Hao L.T., Wolman M., Granato M., Beattie C.E. Survival motor neuron affects plastin 3 protein levels leading to motor defects. *J Neurosci* 2012;32(15):5074–84. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5808-11.2012
 51. Kremerskothen J., Plas C., Kindler S. et al. Synaptopodin, a molecule involved in the formation of the dendritic spine apparatus, is a dual actin/alpha-actinin binding protein. *J Neurochem* 2005;92(3):597–606. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02888.x
 52. Schulz T.W., Nakagawa T., Licznarski P. et al. Actin/alpha-actinin-dependent transport of AMPA receptors in dendritic spines: role of the PDZ-LIM protein RIL. *J Neurosci* 2004;24(39):8584–94. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2100-04.2004

53. Dobbins G.C., Luo S., Yang Z. et al. Alpha-actinin interacts with rapsyn in agrin-stimulated AChR clustering. *Mol Brain* 2008;1:18. DOI: 10.1186/1756-6606-1-18
54. Hall D.D., Dai S., Tseng P.Y. et al. Competition between α -actinin and Ca²⁺-calmodulin controls surface retention of the L-type Ca²⁺ channel CaV1.2. *Neuron* 2013;78(3):483–97. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.02.032
55. Torres-Benito L., Schneider S., Rombo R., Ling K.K. *NCALD* antisense oligonucleotide therapy in addition to nusinersen further ameliorates spinal muscular atrophy in mice. *Am J Hum Genet* 2019;105(1):221–30. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.008
56. Janzen E., Mendoza-Ferreira N., Hosseinbarkoobe S. et al. *CHP1* reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. *Brain* 2018;141(8):2343–61. DOI: 10.1093/brain/awy167
57. Zheleznyakova Yu.G., Nilsson E.K., Kiselev A.V. et al. Methylation levels of *SLC23A2* and *NCOR2* genes correlate with spinal muscular atrophy severity. *PLoS One* 2015;10(3):e0121964. DOI: 10.1371/journal.pone.0121964
58. Maretina M., Egorova A., Baranov V., Kiselev A. *DYNCH1* gene methylation correlates with severity of spinal muscular atrophy. *Ann Hum Genet* 2019;83(2):73–81. DOI: 10.1111/ahg.12288
59. Zhuri D., Gurkan H., Eker D. et al. Investigation on the effects of modifying genes on the spinal muscular atrophy phenotype. *Glob Med Genet* 2022; 9(3):226–36. DOI: 10.1055/s-0042-1751302
60. Karasu N., Acer H., Akalin H. Molecular analysis of *SMN2*, *NAIP* and *GTF2H2* gene deletions and relation with clinical subtypes of spinal muscular atrophy. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1442537/v1
61. Jiang J., Huang J., Gu J. et al. Genomic analysis of a spinal muscular atrophy (SMA) discordant family identifies a novel mutation in *TLL2*, an activator of growth differentiation factor 8 (myostatin): a case report. *BMC Med Genet* 2019;20. DOI: 10.1186/s12881-019-0935-3
62. Bharucha-Goebel D., Kaufmann P. Treatment advances in spinal muscular atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(11):91. DOI: 10.1007/s11910-017-0798-y
63. Farooq F., Abadia-Molina F., MacKenzie D. Celecoxib increases SMN and survival in a severe spinal muscular atrophy mouse model via p38 pathway activation. *Hum Mol Gen* 2013;22(17):3415–24. DOI: 10.1093/hmg/ddt191

Вклад авторов

М.А. Ахьямова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, дизайн рисунков и таблицы;
О.А. Шагина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
А.В. Поляков: редактирование статьи.

Authors' contributions

M.A. Akhiamova: review of publications on the topic of the article, writing the article, design of figures and table;
O.A. Shchagina: review of publications on the topic of the article, editing the article;
A.V. Polyakov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Ахьямова / M.A. Akhiamova: <https://orcid.org/0000-0002-7244-9654>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
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.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Наследственные спастические параплегии

Р.Ф. Кутлубаева¹, М.А. Кутлубаев¹, Р.В. Магжанов¹, Е.В. Сайфуллина¹, И.М. Хидиятова²⁻⁴

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

²Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук»; Россия, 450054 Уфа, проспект Октября, 71;

³ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»; Россия, 450076 Уфа, ул. З. Валиди, 32;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев mansur.kutlubaev@yahoo.com

Наследственные спастические параплегии – группа нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением кортикоспинального тракта, которые проявляются выраженной спастичностью и снижением силы в мышцах нижних конечностей. По клиническим проявлениям выделяют неосложненные (классические) и осложненные формы, по типу наследования – аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные. Механизмы развития наследственных спастических параплегий зависят от формы заболевания и связаны с мисфолдингом белков в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриальной дисфункцией, нарушением метаболизма холестерина и проч. Диагноз наследственных спастических параплегий устанавливается при наличии характерных клинико-анамнестических данных, при исключении других заболеваний центральной нервной системы и подтверждается молекулярно-генетическими методами. Лечение наследственных спастических параплегий симптоматическое.

Ключевые слова: болезнь Штрюмпеля, наследственные спастические параплегии, патогенез, диагностика, лечение

Для цитирования: Кутлубаева Р.Ф., Кутлубаев М.А., Магжанов Р.В. и др. Наследственные спастические параплегии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):74–82. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Hereditary spastic paraplegias

R.F. Kutlubaeva¹, M.A. Kutlubaev¹, R.V. Magzhanov¹, E.V. Sayfullina¹, I.M. Khidiyatova²⁻⁴

¹Bashkir State Medical University; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Scientific Center of Russian Academy of Sciences; 71 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;

³Ufa University of Science and Technology; 32 Z. Validi St., Ufa 450076, Russia;

⁴Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev mansur.kutlubaev@yahoo.com

Hereditary spastic paraplegias represent a group of hereditary neurodegenerative disorders predominantly affecting corticospinal tracts which manifest with prominent spasticity and reduced power in the muscles of the lower limbs. According to clinical signs hereditary spastic paraplegias are divided into uncomplicated (classic) and complicated forms, according to the nature of inheritance – into autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked. Mechanisms of the development of hereditary spastic paraplegias depend on the form and could be associated with misfolding of the proteins in endoplasmic reticulum, mitochondrial dysfunction, changes in the cholesterol metabolism etc. Diagnosis is made after exclusion of other disorders of the central nervous system and could be confirmed by molecular genetic methods. Treatment of hereditary spastic paraplegias is symptomatic.

Keywords: Schtrumpel disease, hereditary spastic paraplegias, pathogenesis, diagnosis, treatment

For citation: Kutlubaeva R.F., Kutlubaev M.A., Magzhanov R.V. et al. Hereditary spastic paraplegias. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):74–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>

Введение

Наследственные спастические параплегии (НСП) представляют собой группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением кортикоспинального тракта, которые проявляются выраженной спастичностью и снижением силы в мышцах нижних конечностей [1].

Первое описание НСП принадлежит немецкому невропатологу Эрнсту Адольфу фон Штрюмпелю. Через 8 лет, в 1888 г., Морис Лорен провел полное клинико-анатомическое исследование заболевания. В середине XX века Шварц описал патологоанатомическую картину НСП с изменениями преимущественно в кортикоспинальном тракте и задних канатиках спинного мозга. В начале 1980-х годов Анита Хардинг провела анализ клинической картины НСП и предложила ее разделение на неосложненную и осложненную формы. Исследования последних лет позволили выявить более 100 генетических локусов, дефекты в которых могут привести к развитию НСП [1–3].

Распространенность различных форм НСП варьирует от 1,8 до 9,8 случая на 100 тыс. населения в различных популяциях [2–5]. В Европе она составляет около 3–10 случаев, а в Японии – 0,2 случая на 100 тыс. населения [4, 6]. В Республике Башкортостан, по нашим данным, распространенность НСП составила 3,5 случая на 100 тыс. населения [2].

Классификации наследственных спастических параплегий

Предложено несколько классификаций НСП: клиническая, генетическая, патофизиологическая. НСП в первую очередь подразделяются на неосложненные формы с исключительным поражением пирамидной системы и осложненные формы – с дополнительными неврологическими и экстракраневральными проявлениями [6]. Мутации в одном и том же гене могут приводить к развитию как неосложненной, так и осложненной формы болезни [7].

К осложненным формам НСП также относятся варианты болезни, при которых выявляются изменения на сканах магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга, представленные гипомиелинизацией, истончением мозолистого тела, гидроцефалией, атрофией мозжечка или спинного мозга [8–10].

В зависимости от возраста манифестации выделяют НСП I типа – с ранним началом, до 35 лет, и НСП II типа (классическую форму) – с дебютом после 35 лет [4]. По типу наследования описаны аутосомно-доминантные формы (SPG3A, SPG4, SPG6, SPG8, SPG9A, SPG10, SPG12, SPG13, SPG17, SPG19, SPG29, SPG31, SPG33, SPG36, SPG37, SPG38, SPG41, SPG42, SPG56A, SPG72, SPG73, SPG80, формы, ассоциированные с мутациями в генах *KCNA2*, *ERLIN2*, *ATPIA1*, *DNM2*), аутосомно-рецессивные формы (SPG5, SPG7, SPG9B, SPG11, SPG14, SPG15, SPG18, SPG20, SPG21,

SPG23, SPG24, SPG25, SPG26, SPG27, SPG28, SPG30, SPG32, SPG35, SPG39, SPG43, SPG44, SPG45/SPG65, SPG46, SPG47, SPG48, SPG49, SPG50, SPG51, SPG52, SPG53, SPG54, SPG55, SPG56, SPG57, SPG58, SPG59, SPG60, SPG61, SPG62, SPG63, SPG64, SPG66, SPG67, SPG68, SPG69, SPG70, SPG71, SPG72, SPG74, SPG75, SPG76, SPG77, SPG78, SPG79, SPG81, SPG82, SPG83, SPG84, SPG85, SPG86, SPG87, SPG88) и X-сцепленные формы (SPG1, SPG2, SPG16, SPG22, SPG34). Спастический парапарез описан и при определенных мутациях в генах митохондриальной ДНК (*MT-ATP6*, *MT-TI*, *MT-CO3*, *MT-ND4*), но он является одним из проявлений мультисистемной картины митохондриального заболевания, поэтому отдельное выделение подгруппы спастических параплегий с митохондриальным наследованием является спорным. По патофизиологическим механизмам развитие НСП может быть связано с нарушением транспорта белков (SPG3A, SPG4, SPG10, SPG11, SPG20, SPG22, SPG30, SPG53, SPG58, SPG59, SPG60, SPG88), с митохондриальной дисфункцией (SPG7, SPG13, SPG20, SPG28, SPG31, SPG43, SPG55, SPG74, SPG77, SPG83), с дисфункцией эндоплазматического ретикула (ЭПР) (SPG3A, SPG4, SPG12, SPG18, SPG31, SPG57, SPG61, SPG62, SPG72, SPG73, SPG86), с нарушением обмена липидов и ганглиозидов (SPG5A, SPG26, SPG28, SPG35, SPG39, SPG42, SPG46, SPG54, SPG56, SPG66, SPG67, SPG81, SPG82, SPG84, SPG86), с нарушением пуринового обмена (SPG63, SPG64, SPG65), с миелинопатией (SPG1, SPG2, SPG75) [4].

Клинические особенности наследственных спастических параплегий

В клинической картине пациентов как с неосложненной, так и с осложненной НСП доминируют моторные нарушения в виде медленно прогрессирующего нижнего спастического парапареза с характерным нарушением походки [2]. Спастичность, как правило, наиболее выражена в мышцах задней поверхности бедра, четырехглавой мышце, приводящей мышце бедра, икроножной и камбаловидной мышцах, в то время как слабость – в подвздошно-поясничной мышце, мышцах задней поверхности бедра и передней большеберцовой мышце. Степень пареза и спастичности может варьировать. В одних случаях наблюдается выраженное повышение мышечного тонуса без снижения силы, в других – степень пареза и спастичности сопоставимы. В неврологическом статусе многих пациентов также отмечается оживление глубоких рефлексов с верхних конечностей без клинически значимых двигательных нарушений. Реже у пациентов с НСП выявляется легкое снижение глубокой чувствительности (обычно нарушается вибрационное чувство в ногах) за счет распространения дегенеративного процесса на задние канатики спинного мозга [10]. У пациентов с НСП могут развиваться нарушения мочеиспускания за счет детрузор-сфинктерной диссинергии и гиперактивности

детрузора, а также недержание кала [11]. При осложненных формах НСП наблюдается целый ряд дополнительных симптомов, которые представлены в табл. 1 [4]. Наиболее часто встречаются ассоциации с нейропатиями, когнитивными нарушениями и атаксией. Наличие в клинической картине наряду со спастичностью атаксии позволило выделить фенотип «спастичность + атаксия» и определить спектр заболеваний, помимо НСП, симптоматика которых включает данное сочетание.

Патоморфологические изменения при наследственных спастических параплегиях

Основные механизмы развития НСП связаны с аксональной дегенерацией центральных мотонейро-

нов нижних конечностей, у большинства пациентов с НСП выявляются нейровизуализационные признаки атрофии кортикоспинального тракта, а также задних канатиков спинного мозга [12]. Уменьшение объемов мозолистого тела, головного мозга и мозжечка у пациентов с НСП описано в проспективном исследовании М.С. Jr. França и соавт. [13].

Патоморфологические изменения в центральной нервной системе у пациентов с НСП варьируют в зависимости от генотипа. У пациентов с SPG4 выявляются признаки атрофии белого и серого вещества спинного мозга, изменения в головном мозге характеризуются снижением объема таламуса, хвостатого ядра, красного ядра и мозолистого тела [14]. Для пациентов

Таблица 1. Клиническая классификация наследственных спастических параплегий

Table 1. Clinical classification of hereditary spastic paraplegias

Форма НСП Form of HSP	Характер симптомов Symptom profile	Клинические проявления Clinical presentation	
Неосложненная НСП Uncomplicated HSP	Спастический пара- или тетрапарез в сочетании с легким снижением глубокой чувствительности и дисфункцией тазовых органов Spastic para- or quadripareis in combination with mild reduction of proprioception and dysfunction of pelvic organs		
Осложненная НСП Complicated HSP	Неврологические Neurological	Мозжечковая недостаточность Cerebellar dysfunction	Мозжечковая атаксия Cerebellar ataxia
		Когнитивные нарушения Cognitive impairment	Деменция, задержка умственного развития Dementia, intellectual disability
		Эпилепсия Epilepsy	
		Нейропатии Neuropathies	Аксональная или демиелинизирующая полинейропатия с вегетативными и сенсорно-моторными нарушениями Axonal or demyelinating polyneuropathy with autonomic and sensorimotor changes
		Миопатии Myopathies	Птоз, наружная офтальмоплегия Ptosis, external ophthalmoplegia
		Психические нарушения Mental disorders	Психозы Psychoses
	Экстрапирамидные нарушения Extrapyramidal disorders	Хорея, паркинсонизм, дистония Chorea, parkinsonism, dystonia	
	Экстракраниальные Extraneural	Поражение глаз Eye disorders	Атрофия зрительных нервов, нейропатия зрительных нервов, пигментный ретинит, катаракта, макулярная дегенерация Atrophy of optic nerve, optic neuropathy, retinitis pigmentosa, cataract, macular degeneration
		Поражение опорно-двигательного аппарата Disorders of musculoskeletal system	Сколиоз, дислокация тазобедренного сустава, различные деформации стопы Scoliosis, dislocation of the hip, various deformities of the foot
		Аномалии развития Developmental anomalies	Макро- или микроцефалия, низкорослость, дисморфизм лица и др. Macro- and microcephaly, short stature, dysmorphism of the face, etc.

Примечание. НСП – наследственная спастическая параплегия.

Note. NSP – hereditary spastic paraplegia.

с SPG3A нейровизуализационные изменения в спинном и головном мозге не характерны. У пациентов с SPG7 описаны поражения белого вещества вокруг мозолистого тела и атрофия мозжечка, которая коррелировала с явлениями мозжечковой атаксии. У пациентов с SPG8 описаны признаки двусторонней атрофии коры пре- и постцентральной извилин, а также бледного шара. Атрофия спинного мозга, агенезия/гипоплазия мозолистого тела, грубые изменения в коре, белом веществе больших полушарий, а также в мозжечке наблюдаются у пациентов с SPG11 [9, 15].

Молекулярно-генетические механизмы развития наследственных спастических параличей

Как было показано ранее, формы НСП подразделяются по нарушению клеточных процессов: дисфункции эндоплазматического ретикулума или митохондрий, белкового транспорта, миелинизации, метаболизма липидов, ганглиозидов, пуринов и др. [5, 7]. При ряде форм НСП нарушаются несколько взаимосвязанных процессов. Наибольшее число работ было посвящено мутациям в гене *SPAST*, которые приводят к развитию SPG4, одной из наиболее частых форм НСП. Этот ген кодирует спастин – белок из группы АТФ-аз, разрывающий стабильные ацетилированные микротрубочки. В результате синтеза аномального спастина нарушается транспорт в микротрубочках митохондрий и перокси-сом. В ЭПР из-за нарушения шапероновой активности спастина и в результате мисфолдинга накапливаются белки с неправильной четвертичной структурой (стресс ЭПР). Данные изменения усиливают окислительный стресс, повышают чувствительность к активным формам кислорода, в частности, к гидроксиду водорода. На клеточном уровне это ведет к набуханию аксонов, нарушению процессов внутриклеточной регенерации и аксональной дегенерации [16]. Дисфункция ЭПР и, как следствие, нарушение процесса фолдинга белков лежат в основе развития SPG3, связанной с мутациями в гене атластин 1 (*ATL1*) [17], а также SPG31, связанной с мутациями в гене *REEP1* (receptor expression enhancing protein 1) [18]. Наряду с функциями формирования и функционирования ЭПР и молекулярного транспорта, белки спастин и атластин 1 вовлечены в регуляцию рецептор-опосредованного сигналинга. Эти белки, а также белки спартин (ген *KIAA0610*) и *NIPA1* (nonimprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome 1, ген *NIPA1*) являются ингибиторами сигнального пути костного морфогенетического белка, важного для многих процессов развития, в том числе для аксонального роста и функционирования синапсов [19]. Мутации в генах *KIAA0610* и *NIPA1* обуславливают формы SPG20 и SPG6 соответственно.

Механизмы развития SPG11 связаны с нарушением синтеза белка спатаксина. В нейронах, полученных от пациентов с SPG11, отмечалось нарушение про-

цессов клеточной пролиферации и нейрогенеза как следствие снижения синтеза белков, участвующих в регуляции клеточного цикла [20].

Механизмы развития одной из частых аутосомно-рецессивных форм – SPG7 – связаны с нарушением синтеза белка параплегина – цинк-зависимой металлопротеиназы, расположенной на внутренней поверхности митохондрий [21]. В итоге у пациентов развиваются митохондриальная дисфункция и нарушение процесса окислительного фосфорилирования [22, 23]. Другая аутосомно-рецессивная форма НСП – SPG5, связанная с геном *CYP7B1*, развивается вследствие нарушения внутриклеточного метаболизма холестерина [22]. Развитие X-сцепленной рецессивной формы SPG2 обусловлено нарушением процессов миелинизации вследствие изменения функции *PLP1* – наиболее распространенного белка миелина центральной нервной системы [24]. Ген *PLP1*, как и ряд других генов, ассоциирован, помимо соответствующей НСП, с другим заболеванием – лейкодистрофией Пелицеуса–Мерцбахера. Дополнительные примеры: ген *ATL1* ассоциирован с наследственной сенсорной нейропатией (#613708), *BSCL2* – с дистальной моторной нейропатией (#619112), врожденной липодистрофией (#269700), *SPG11* – с наследственной моторно-сенсорной нейропатией 2X (#616668), с ювенильным боковым амиотрофическим склерозом (#602099) [1]. Это связано с разнообразием мутаций в данных генах, их патогенетической ролью в функционировании соответствующих белков.

Диагностика

Диагностика НСП при наличии типичной клинической картины и положительного семейного анамнеза не представляет значительных трудностей. Сложнее установить диагноз НСП в случае развития мутации *de novo* [25].

Дополнительные методы исследования используются для исключения других заболеваний нервной системы. В редких случаях можно обнаружить характерные изменения по данным МРТ головного и спинного мозга. Во многих случаях выявляются признаки атрофии спинного мозга, они неспецифичны для каких-то конкретных вариантов НСП. При SPG11 и SPG15 выявляется симптом «уши рыси» – симметричное повышение сигнала у передних рогов боковых желудочков по данным МРТ в режиме T2/FLAIR [26].

Электрофизиологические методы исследования выявляют неспецифические изменения. Показатели стимуляционной электронейромиографии при НСП, как правило, в пределах нормы, но могут наблюдаться сопутствующие явления полинейропатии. Соматосенсорные вызванные потенциалы с нижних конечностей демонстрируют снижение скорости проведения импульса по задним канатикам спинного мозга. Исследование корковых вызванных потенциалов выявляет

значительное снижение скорости проведения по кортикоспинальному тракту и снижение амплитуды вызванных потенциалов [25, 27].

Точный диагноз может быть установлен по результатам молекулярно-генетического анализа. В тех случаях, когда клинико-анамнестические данные указывают на вовлечение определенного гена НСП, рекомендуется провести анализ данного гена методом секвенирования по Сэнгеру для определения конкретной мутации. Однако, учитывая клиническую и генетическую гетерогенность заболевания, существование редких генетических форм, для которых клинические описания являются единичными, что не позволяет провести достоверные клинико-генетические корреляции, предпочтительнее использовать методы массового параллельного секвенирования (секвенирование нового поколения; next generation sequencing, NGS). Это может быть таргетное секвенирование экзома, позволяющее одновременно анализировать кодирующие последовательности генов НСП или в комбинации их с генами других заболеваний, или полное секвенирование экзома, позволяющее выявлять мутации не только в известных генах НСП, но и в других генах, ранее не описанных в отношении НСП. В настоящее время эти методы уже достаточно широко используются, хотя являются относительно дорогостоящими. Основным ограничением методов массового параллельного секвенирования является невозможность выявления крупных делеций или инсерций, поэтому в ряде случаев требуются другие тесты, не основанные на секвенировании (например, метод MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)), или хромосомный микроматричный анализ, так как при многих НСП причинными мутациями являются крупные делеции/дубликации. Для разработки быстрых и недорогих подходов к ДНК-диагностике НСП эффективными являются популяционные молекулярно-генетические исследования, позволяющие у пациентов из конкретных этнотерриториальных групп выявлять спектр и частоту мутаций в ответственных генах и разрабатывать оптимальные для населения исследуемых регионов алгоритмы ДНК-диагностики. Так, например, эпидемиологическое клинико-генетическое исследование НСП, проведенное в Республике Башкортостан, позволило как идентифицировать ряд новых, ранее не описанных мутаций в генах *SPAST*, *ATL1*, *REEP1* [28–31], так и выявить мажорную мутацию с.283delG в гене *SPAST*, являющуюся причиной заболевания у 19 % неродственных пациентов общей выборки и у 42 % неродственных пациентов татарской этнической принадлежности. Данная мутация выявляется быстрым и дешевым методом амплификации и последующего электрофореза в полиакриламидном геле [31], и в настоящее время ее идентификация включена в оптимизированный для населения Республики Башкортостан алгоритм ДНК-диагностики НСП, значительно об-

легчающий медико-генетическое консультирование в семьях пациентов. Такие исследования позволяют более эффективно изучать клинико-генетические корреляции, идентифицировать новые мутации, новые гены, ответственные за развитие болезни, описывать редкие генетические фенотипы, что в целом вносит вклад в познание механизмов патогенеза заболевания и дальнейшую разработку эффективных методов его диагностики и лечения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика НСП включает целый ряд как приобретенных, так и наследственных заболеваний центральной нервной системы. С целью исключения клинически значимых структурных изменений в центральной нервной системе назначается МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга, при подозрении на воспалительные заболевания – с контрастным усилением, а также большой спектр лабораторных исследований. Анализ спинномозговой жидкости позволяет исключить инфекционно-воспалительные, демиелинизирующие, паранеопластические болезни. Проводится скрининг на дефицит витамина B₁₂ или его метаболитов, витамина E, меди, серодиагностика на различные инфекционные заболевания. При подозрении на болезнь двигательного нейрона показано проведение игольчатой электромиографии [2, 4].

Основные заболевания, с которыми необходимо дифференцировать НСП, представлены в табл. 2.

Лечение и реабилитация

В настоящее время лечение НСП заключается в симптоматической терапии с использованием мультидисциплинарного подхода. Основные вмешательства направлены на уменьшение спастичности в мышцах ног. Препаратами 1-й линии для уменьшения спастичности являются таблетированные миорелаксанты: баклофен, тизанидин и толперизон [25]. При наличии у пациентов выраженной спастичности, которая плохо поддается лечению препаратами для перорального приема, возможна имплантация баклофенной помпы. Интратекальное введение баклофена позволяет значительно уменьшить мышечный гипертонус и болевые ощущения, снизить степень инвалидизации [32].

С целью уменьшения спастичности в отдельных группах мышц бедра и голени может использоваться ботулинический токсин типа А. Наиболее эффективной считается комбинация инъекций ботулинического токсина типа А и лечебной физкультуры [33]. Последняя должна быть направлена на укрепление и растяжку мышц нижних конечностей, сохранение объема движений в суставах. Для уменьшения спотыкания при ходьбе, которое развивается вследствие слабости мышц стопы, могут использоваться ортезы для голеностопного сустава и чрескожная стимуляция малоберцового нерва.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика наследственных спастических параличей

Table 2. Differential diagnosis of hereditary spastic paraplegias

Группа заболеваний Group of diseases	Заболевания Diseases
Компрессионные миелопатии Compressive myelopathies	Спондилогенные миелопатии, синдром жесткой концевой нити, аномалия Арнольда–Киари I типа Spondylogenic myelopathies, tethered cord syndrome, Arnold–Chiari malformation type I
Демиелинизирующие заболевания Demyelinating disorders	Нейрооптикомиелит, рассеянный склероз Neuromyelitis optica, multiple sclerosis
Паранеопластические синдромы Paraneoplastic syndromes	Синдром ригидного человека (анти-GAD-65) Stiff-person syndrome (anti-GAD-65)
Сосудистые болезни Vascular diseases	Острые и хронические сосудистые миелопатии, артериовенозный шунт Acute and chronic vascular myelopathies, arteriovenous shunt
Опухоли Tumors	Астроцитомы, эпендимомы, В-клеточная лимфома Astrocytoma, ependymoma, B-cell lymphoma
Болезни двигательного нейрона Motor neuron diseases	Первичный латеральный склероз, боковой амиотрофический склероз с преимущественным поражением центрального мотонейрона Primary lateral sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis with predominant upper motor neuron involvement
Спиноцеребеллярные атаксии Spinocerebellar ataxias	Болезнь Мачадо–Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа), спастическая атаксия Шарлевуа–Сагенэ и др. Machado–Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3), spastic ataxia Charlevoix–Saguenay type, etc.
Лейкодистрофии Leucodystrophies	Болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, адренолейкодистрофия Krabbe disease, metachromatic leukodystrophy, adrenoleucodystrophy, etc.
Детский церебральный паралич Cerebral palsy	Диплегическая форма Diplegic form
Нейроинфекции Neuroinfections	ВИЧ-ассоциированная миелопатия, спастическая тропическая парапарезис, спинальная сухотка HIV-associated myelopathy, tropical spastic paraparesis, tabes dorsalis
Метаболические расстройства Metabolic disorders	Фуникулярный миелоз, дефицит меди, витамина E Funicular myelosis, deficiency of copper, vitamin E
Дистонии Dystonias	ДОПА-чувствительные дистонии вследствие дефицита тирозингидроксилазы, ГТФ-циклогидролазы I DOPA-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency, GTP-cyclohydrolase-1

Результаты единичного открытого клинического испытания ГАМКергического средства 4-аминопирида показали, что препарат может улучшить двигательные функции при НСП и необходимы дальнейшие испытания его эффективности при данной нозологии [34]. К числу потенциально эффективных методов лечения, которые могут использоваться при НСП, но требуют оценки в рандомизированных клинических испытаниях, можно отнести транскраниальную магнитную стимуляцию, стимуляцию спинного мозга и специальные протоколы реабилитации.

Экспериментальные методы лечения наследственных спастических параличей

Этиопатогенетическое лечение НСП в настоящее время находится на стадии экспериментальных исследований. Выделен ряд потенциальных мишеней для

лечения НСП. Например, вариант SPG5 связан с мутациями в гене *CYP7B1*. В основе развития данного варианта НСП лежит накопление в организме нейротоксичного соединения оксистерола вследствие дефекта фермента оксистерол-7-альфа-гидролазы, участвующего в разрушении холестерина. В клинических испытаниях назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут привело к снижению уровня оксистерола в плазме крови, однако положительного клинического эффекта зарегистрировано не было [35].

Заместительная генная терапия исследовалась на мышцах с нокаутом гена *CYP7B1*. Введение мРНК *CYP7B1* через 48 ч привело к снижению уровня 25-гидроксихолестерола в сыворотке, печени и мозге животных, в то время как содержание оксистерола снизилось только в сыворотке крови. Клинические эффекты заместительной генной терапии оценить не

удалось, так как у животных не отмечалось каких-либо проявлений болезни. Развитие SPG11 также связано с нарушением жирового обмена: дефект синтеза белка спатаксина приводит к нарушению транспорта производных холестерина и накоплению гликофинголипидов и ганглиозидов в лизосомах. Проводились попытки снижения уровня ганглиозидов в лизосомах у рыбок данио (*Danio rerio*) с помощью препарата миглустат, который успешно используется в лечении некоторых лизосомальных болезней накопления. Препарат позволил снизить уровень ганглиозидов в лизосомах и улучшить фенотипические изменения у рыб. Другое средство, которое исследовалось при SPG11 в эксперименте, — тидеглусиб. Этот препарат тормозит внутриклеточный GSK3 β -сигнальный путь, участвующий в регуляции метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза. С его повреждением связывают нарушение развития нервной системы у пациентов с SPG11. Экспериментальные данные показали, что введение препарата позволило нормализовать внутриклеточные процессы, а также пролиферацию предшественников нейронов и их дифференцировку [35].

Предпринимались попытки введения мухам дрозофилам с нокаутом гена *SPAST* препаратов, оказывающих положительное влияние на микротубулярный транспорт: винбластин, нокодазол, таксола. Введение названных средств позволило добиться обратного развития патологических изменений в нейронах на субклеточном уровне. Эти данные были подтверждены в работах на клеточных культурах, полученных от пациентов с SPG4 [36, 37].

В экспериментальных моделях SPG3, SPG4 и SPG31 с использованием нематод и мух дрозофил было показано, что мутации в соответствующих генах вызывают развитие стресса ЭПР — процесса накопления и агрегации в просвете последнего несвернутых и неправильно свернутых белков, образовавшихся в результате мисфолдинга. Стресс ЭПР может быть одним из механизмов развития НСП и мишенью для лечебных воздействий [38, 39].

Экспериментальные исследования позволили идентифицировать целый ряд терапевтических мишеней, однако большинство работ проводилось на беспозвоночных и необходимы исследования с использо-

ванием более сложных моделей для определения целесообразности дальнейших работ в данном направлении. При разработке подходов к этиопатогенетическому лечению НСП необходимо принимать во внимание, что данное заболевание представляет собой гетерогенную группу патологических состояний и эффективный метод терапии будет зависеть от генетической причины, лежащей в основе болезни [40]. Персонализированная медицина посредством генетической коррекции возможна, но непрактична в качестве общей стратегии лечения [41]. Идеальным лечением были бы небольшие молекулы, эффективные для людей с различными причинными мутациями. Это требует идентификации связанных с заболеванием клеточных дисфункций, общих для всех генотипов, несмотря на большое количество генов НСП, которые предполагают большое разнообразие молекулярных и клеточных механизмов [16].

Заключение

Наследственные спастические параплегии представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые врач-невролог должен заподозрить у пациентов с постепенным развитием нижнего спастического парализа. Диагностика НСП основывается на исключении других наследственных, а также приобретенных причин поражения пирамидного тракта инструментальными и лабораторными методами, диагноз верифицируется при идентификации патогенной мутации в одном из причинных генов. С учетом гетерогенности заболевания и разнообразия мутаций генетическое тестирование может потребовать значительных финансовых затрат, оптимальный подход к молекулярно-генетической диагностике болезни подбирается с учетом клинико-анамнестических данных и распространенности генетических вариантов НСП. Наиболее часто встречаются SPG4, SPG3 и SPG31. Лечение НСП симптоматическое и в первую очередь направлено на снижение повышенного мышечного тонуса, а также физическую реабилитацию. Дальнейшие исследования НСП должны быть направлены на уточнение патогенеза различных форм заболевания и, как следствие, разработку патогенетических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Murala S., Nagarajan E., Bollu P.C. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci* 2021;42(3):883–94. DOI: 10.1007/s10072-020-04981-7
2. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Идрисова Р.Ф. и др. Эпидемиологическая характеристика наследственных спастических параплегий в Республике Башкортостан. *Медицинская генетика* 2013;(7):12–6. Magzhanov R.V., Saifullina E.V., Idrisova R.F. et al. Epidemiology of hereditary spastic paraplegia in Bashkortostan Republic. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2013;(7):12–6. (In Russ.)
3. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Распространенные формы наследственных спастических параплегий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(2):94–104. DOI: 10.17116/jnevro201911902194 Rudenskaya G.E., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. Common forms of hereditary spastic paraplegia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(2):94–104. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911902194

4. De Souza P.V.S., de Rezende Pinto W.B.V., de Rezende Batistella G.N. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum* 2017;16(2):525–51. DOI: 10.1007/s12311-016-0803-z
5. Lo Giudice T., Lombardi F., Santorelli F.M. et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol* 2014;261:518–39. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.06.011
6. Koh K., Ishiura H., Tsuji S., Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci* 2018;8(8):153. DOI: 10.3390/brainsci8080153
7. Fink J.K. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;126(3):307–28. DOI: 10.1007/s00401-013-1115-8
8. Novarino G., Fenstermaker A.G., Zaki M.S. et al. Exome sequencing links corticospinal motor neuron disease to common neurodegenerative disorders. *Science* 2014;343(6170):506–11. DOI: 10.1126/science.1247363
9. Klebe S., Stevanin G., Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: From SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol* 2015;171(6–7):505–30. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.02.017
10. Loureiro J.L., Brandão E., Ruano L. et al. Autosomal dominant spastic paraplegias: A review of 89 families resulting from a Portuguese survey. *JAMA Neurol* 2013;70(4):481–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1956
11. Fournassi M., Jacquin-Courtois S., Scheiber-Nogueira M.C. et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: A clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50(7):558–62. DOI: 10.1038/sc.2011.193
12. Hedera P., Eldevik O.P., Maly P. et al. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005;47(10):730–4. DOI: 10.1007/s00234-005-1415-3
13. França M.C.Jr., D'Abreu A., Maurer-Morelli C.V. et al. Prospective neuroimaging study in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Mov Disord* 2007;22(11):1556–62. DOI: 10.1002/mds.21480
14. Suzuki S.O., Iwaki T., Arakawa K. et al. An autopsy case of adult-onset hereditary spastic paraplegia type 2 with a novel mutation in exon 7 of the proteolipid protein 1 gene. *Acta Neuropathol* 2011;122(6):775–81. DOI: 10.1007/s00401-011-0916-x
15. Pérez-Brangulí F., Mishra H.K., Prots I. et al. Dysfunction of spastacin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet* 2014;23(18):4859–74. DOI: 10.1093/hmg/ddu200
16. Mackay-Sim A. Hereditary spastic paraplegia: from genes, cells and networks to novel pathways for drug discovery. *Brain Sci* 2021;11(3):403. DOI: 10.3390/brainsci11030403
17. Zhu P.P., Denton K.R., Pierson T.M. et al. Pharmacologic rescue of axon growth defects in a human iPSC model of hereditary spastic paraplegia SPG3A. *Hum Mol Genet* 2014;23(21):5638–48. DOI: 10.1093/hmg/ddu280
18. Park S.H., Zhu P.P., Parker R.L., Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *J Clin Invest* 2010;120(4):1097–110. DOI: 10.1172/JCI40979
19. Tsang H.T., Edwards T.L., Wang X. et al. The hereditary spastic paraplegia proteins NIPA1, spastin and spartin are inhibitors of mammalian BMP signalling. *Hum Mol Genet* 2009;18(20):3805–21. DOI: 10.1093/hmg/ddp324
20. Mishra H.K., Prots I., Havlicek S. et al. GSK3β-dependent dysregulation of neurodevelopment in SPG11-patient induced pluripotent stem cell model. *Ann Neurol* 2016;79(5):826–40. DOI: 10.1002/ana.24633
21. Wali G., Kumar K.R., Liyanage E. et al. Mitochondrial function in hereditary spastic paraplegia: Deficits in SPG7 but not SPAST patient-derived stem cells. *Front Neurosci* 2020;14:820. DOI: 10.3389/fnins.2020.00820
22. Hansen J., Corydon T.J., Palmfeldt J. et al. Decreased expression of the mitochondrial matrix proteases Lon and ClpP in cells from a patient with hereditary spastic paraplegia (SPG13). *Neuroscience* 2008;153(2):474–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.070
23. Denton K., Mou Y., Xu C.C. et al. Impaired mitochondrial dynamics underlie axonal defects in hereditary spastic paraplegias. *Hum Mol Genet* 2018;27(14):2517–30. DOI: 10.1093/hmg/ddy156
24. Schulman I.G. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2017;591(19):2978–91. DOI: 10.1002/1873-3468.12702
25. Shribman S., Reid E., Crosby A.H. et al. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2019;18(12):1136–46. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30235-2
26. Pascual B., de Bot S.T., Daniels M.R. et al. “Ears of the lynx” MRI sign is associated with SPG11 and SPG15 hereditary spastic paraplegia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40(1):199–203. DOI: 10.3174/ajnr.A5935
27. Hobson G.M., Garbern J.Y. Pelizaeus–Merzbacher disease, Pelizaeus–Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol* 2012;32(1):62–7. DOI: 10.1055/s-0032-1306388
28. Ахметгалеева А.Ф., Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В. и др. Две новые мутации в гене *SPG4* у пациентов с аутосомно-доминантной спастической параплегией. *Генетика* 2016;52(6):603–7. DOI: 10.7868/S0016675816060023 Akhmetgaleeva A.F., Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V. et al. Two novel mutations in gene *SPG4* in patients with autosomal dominant spastic paraplegia. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2016;52(6):603–7. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0016675816060023
29. Ахметгалеева А.Ф., Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В. и др. Клинический случай спорадической спастической параплегии при новой мутации в гене *SPAST*. *Медицинская генетика* 2016;15(7):11–3. DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-7-11-13 Akhmetgaleeva A.F., Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V. et al. Clinical case of sporadic spastic paraplegia with the novel mutation in the *SPAST* gene. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2016;15(7):11–3. (In Russ.). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-7-11-13
30. Хидиятова И.М., Сайфуллина Е.В., Карунас А.С. и др. Анализ мутаций гена *ATL1* и клинических особенностей течения заболевания у пациентов с наследственной спастической параплегией. *Генетика* 2022;58(9):1085–93. DOI: 10.31857/S0016675822090119 Khidiyatova I.M., Sayfullina E.V., Karunas A.S. et al. Analysis of *ATL1* gene mutations and clinical features of the disease course in patients with hereditary spastic paraplegia. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2022;58(9):1085–93. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0016675822090119
31. Хидиятова И.М., Ахметгалеева А.Ф., Сайфуллина Е.В. и др. Мажорная мутация в гене *SPAST* у пациентов с аутосомно-доминантной спастической параплегией из Республики Башкортостан. *Генетика* 2019;55(2):229–33. DOI: 10.1134/S0016675819020103 Khidiyatova I.M., Akhmetgaleeva A.F., Sayfullina E.V. et al. Major mutation in the *SPAST* gene in patients with autosomal dominant spastic paraplegia from the Republic of Bashkortostan. *Genetika = Russian Journal of Genetics* 2019;55(2):229–33. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0016675819020103
32. Margetis K., Korfiatis S., Boutos N. et al. Intrathecal baclofen therapy for the symptomatic treatment of hereditary spastic paraplegia. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:142–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.05.024
33. De Niet M., de Bot S.T., van de Warrenburg B.P. et al. Functional effects of botulinum toxin type-A treatment and subsequent stretching of spastic calf muscles: A study in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Rehabil Med* 2015;47(2):147–53. DOI: 10.2340/16501977-1909
34. Béreau M., Anheim M., Chanson J.B. et al. Dalfampridine in hereditary spastic paraplegia: A prospective, open study. *J Neurol* 2015;262(5):1285–8. DOI: 10.1007/s00415-015-7707-6
35. Schöls L., Rattay T.W., Martus P. et al. Hereditary spastic paraplegia type 5: Natural history, biomarkers and a randomized controlled trial. *Brain* 2017;140(12):3112–27. DOI: 10.1093/brain/awx273

36. Boutry M., Morais S., Stevanin G. Update on the genetics of spastic paraplegias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(4):18. DOI: 10.1007/s11910-019-0930-2
37. Julien C., Lissouba A., Madabattula S. et al. Conserved pharmacological rescue of hereditary spastic paraplegia-related phenotypes across model organisms. *Hum Mol Genet* 2016;25(6):1088–99. DOI: 10.1093/hmg/ddv632
38. Napoli B., Gumeni S., Forgiarini A. et al. Naringenin ameliorates drosophila ReepA hereditary spastic paraplegia-linked phenotypes. *Front Neurosci* 2019;13:1202. DOI: 10.3389/fnins.2019.01202
39. Иллариошкин С.Н., Руденская Г.Е., Иванова-Смоленская И.А. и др. Наследственные атаксии и параплегии. М., 2006. 415 с. Illarioshkin S.N., Rudenskaya G.E., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. Hereditary ataxia and paraplegia. Moscow, 2006. 415 p. (In Russ.)
40. Panza E., Meyyazhagan A., Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: Genetic heterogeneity and common pathways. *Exp Neurol* 2022;357:114203. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114203
41. Meyyazhagan A., Kuchi Bhotla H., Pappuswamy M., Orlacchio A. The puzzle of hereditary spastic paraplegia: From epidemiology to treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23(14):7665. DOI: 10.3390/ijms23147665

Вклад авторов

Р.Ф. Кутлубаева: изучение источников литературы, написание статьи;
 М.А. Кутлубаев: разработка методологии, редактирование статьи;
 Е.В. Сайфуллина, И.М. Хидиятова: написание статьи;
 Р.В. Магжанов: редактирование статьи.

Authors' contributions

R.F. Kutlubayeva: study of the literature sources, writing the article;
 M.A. Kutlubayev: development of methodology, editing the article;
 E.V. Sayfullina, I.M. Khidiyatova: writing the article;
 R.V. Magzhanov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ф. Кутлубаева / R.F. Kutlubayeva: <https://orcid.org/0000-0002-4671-9040>
 М.А. Кутлубаев / M.A. Kutlubayev: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>
 Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>
 Е.В. Сайфуллина / E.V. Sayfullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>
 И.М. Хидиятова / I.M. Khidiyatova: <https://orcid.org/0000-0002-9600-5468>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030), а также в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 122041400169-2) при частичной финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 93025749).

Funding. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030), State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (No. 122041400169-2), and was partially financially supported by Saint-Petersburg State University (project No. 93025749).

Статья поступила: 08.11.2023. Принята к публикации: 07.12.2023.

Article submitted: 08.11.2023. Accepted for publication: 07.12.2023.



Пудендальная невралгия

И.В. Бородулина¹, Г.В. Ковалев²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²Клиника высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

Контакты: Ирина Владимировна Бородулина irina.borodulina@gmail.com

Пудендальная невралгия является наиболее часто встречающимся типом нейрогенной хронической тазовой боли и определяется как хронический нейропатический болевой синдром, обусловленный компрессией и/или нейропатией полового нерва и локализирующийся в зоне его сенсорной иннервации. Пудендальная невралгия негативно влияет на повседневную активность и снижает качество жизни. Диагноз пудендальной невралгии устанавливается на основании клинических проявлений и данных осмотра в соответствии с Нантскими критериями, при этом инструментальные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография, методы электродиагностики) не позволяют верифицировать диагноз в связи со значительными ограничениями. В настоящее время не существует однозначных рекомендаций и стандартов по лечению пудендальной невралгии, однако комбинация разных методов и персонализированный подход позволяют в ряде случаев достичь значительного успеха и продолжительного контроля болевого синдрома. В статье подробно освещены анатомические особенности пудендального нерва, рассмотрены возможности и этапы диагностики пудендальной невралгии, представлен обзор лечебных методов с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: пудендальная невралгия, туннельный синдром, хроническая тазовая боль

Для цитирования: Бородулина И.В., Ковалев Г.В. Пудендальная невралгия. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):83–96. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-83-96>

Pudendal neuralgia

I.V. Borodulina¹, G.V. Kovalev²

¹Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 154 Naberezhnaya reki Fontanki, Saint Petersburg 190103, Russia

Contacts: Irina Vladimirovna Borodulina irina.borodulina@gmail.com

Pudendal neuralgia is the most common type of neurogenic chronic pelvic pain and is defined as a chronic neuropathic pain syndrome caused by compression and/or neuropathy of the genital nerve and localized in the area of its sensory innervation. Pudendal neuralgia negatively affects daily activity and reduces the quality of life. The diagnosis of pudendal neuralgia is established on the basis of clinical manifestations and examination data in accordance with the Nantes criteria, while instrumental methods (ultrasound, magnetic resonance and computed tomography, electrodiagnostic methods) do not allow verifying the diagnosis due to significant limitations. Currently, there are no unambiguous recommendations and standards for the treatment of pudendal neuralgia, however, a combination of different methods and a personalized approach allows in some cases to achieve significant success and long-term pain control. The article highlights in detail the anatomical features of the pudendal nerve, examines the possibilities and stages of diagnosis of pudendal neuralgia, and provides an overview of therapeutic methods from the standpoint of evidence-based medicine.

Keywords: pudendal neuralgia, tunnel syndrome, chronic pelvic pain

For citation: Borodulina I.V., Kovalev G.V. Pudendal neuralgia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(4):83–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-83-96>

Введение

Однозначного определения термина «пудендальная невралгия» не существует. По совокупности данных из опубликованных источников пудендальную невралгию (ПН) можно определить как хронический нейропатический болевой синдром, обусловленный компрессией и/или нейропатией полового нерва и локализующийся в зоне его сенсорной иннервации [1, 2]. ПН является частью такого клинического явления, как синдром хронической тазовой боли (СХТБ).

Согласно определению Европейского общества урологов (European Association of Urology, EAU), опубликованному в клинических рекомендациях 2022 г., СХТБ – это хроническая или персистирующая боль, ощущаемая* в структурах, относящихся к тазу, часто ассоциированная с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями, а также с симптомами дисфункции нижних мочевых путей, кишечными, сексуальными и гинекологическими дисфункциями [3].

Принципы классификации СХТБ были и остаются дискуссионной темой. В частности, в 2009 г. предложена схема клинического фенотипирования UPOINT, разделяющая тазовую боль на 6 доменов: боли, связанные с мочевыделительной системой (U – urinary); связанные с психосоциальными аспектами (P – psychosocial); органоспецифичные боли (O – organ specific); боли инфекционного генеза (I – infection); неврологические/системные боли (N – neurologic/systemic); болезненность (T – tenderness) [4]. В модификации V. Magri и соавт. от 2010 г. добавлен 7-й домен – боли, ассоциированные с сексуальной жизнью (S – sexual) [5]. В настоящее время используется классификация СХТБ, предложенная в клинических рекомендациях EAU, основанная на многофакторной системе классифицирования хронических болевых синдромов Международного общества по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) (табл. 1) [3, 6].

Таким образом, ПН является хронической тазовой болью нейрогенного характера, ее представленность в структуре СХТБ составляет около 4,5 %. По некоторым данным, распространенность ПН составляет 1 случай на 100 тыс. населения и 1 % в общей популяции; по другим данным, до 4 % пациентов, обращающихся с болью, имеют ПН. Как правило, ПН с одинаковой частотой поражает как мужчин, так и женщин, а также может встречаться у детей при врожденных анатомических аномалиях хода полового нерва, однако отдельные исследования свидетельствуют о превалировании патологии у пациентов женского пола (на 7 женщин приходится 3 мужчин с ПН) [7]. Вари-

бельность эпидемиологических сведений связана с трудностями диагностики патологии пудендального нерва. В клинической практике часто объединяются понятия «пудендальная невралгия» и «пудендальная нейропатия», которые клинически могут различаться: если в первом случае подразумевается исключительно болевой компонент, то во втором может наблюдаться как боль, так и нарушение функции полового нерва.

Анатомо-физиологические особенности пудендального нерва

Пудендальная невралгия может развиваться при повреждении нерва на любом участке. Пудендальный (половой, или срамной) нерв формируется из аксонов нейронов, расположенных в передних рогах сакральных сегментов спинного мозга на уровне S2–S4 (ядро Онуфа), выходящих в составе передних спинномозговых корешков S2, S3 и S4 и образующих крестцовое сплетение. В некоторых случаях пудендальный нерв также может получать волокна из S1-корешка и, реже, из S5-корешка [8]. Три спинномозговых нерва, объединяясь, формируют 2 ствола: S2 – верхний, а S3 и S4 – нижний. Оба ствола сливаются несколько выше крестцово-остистой связки в единый пудендальный нерв, который затем следует позади нее между грушевидной и копчиковой мышцами и покидает полость малого таза через большое седалищное отверстие. Затем пудендальный нерв вновь проникает в полость малого таза через малое седалищное отверстие, проходя между крестцово-бугорной и крестцово-остистой связками, которые на этом уровне формируют анатомические тиски по типу «клешни лобстера» [9]. После этого половой нерв пенетрирует фасцию внутренней запирающей мышцы и оказывается в пудендальном канале, или канале Алкока (названном по имени впервые описавшего его ирландского анатома Бенджамина Алкока (Benjamin Alcock) [10]), протяженностью от 1,6 до 2,8 см. В канале Алкока половой нерв делится на 3 терминальные ветви: нижний прямокишечный, промежностный и дорсальный нерв пениса/клитора, которые располагаются в углублении – седалищно-прямокишечной (седалищно-анальной) ямке, а затем направляются в соответствующие анатомические области иннервации: перианальную зону, промежность, половые органы.

Данные различных кадавер-исследований демонстрируют, что анатомия пудендального нерва вариabельна [8, 11, 12]. В отдельных случаях, только у мужчин, он дает ветвь в ягодичной области, проходя сзади крестцово-остистой связки до вступления в пудендальный канал [8]. Эта ветвь, имеющая название «добавочный прямокишечный нерв», направляясь медиально

* Означает, что врач и пациент в меру возможностей проведенного обследования, данных анамнеза и осмотра определили локализацию боли в определенной анатомической области.

книзу, делится на 2 порции: кожную сенсорную, дающую множественные разветвления в области промежности и ануса, и моторную, обеспечивающую иннервацию вентральной части мышцы, поднимающей задний проход. В таких случаях *m. levator ani* получает двойную иннервацию: от нижнего и добавочного прямокишечных нервов. В ряде случаев нижний прямокишечный нерв покидает общий ствол перед вхождением в малый таз через седалищное отверстие или берет свое начало непосредственно от S3-корешка. Такой вариант анатомического строения имеет значение в оценке клинической картины при компрессии пудендального нерва в канале Алкока: при проксимальном отхождении нижней прямокишечной ветви у пациентов не наблюдаются аноректальные симптомы.

Пудендальный нерв несет в своем составе моторные, сенсорные и вегетативные волокна, обеспечивая иннервацию кожи и мышц промежности. Примечательно, что термин «пудендальный» происходит от латинского «*pu-dendum*» — «место, которого стоит стыдиться», как и другое название «срамной» происходит от древнеславянского «срам» — «стыд, позор», что связано с анатомической областью распространения нерва [13, 14].

Первая ветвь пудендального нерва — нижний прямокишечный нерв — отходит от общего ствола в пудендальном канале и несет моторные волокна к наружному анальному сфинктеру, обеспечивая тем самым произвольный контроль акта дефекации. При повреждении двигательной ветви развивается недержание кала. Чувствительная порция нижнего прямокишечного нерва иннервирует дистальные отделы анального канала, кожу ануса (за исключением дорсального края, относящегося к дерматому S5) и смежных областей. Патология этой области (например, внешний геморрой) дает ощущение острой, четко локализованной боли в отличие от боли в проксимальных отделах промежности, характеризующейся тупым разлитым характером вследствие того, что иннервация данных отделов осуществляется вегетативными волокнами.

Вторая ветвь пудендального нерва, отделяющаяся от общего ствола при выходе из канала Алкока, — промежностный нерв — иннервирует область урогенитального треугольника, разделяясь на 2 части: глубокую мышечную (моторную) и поверхностную кожную (сенсорную). Глубокая ветвь несет эфферентные волокна к мышцам промежности, обеспечивая их сокращение при произвольном контроле как у мужчин, так и у женщин: седалищно-пещеристой, поверхностной поперечной мышце промежности, луковично-губчатой мышце. У мужчин сокращение последней мышцы обеспечивает изгнание остатков мочи из губчатой части уретры после завершения мочеиспускания. У обоих полов сокращение седалищно-пещеристой и луковично-губчатой мышц вносит вклад в поддержание сексуального возбуждения, в частности у мужчин — в сохранение эрекции во время полового акта [14].

Промежностная ветвь пудендального нерва также участвует в акте эякуляции у мужчин за счет обеспечения синхронного сокращения мышц промежности и таза и продвижения семенной жидкости в уретральный канал [15, 16]. В более глубоких отделах промежностный нерв иннервирует 2 поперечные мышцы промежности, у женщин — еще компрессор уретры и уретровлагинальный сфинктер, а также чрезвычайно важную как для мужского, так и женского организмов мышцу — наружный сфинктер уретры, обеспечивающую произвольный контроль акта мочеиспускания. Повреждение промежностной ветви пудендального нерва влечет за собой как нарушения в сексуальной сфере, так и дисфункцию мочеиспускания. Поверхностная (кожная) часть обеспечивает афферентную иннервацию малых половых губ, преддверия влагалища, задней части мошонки и больших половых губ, нижней части влагалища [17].

Третья ветвь пудендального нерва — дорсальный нерв полового члена (у мужчин) или клитора (у женщин) — является кожной и осуществляет сугубо чувствительную афферентацию указанных областей, что имеет основное значение в процессе полового акта [18]. Кроме того, принимает участие в осуществлении эректильной функции: дорсальный нерв в составе сегментов спинного мозга имеет коммуникативные связи с парасимпатическими кавернозными нервами, что обеспечивает появление и поддержание эрекции [19].

Этиопатогенез пудендальной невралгии

К возникновению невралгии пудендального нерва может привести ряд причин [20–28]:

- травмы, в том числе хирургического характера (операция кесарева сечения, радикальная простатэктомия, гинекологические вмешательства, диагностическая лапароскопия, тракционное повреждение при артроскопии тазобедренного сустава и т.д.);
- осложнения послеродового периода;
- осложнения лучевой терапии;
- опухолевые поражения (невринома пудендального нерва, метастатическое поражение);
- герпетическая, ВИЧ-инфекция;
- COVID-19-ассоциированное повреждение пудендального нерва;
- ганглионарные кисты в области хода полового нерва;
- компрессия нерва (туннельный синдром).

Самой частой причиной ПН является именно туннельная компрессия пудендального нерва, которая развивается, как правило, у пациентов, чья повседневная активность или профессиональная деятельность связана с длительным пребыванием в сидячем положении, а также вследствие часто повторяющихся движений на сгибание бедра с физическим усилием (езда на велосипеде, интенсивный бег, прыжки).

Типичными местами компрессии пудендального нерва являются (рис. 1) [29]:

Таблица 1. Классификация синдрома хронической тазовой боли, предложенная Европейским обществом урологов (2022 г.) [3]
Table 1. Classification of chronic pelvic pain syndrome proposed by the European Society of Urology (2022) [3]

Фактор 1. Область боли Axis I. Region	Фактор 2. Система органов Axis II. System	Фактор 3. Зона распространения боли/боль, выявленная по анамнезу, при осмотре, обследовании Axis III. End-organ as pain syndrome as identified from history, examination, examination	Фактор 4. Область иррадиации боли Axis IV. Referral characteristics
Хроническая тазовая боль Chronic pelvic pain	Урологическая Urological	Предстательная железа Prostate Мочевой пузырь Bladder Мошонка Scrotal Семенники Testicular Придатки Epididyma Половой член Penile Уретра Urethral После иссечения семявыносящего протока Post-vasectomy	Надлобковая Suprapubic Паховая Inguinal Область уретры Urethral Область полового члена/клитора Penile/clitoral Промежность Perineal Область прямой кишки Rectal Нижняя часть спины Back Ягодицы Buttocks Бедра Thighs
	Гинекологическая Gynaecological	Вульва Vulvar Преддверие влагалища Vestibular Клитор Clitoral Ассоциированная с эндометриозом Endometriosis associated Боль с циклическими обострениями Pain with cyclical exacerbations Дисменорея Dysmenorrhoea	
	Гастроинтестинальная Gastrointestinal	Синдром раздраженного кишечника Irritable bowel Хроническая анальная боль Chronic anal Периодическая анальная боль Intermittent chronic anal	
	Нейрогенная (периферические нервы) Peripheral nerves	Синдром пудендалной боли Pudendal pain syndrome	
	Сексологическая Sexological	Диспареуния Dyspareunia Тазовая боль с сексуальной дисфункцией Pelvic pain with sexual dysfunction	
	Психологическая Psychological	Любой орган таза Any pelvic organ	
	Скелетно-мышечная Musculo-skeletal	Мышцы тазового дна Pelvic floor muscle Мышцы живота Abdominal muscle Мышцы спины Spinal	
		Копчик Coccyx Мышцы верхней части бедер Hip muscle	

<p>Фактор 5. Временные характеристики боли Axis V. Temporal characteristics</p>	<p>Фактор 6. Характер боли Axis VI. Character</p>	<p>Фактор 7. Сопутствующие симптомы Axis VII. Associated symptoms</p>	<p>Фактор 8. Психологические симптомы Axis VIII. Psychological symptoms</p>
<p>Начало: Onset: острое acute постепенное chronic</p> <p>Течение: Ongoing: эпизодическое sporadic циклическое cyclical постоянное continuous</p> <p>Время возникновения: Time: наполнение мочевого пузыря filling опорожнение emptying сразу после опорожнения immediate post отсроченно после опорожнения late post</p> <p>Триггер Trigger: наличие провоцирующего фактора provoked спонтанное возникновение spontaneous</p>	<p>Ноющая Aching Жгучая Burning Простреливающая Stabbing Ощущение электрического разряда Electric</p>	<p>Увеличение частоты мочеиспускания Frequency Ноктурия Nocturia Затрудненное начало мочеиспускания Hesitancy Прерывистое мочеиспускание Dysfunctional flow Императивный позыв Urgency Недержание Incontinence</p> <p>Наличие менструаций Menstrual Менопауза Menopause</p> <p>Запор Constipation Диарея Diarrhoea Вздутие живота Bloating Императивный позыв к дефекации Urgency Недержание кала Incontinence</p> <p>Дизестезия Dysaesthesia Гиперестезия Hyperaesthesia Аллодиния Allodynia Гипералгезия Hyperalgesia</p> <p>Наличие оргазма Satisfaction Диспареуния Female dyspareunia Избегание сексуальных контактов Sexual avoidance Эректильная дисфункция Erectile dysfunction Необходимость приема дополнительных медикаментов Medication</p> <p>Ухудшение функции мышц Function impairment Фасцикуляции Fasciculation Трофические изменения на коже Trophic changes Изменение кожной чувствительности Sensory changes</p>	<p>Тревога: Anxiety: по поводу боли или предполагаемой причины боли about pain or putative cause of pain катастрофизация боли catastrophic thinking about pain</p> <p>Депрессия: Depression: связанная с болью или ее влиянием на жизнь attributed to pain or impact of pain связанная с другими причинами attributed to other causes без видимых причин unattributed</p> <p>Симптомы посттравматического стрессового расстройства: Post-traumatic stress disorder symptoms: повторное переживание re-experiencing избегание avoidance</p>

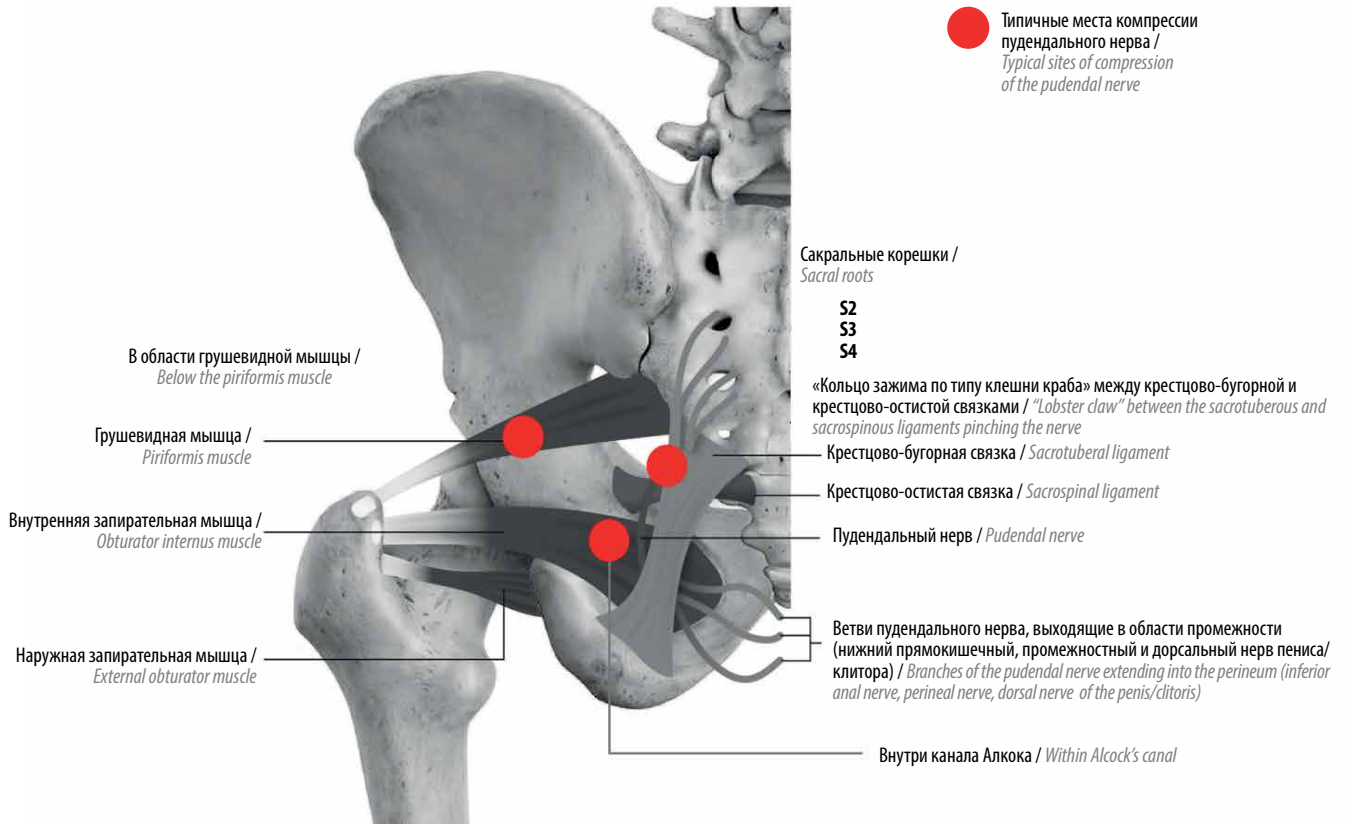


Рис. 1. Анатомический ход полового нерва и типичные места его компрессии

Fig. 1. Anatomical course of the pudendal nerve and typical places of its compression

- пространство между крестцово-бугорной и крестцово-остистой связками, образующее «кольцо зажима по типу клешни краба» – в 42 % случаев;
- канал Алкока (между 2 листками фасции внутренней запирающей мышцы) – в 26 % случаев;
- область грушевидной мышцы.

Возможна и компрессия на нескольких уровнях (в 17 % случаев), и изолированная компрессия терминальных ветвей.

Диагностика и клиническая характеристика пудендальной невралгии

Диагноз ПН является клиническим и устанавливается на основании характерных симптомов и данных объективного осмотра. В 2008 г. были опубликованы Нантские критерии диагностики ПН, которые хотя и не являются обязательными, но позволяют сориентироваться на трудном пути дифференциации причин тазовой боли и помочь в постановке диагноза (табл. 2) [30].

Пудендальная невралгия обладает типичными чертами нейропатического болевого синдрома: как правило, боли весьма интенсивные, имеют стреляющий, жгучий характер. При осмотре можно выявить болезненность точек выхода пудендального нерва – феномен Валле (Valleix phenomenon) и чувствительные измене-

ния (гипералгезию, аллодинию). Однако сенсорные расстройства в виде гипо- и анестезии аногенитальной зоны, а также функциональные изменения (мочеиспускания и дефекации) отмечаются только при нейропатии соответствующих волокон. Вследствие этого целесообразно клинически и тактически отличать пудендальную нейропатию от невралгии, так как данные патологические состояния могут как быть проявлением единого процесса, так и встречаться по отдельности. В связи с этим следует упомянуть, что картина невралгии часто является начальным этапом патологического процесса и с течением времени без верификации диагноза и лечения может трансформироваться в нейропатию пудендального нерва с характерными структурными изменениями.

В качестве диагностического теста при ПН может использоваться блокада нерва, которая дает положительный ответ в 80 % случаев. При этом эффект блокады характеризуется непродолжительностью, в связи с чем метод имеет диагностическую ценность, но не может рассматриваться в качестве долгосрочного лечения.

Инструментальные методы диагностики при ПН имеют определенные ограничения. Нейровизуализация в виде магнитно-резонансной и компьютерной томографии в основном используется для исключения

Таблица 2. Нантские критерии диагностики пудендальной невралгии [30]
Table 2. Nantes diagnostic criteria for diagnosing pudendal neuralgia [30]

Основные Basic	Дополнительные Additional	Исключения Exclusion
Локализация боли в промежности (участок от ануса до клитора или пениса) Localization of pain in the perineum (the area from the anus to the clitoris or penis)	Характеристика боли: стреляющая, жгучая Characteristics of pain: shooting, burning	Локализация боли в ягодичной, копчиковой, лобковой, подвздошной областях Localization of pain in the gluteal, coccygeal, pubic, iliac regions
	Аллодиния и гиперпатия (непереносимость тесной одежды) Allodynia and hyperpathia (intolerance to tight clothing)	
Боль усиливается или преимущественно ощущается в положении сидя The pain is worse or predominantly felt when sitting	Ощущение постороннего предмета во влагалище или прямой кишке Sensation of a foreign object in the vagina or rectum	Преимущественно пароксизмальный характер боли Predominantly paroxysmal pain
Боль не пробуждает пациента ночью Pain does not wake the patient at night	Ухудшение состояния в дневное время Worsening during the daytime	
Чувствительность сохранена Sensitivity preserved	Боль преимущественно с одной стороны Pain predominantly on one side	
Положительный ответ на тестовую блокаду (обезболивание сохраняется пропорционально времени локального действия анестетика) Positive response to test blockade (pain relief is maintained in proportion to the time of local action of the anesthetic)	Боль усиливается через несколько минут после дефекации Pain intensifies a few minutes after bowel movement	Наличие зуда Presence of itching
	Болезненность в области седалищного бугра при ректальном или вагинальном исследовании Presence of exquisite tenderness on palpation of the ischial spine during rectal or vaginal examination	Нейровизуализационные данные, способные объяснить боль Imaging abnormalities able to account for the pain
	Нейрофизиологические изменения у мужчин и нерожавших женщин, указывающие на нарушение проведения по пудендальному нерву Clinical neurophysiology data in men and nulliparous women	

заболеваний органов таза, которые могут объяснить аноперинеальный болевой синдром (опухоли, эндометриоз и др.) [31]. Метод магнитно-резонансной нейрографии с высоким разрешением (3 T) информативен для выявления органических поражений нерва, например вследствие опухолевого процесса (невринома или метастатическое поражение), а также может выявить утолщение (отек) нерва или гиперинтенсивный сигнал от нерва, что свидетельствует о поражении нервных волокон [32]. По данным исследования, проведенного J. Lu и соавт. и включившего 91 пациента с симптомами ПН, отклонения были выявлены в 64,7 % случаев [33]. Полученные результаты указывают на то, что магнитно-резонансная нейрография является информативным методом в случае нейропатии пудендального нерва, когда наблюдаются структурные изменения нервного волокна, однако отсутствие патологических отклонений на фоне характерной клинической картины при нейровизуализации не исключает пудендальной

невралгии, когда ведущим признаком является болевой синдром без функциональных и морфологических нарушений. Метод функциональной магнитно-резонансной томографии в настоящее время не рекомендуется для диагностики ПН, так как формирует неспецифический ответ в виде болевой матрицы [3]. При герпетической инфекции или посттравматическом поражении пудендального нерва можно установить причинно-следственную связь, но выявить степень вовлечения нервных волокон в патологический процесс в настоящее время не представляется возможным. Компрессионные туннельные синдромы, ведущие к ПН, также весьма сложны для диагностики. Между тем, определение места и степени сдавления нерва в анатомическом туннеле является актуальной задачей клиницистов в аспекте хирургической декомпрессии.

В качестве альтернативного метода визуализации отдельными авторами рассматривается и ультразвуковая диагностика [34]. Опубликованы результаты работ по

определению нормативных параметров площади поперечного сечения пудендалного нерва: для общего ствола она составляет $5,9 \pm 1,3 \text{ мм}^2$, для дистальных ветвей — $0,6 \pm 0,2 \text{ мм}^2$ у нижнего прямокишечного нерва, $0,6 \pm 0,2 \text{ мм}^2$ у промежностного нерва, $1,1 \pm 0,3 \text{ мм}^2$ у дорсального нерва клитора [34]. В единичных работах на малой выборке (10 пациентов) показана корреляция (в 7 случаях из 10) ультразвуковых изменений в виде увеличения площади поперечного сечения и снижения эхогенности с симптомами ПН, что, по мнению авторов, указывало на морфологический субстрат заболевания [35]. Однако, как отмечается в исследовании, экстраполировать полученные результаты на всех пациентов с ПН и верифицировать данное заболевание с помощью ультразвуковой диагностики не представляется возможным из-за ограничений метода, но полученные данные могут служить основанием для проведения дальнейших поисковых работ.

Среди специалистов также широко обсуждается возможность использования нейрофизиологических методов для диагностики ПН. Однако многочисленные проведенные исследования показывают, что доступные нейрофизиологические тесты вариабельны и не устанавливают диагноз, но могут использоваться для оценки прогноза при оперативных вмешательствах и косвенной оценки эффективности лечения. В частности, J.-P. Lefaucheur и соавт., обобщая в своей публикации многолетнюю работу Клуба промежностной электрофизиологии (Club d'électrophysiologie périnéale, CEP), отмечают, что в клинической практике показания и интер-

претация результатов электронейромиографии часто нерациональны и нецелесообразны в контексте ПН [36]. Это обусловлено тем, что имеющиеся техники могут указывать на нейропатию — структурное демиелинизирующее или аксональное повреждение нервного волокна, но не оценивают степень и уровень поражения при невралгии из-за патофизиологических механизмов возникновения болевого синдрома (аксональная гипервозбудимость, эктопическая активность, центральная сенситизация). Такие нейрофизиологические методики регистрации двигательных единиц и моторного ответа, как игольчатая электромиография бульбокавернозной мышцы и наружного анального сфинктера, анализ терминальной латентности нерва и сакрального (бульбокавернозного) рефлекса, в том числе с использованием электрода Св. Марка, могут выявлять структурное повреждение моторных волокон полового нерва в виде признаков денервации мышц, удлинения терминальной латентности, клинически проявляющееся в нарушении двигательной функции, связанное со значительным поражением нерва, но не коррелирующее с выраженностью болевого синдрома при туннельной компрессии (на рис. 2 указаны точки регистрации моторного ответа при различных локусах стимуляции) [3, 37–39]. В большинстве случаев ПН данные методы не выявляют отклонений [3]. Кроме того, с помощью нейрофизиологических методов обследования нет возможности достоверно определить уровень невралгической компрессии вследствие как вариабельной анатомии пудендалного нерва, так и технических ограничений,

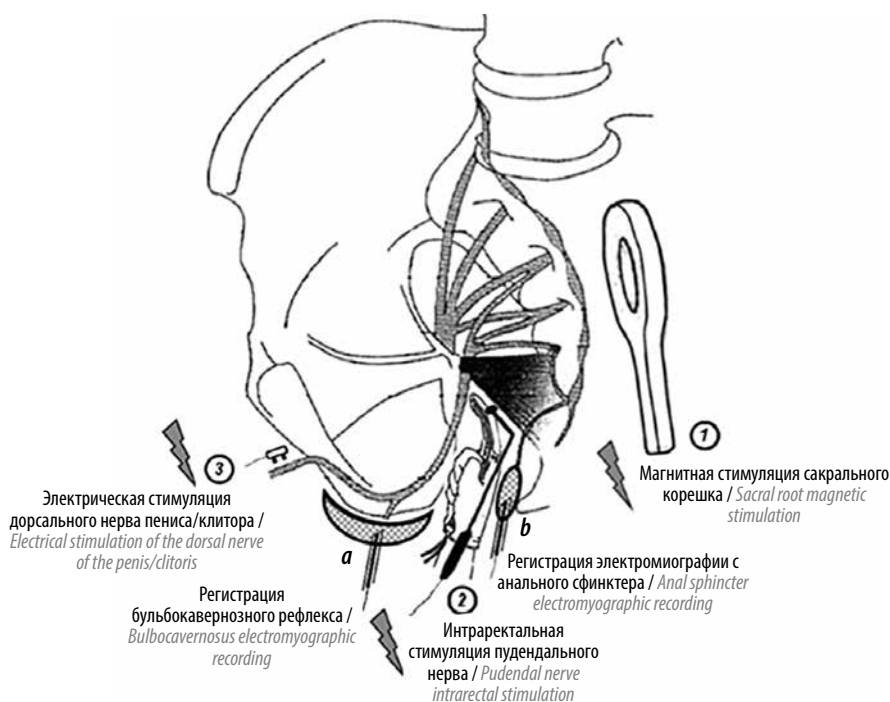


Рис. 2. Точки регистрации моторного ответа (a и b) при стимуляции в области корешка (1), нерва (2), при оценке рефлекса (3) (адаптировано из [36])
Fig. 2. Recording sites (a and b) of electromyographic activities and of motor responses to root (1), nerve (2) or reflex (3) stimulations (adapted from [36])

когда, например, увеличение терминальной латентности может наблюдаться при проксимальном поражении и ошибочно расценивается как компрессия дистальных ветвей. Методика соматосенсорных вызванных потенциалов с пудендалного нерва для оценки проводимости по чувствительным волокнам также не имеет дополнительной ценности перед клиническим осмотром, так как возможные изменения (снижение амплитуды, удлинение латентности) могут быть выявлены при значительных структурных поражениях нерва и не коррелируют с болевым синдромом [36, 40]. В исследовании В. Örmeci и соавт. показано, что диагностическая ценность метода возрастает, если предварительно пациент спровоцирован длительным сидением [41]. Тем не менее в настоящее время метод соматосенсорных вызванных потенциалов не рекомендован для рутинной клинической практики.

Таким образом, нейрофизиологические тесты могут выступать комплементарным методом диагностики, но с помощью них нельзя подтвердить или опровергнуть диагноз ПН [30, 36].

Лечение пудендалной невралгии

В настоящее время однозначных рекомендаций и стандартов лечения ПН не существует.

Протекционные методы. Применяются методы «протекции нерва» по аналогии с карпальным туннельным синдромом: специальные подушки для сидения (овальные или кольцевидные подушки с отверстием внутри по типу «бублика»), ограничение времени в положении сидя, исключение сгибательных движений бедра с усилием (езда на велосипеде, верховая езда) [1]. Отмечается, что у 20–30 % пациентов уменьшается интенсивность симптомов при соблюдении данных рекомендаций [1].

Медикаментозное лечение. В клинических рекомендациях EAU отмечается, что подходы к медикаментозному лечению ПН должны соответствовать принципам терапии нейропатической боли [3]. В качестве фармакотерапии ПН могут применяться трициклические антидепрессанты (амитриптилин в начальной дозе 10 мг на ночь с постепенным титрованием по переносимости до 50 мг/сут); антиконвульсанты (габапентин 300–900 мг 3 раза в сутки; прегабалин 75–300 мг 2 раза в сутки); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин 30–60 мг/сут); α_2 -адреностимуляторы (клонидин 0,1 мг на ночь); антигистаминные препараты в качестве адьювантной терапии; локальные пластыри и мази [1]. При этом рекомендуется избегать назначения опиоидных лекарственных средств [42]. Препараты могут применяться как в виде монотерапии, так и комбинированно – пациентам с ПН часто требуется назначение полифармакотерапии [1]. Консенсус экспертов по туннельному пудендалному синдрому, опубликованный в 2022 г., рекомендует в качестве 1-й линии терапии amitriptilin или duloxetine, или

gabapentin [42]. Однако крупных исследований, которые достоверно демонстрировали бы превосходящую эффективность какого-либо препарата или комбинации, в настоящее время не существует.

Немедикаментозное лечение и физиотерапия. Методы физической терапии являются частью комплексной программы лечения СХТБ, однако в отношении ПН доказательств эффективности этих методов нет [3, 42]. Тем не менее специальная релаксационная лечебная гимнастика рекомендуется экспертами и может быть полезна при сочетании ПН и миофасциального синдрома тазового дна (чаще всего при спазме мышцы, поднимающей задний проход, внутренней запирающей и грушевидной мышц). При этом рекомендованная продолжительность курса составляет не менее 6–12 нед [1]. Также допускается использование внутривлагалищного (интравлагинального, интравагинального) массажа, например воздействие по методике Thiele [3, 43, 44].

Аппаратные методы физиотерапии, включающие ультразвуковую, ударно-волновую терапию, чрескожную электронейростимуляцию, коротковолновую диатермию, вагинальную и промежностную стимуляцию, тиббиальную нейромодуляцию, не имеют доказательств эффективности при ПН в связи с отсутствием соответствующих клинических исследований, однако имеются данные об анальгетическом влиянии чрескожной электронейростимуляции при других типах СХТБ [45]. В связи с этим советом экспертов допускается применение электростимуляции при ПН, при этом может быть использовано различное наложение электродов – на область промежности, пенильная стимуляция с использованием кольцевого электрода, тиббиальная и сакральная нейростимуляция [42]. Также имеются перспективные данные по клиническому применению периферической сакральной магнитной стимуляции (на область крестцовых корешков) и транскраниальной магнитной стимуляции области первичной моторной коры при ПН; при использовании последней методики у пациентов с ПН отмечалось не только снижение интенсивности болевого синдрома, но и уменьшение сопутствующих симптомов тревоги и депрессии [46, 47].

Тревожно-депрессивное состояние при ПН является достаточно серьезной проблемой. Как правило, такие пациенты длительное время посещают различных специалистов, оставаясь без диагноза, имеют на руках большое количество результатов обследований, часто излишних и неинформативных, и опыт попыток неуспешного лечения. В итоге эти больные с диагнозом «это у Вас в голове» уже негативно настроены на любую последующую терапию, что повышает резистентность к лекарственным препаратам. По данным эпидемиологических исследований, до 34 % пациентов, имеющих хроническую боль, страдают коморбидной клинической депрессией, и в 61 % случаев депрессия рассматривается как возможная (субклиническая) [48]. Это в полной мере относится к болевому синдрому при

ПН, поэтому психологическая поддержка является необходимой и обоснованной в комплексном лечении. В связи с этим рекомендуется применять методики когнитивно-поведенческой терапии, при этом консенсусное мнение экспертов свидетельствует, что показанием является наличие у пациента по меньшей мере 1 из следующих симптомов: катастрофизация, тревога, кинезиофобия, депрессия, чувство несправедливого отношения, посттравматическое стрессовое расстройство (в том числе связанное с неудачными попытками лечения), перфекционизм, сексуальная дисфункция, сниженная мотивация к переменам, повышенная бдительность и сверхконтроль [42, 49]. Также в комплексном лечении рекомендуются методики гипноза, десенсибилизации и переработки движением глаз, медитации и динамической релаксации (софрология).

Инвазивные методики лечения. Инвазивные методики лечения ПН применяются в случае неуспешного результата 1-го этапа терапии (медикаментозное лечение, физиотерапия). Они включают блокаду пудендалного нерва, пульсовое радиочастотное воздействие на нерв, инвазивную сакральную нейромодуляцию, хирургическую декомпрессию. Инвазивные методы не имеют высокого уровня доказательности в отношении ПН вследствие малого количества методологически корректных клинических исследований на достаточной выборке пациентов, большого числа нон-респондеров и высокого уровня рецидивирования. Тем не менее блокады и хирургическое вмешательство применяются на определенном этапе как возможные опции лечения для того, чтобы оказать посильную помощь пациенту, страдающему ПН.

Блокада пудендалного нерва рекомендуется большинством авторов как диагностическая процедура [42, 50, 51]. Применение этой методики в лечебных целях, как правило, не дает длительного анальгетического эффекта. В исследовании J.J. Labat и соавт. показано, что через 3 мес после блокады только 11,8 % пациентов отмечают эффект при использовании местных анестетиков и 14,3 % пациентов – при введении анестетика и глюкокортикостероида [52]. Отдельные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что в некоторых случаях блокада пудендалного нерва может обеспечивать достаточно длительный (до 6 мес) эффект обезболивания, однако этих данных недостаточно для формирования однозначного мнения о применении методики и включения ее в список лечебной программы [52, 53]. Технически блокаду рекомендуется делать под контролем визуализации (КТ-навигации или ультразвука), в качестве препаратов используется сочетание местного анестетика (бупивакаин 0,25 % или лидокаин 1 %) и синтетического глюкокортикоидного препарата (метилпреднизолон 80 мг) до 3–4 инъекций на курс [54, 55].

Пульсовая радиочастотная процедура (ПРЧ) применяется в случае отсутствия эффекта неинвазивного лечения и блокады. Она представляет собой методику,

при которой игольчатый электрод через трансвагинальный доступ подводится к пудендалному нерву в области прикрепления крестцово-остистой связки, после чего осуществляется воздействие импульсным током; контроль позиционирования электрода может проводиться пальпаторно или с помощью ультразвука [56–58]. В клинических исследованиях было показано, что ПРЧ оказывает стойкий анальгетический эффект (3–6 мес) в среднем в 90 % случаев [56, 58, 59]. Также в сравнении с блокадой пудендалного нерва ПРЧ показала более стойкий эффект (при оценке через 3 мес) [58]. При этом допускается неоднократное проведение процедур в случае рецидива боли, так как ПРЧ не оказывает влияния на сенсорную и моторную функцию нерва – как отмечают авторы, количество процедур ПРЧ на 1 пациента может варьировать от 2 до 71 [56].

Сакральная инвазивная нейромодуляция с имплантацией электрода применяется при СХТБ разных типов. По данным исследований, в 69 % случаев тестовая стимуляция является положительной, что выражается в снижении выраженности болевого синдрома [3]. При ПН в отдельных работах, в большей степени представляющих собой описание клинических случаев, также показаны эффективность и безопасность данной методики: например, в проспективном нерандомизированном исследовании К.К. Guo и соавт., включившем 33 пациента, отмечено снижение боли по визуальной аналоговой шкале с $7,1 \pm 1,1$ до $1,0 \pm 0,6$ через 12 мес наблюдения [59–61]. Однако есть и обратные данные, демонстрирующие низкий уровень эффективности нейромодуляции [62]. Таким образом, имеющихся на данный момент клинических данных недостаточно для подтверждения эффективности сакральной или пудендалной нейромодуляции при ПН, однако метод может быть использован в качестве 2-й линии терапии при неэффективности медикаментозного и физиотерапевтического лечения.

Хирургическая декомпрессия при ПН, обусловленной туннельной компрессией нерва, применяется в случае неуспешности терапевтического лечения. Эффективность оперативного вмешательства, по данным разных авторов, составляет от 60 до 80 % [42, 63]. При этом отбор пациентов рекомендуется проводить в соответствии с Нантскими критериями с акцентом на результат диагностической блокады (отсутствие эффекта при блокаде нерва может быть плохим прогностическим фактором хирургического лечения) [63]. Целями оперативной декомпрессии являются высвобождение нерва и обеспечение его мобильности в полости малого таза. В настоящее время предложены различные доступы для вмешательства: промежностный, ягодичный, лапароскопический, через седалищно-прямокишечную ямку, однако значимых исследований по сравнению их эффективности не проводилось, поэтому выбор типа хирургического лечения остается на усмотрение лечащего врача в соответствии со сложившейся практикой

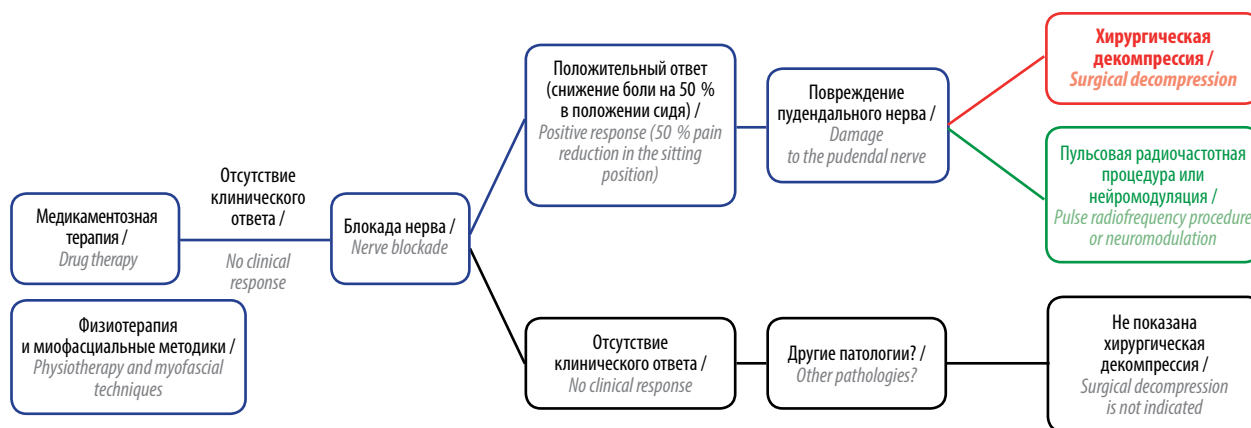


Рис. 3. Алгоритм лечения пудендальной невралгии (адаптировано из [68])

Fig. 3. Treatment algorithm for pudendal neuralgia (adapted from [68])

[9, 64, 65]. В послеоперационном периоде рекомендуется медикаментозная поддержка до 24 мес вследствие присущей ПН центральной сенситизации. Следует отметить, что до 30 % пациентов, перенесших оперативное вмешательство, не отмечают эффекта, еще у 1/3 пациентов происходит рецидивирование симптоматики, что ведет к повторной операции [66, 67]. Причинами рецидива могут выступать необратимые повреждения нерва вследствие длительной компрессии, неполная хирургическая декомпрессия и послеоперационный рубцово-спаечный процесс, ведущий к повторному ущемлению полового нерва [65].

Краткий алгоритм лечения ПН может быть представлен в виде следующей схемы (рис. 3) [68].

Заключение

Пудендальная невралгия является наиболее часто встречающимся типом нейрогенной хронической тазовой боли, характеризуется значительным негативным влиянием на степень повседневной активности и способствует ухудшению качества жизни. Это связано как с высокой интенсивностью нейропатического болевого синдрома, так и с тем, что у большинства пациентов симптомы проявляются или усугубляются в положении сидя, что имеет большое значение в современных, преимущественно офисных, условиях труда [69]. Существенные затруднения представляет собой диагностика ПН – в частности, по опубликованным данным, средний срок установления корректного диагноза составляет от 2 до 10 лет [70]. При этом самым частым вариантом «рабочего диагноза» у пациентов с ПН является хронический простатит. Подобная ситуация обусловлена тем, что при возникновении болевых ощущений в области таза пациенты обращаются к специалистам «конечного органа» (“end-specialist”): проктологам, урологам, гинекологам, поэтому ПН рассматривается не как диагноз «первой линии». Кроме того, диагноз ПН устанавливается на основании клинических симптомов в соответствии с Нантскими кри-

териями, в то время как инструментальные методы (ультразвуковое исследование, нейровизуализация, нейрофизиологические методы) имеют ряд значительных ограничений и не позволяют подтвердить диагноз и определить уровень компрессии при туннельном синдроме. В настоящее время ПН является редким (орфанным) заболеванием в Европе и США согласно общеевропейскому справочному portalу по редким заболеваниям Orphanet и перечню Rare Disease InfoHub, хотя, как отмечают специалисты, реальная распространенность патологии значительно выше [7, 71, 72]. В России ПН не включена в перечень редких (орфанных) болезней [73]. Стоит отметить, что анализ эпидемиологии затруднен, так как в Международной классификации болезней 10-го пересмотра ПН не выделена в виде самостоятельной формы и кодируется шифром G58.8 – «Другие уточненные виды мононейропатии» [74].

Однозначных рекомендаций и стандартов лечения ПН не существует в связи с отсутствием достоверных доказательств эффективности любого из методов, тем не менее сформированный на основе клинической практики алгоритм предполагает в качестве 1-й линии назначение медикаментозной терапии, методов физио- и психотерапии. По данным исследований, в среднем 42,2 % пациентов отвечают на консервативное лечение 1-й линии [69]. При неэффективности применяются инвазивные методы: блокада пудендального нерва под контролем визуализации, пульсовое радиочастотное воздействие, нейромодуляция и хирургическая декомпрессия, однако и они не всегда обеспечивают полное устранение клинических симптомов ПН в связи с ограниченной эффективностью, риском осложнений и рецидивирования заболевания. Кроме того, вопрос выбора наиболее эффективного метода оперативного пособия при патологии ПН остается открытым [75]. Тем не менее с помощью комбинации различных методов и персонализированного подхода можно достичь значительного успеха и контроля болевого синдрома на длительное время [42].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Leslie S.W., Antolak S., Feloney M.P., Soon-Sutton T.L. Pudendal Neuralgia. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- Kaur J., Leslie S.W., Singh P. Pudendal Nerve Entrapment Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- Engeler D., Baranowski A.P., Berghmans B. et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. 2022. European Association of Urology.
- Shoskes D.A., Nickel J.C., Dolinga R., Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology* 2009;73(3):538–42; discussion 542–3. DOI: 10.1016/j.urology.2008.09.074
- Magri V., Wagenlehner F., Perletti G. et al. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations. *J Urol* 2010;184(6):2339–45. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.025
- Häuser W., Baranowski A., Messelink B., Wesselmann U. Taxonomies for chronic visceral pain. *Pain* 2020;161(6):1129–35. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001825
- Hibner M., Desai N., Robertson L.J., Nour M. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;17(2):148–53. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.11.003
- Shafik A., el-Sherif M., Youssief A., Olfat E.S. Surgical anatomy of the pudendal nerve and its clinical implications. *Clin Anat* 1995;8(2):110–5. DOI: 10.1002/ca.980080205.
- Bautrant E., de Bisschop E., Vaini-Elies V. et al. Modern algorithm for treating pudendal neuralgia: 212 cases and 104 decompressions. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(8 Pt 1):705–12.
- Oelhafen K., Shayota B.J., Muhleman M. et al. Benjamin Alcock (1801–?) and his canal. *Clin Anat* 2013;26(6):662–6. DOI: 10.1002/ca.22080
- Juenemann K.P., Lue T.F., Schmidt R.A., Tanagho E.A. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. *J Urol* 1988;139:74–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42297-x
- Schmidt R.A. Technique of pudendal nerve localization for block or stimulation. *J Urol* 1989;142:1528–31. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)39150-4
- Крылов Г.А. Этимологический словарь русского языка. М.: Виктория плюс, 2017. 432 с.
Krylov G.A. Etymological Dictionary of the Russian Language. Moscow: Viktoriya plus, 2017. 432 p. (In Russ.)
- Kinter K.J., Newton B.W. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pudendal Nerve. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- Everaert K., de Waard W., Van Hoof T. et al. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. *Spinal Cord* 2010;48(3):182–91. DOI: 10.1038/sc.2009.172
- Claes H., Bijnens B., Baert L. The hemodynamic influence of the ischiocavernosus muscles on erectile function. *J Urol* 1996;156(3):986–90.
- Ghanavatian S., Leslie S.W., Derian A.. Pudendal Nerve Block. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- Wéech D., Ameer M.A., Ashurst J.V. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Penis Dorsal Nerve. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- Tajkarimi K., Burnett A.L. The role of genital nerve afferents in the physiology of the sexual response and pelvic floor function. *J Sex Med* 2011;8(5):1299–312. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02211.x
- Gillitzer R., Hampel C., Wiesner C. et al. Pudendal nerve branch injury during radical perineal prostatectomy. *Urology* 2006;67(2):423.e1–423.e3. DOI: 10.1016/j.urology.2005.08.012
- Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N. Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(1):22–8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13005.x
- Snooks S.J., Swash M., Henry M.M., Setchell M. Risk factors in childbirth causing damage to the pelvic floor innervation. *Int J Colorectal Dis* 1986;1(1):20–4. DOI: 10.1007/BF01648831
- Pailhé R., Chiron P., Reina N. et al. Pudendal nerve neuralgia after hip arthroscopy: retrospective study and literature review. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99(7):785–90. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.07.015
- Elahi F., Callahan D., Greenlee J., Dann T.L. Pudendal entrapment neuropathy: a rare complication of pelvic radiation therapy. *Pain Physician* 2013;16(6):E793–7.
- Howard E.J. Postherpetic pudendal neuralgia. *JAMA* 1985;253(15):2196.
- Pourfridoni M., Pajokh M., Seyedi F. Bladder and bowel incontinence in COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(5):2609–10. DOI: 10.1002/jmv.26849
- Lee J.W., Lee S.M., Lee D.G. Pudendal nerve entrapment syndrome due to a ganglion cyst: A case report. *Ann Rehabil Med* 2016;40(4):741–4. DOI: 10.5535/arm.2016.40.4.741
- Kim Y.J., Kim D.H. Pudendal nerve entrapment syndrome caused by ganglion cysts along the pudendal nerve. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38(2):148–51. DOI: 10.12701/yujm.2020.00437
- Engeler D., Baranowski D., Borovicka A. et al. EAU Guidelines. Chronic Pelvic Pain Pocket Guidelines. 2018. European Association of Urology.
- Labat J.J., Riant T., Robert R. et al. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neuro-Urology Urodyn* 2008;27(4):306–10. DOI: 10.1002/nau.20505
- Ilyashenko V. Pudendal neuralgia: diagnostics and treatment. *Pain Med* 2019;3:54–7. DOI: 10.31636/pmju.v3i4.3
- Wadhwa V., Hamid A.S., Kumar Y. et al. Pudendal nerve and branch neuropathy: magnetic resonance neurography evaluation. *Acta Radiol* 2017;58(6):726–33. DOI: 10.1177/0284185116668213
- Ly J., Scott K., Xi Y. et al. Role of 3 Tesla MR neurography and CT-guided injections for pudendal neuralgia: Analysis of pain response. *Pain Physician* 2019;22(4):E333–E344.
- Tagliafico A., Bignotti B., Miguel Perez M. et al. Contribution of ultrasound in the assessment of patients with suspect idiopathic pudendal nerve disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125(6):1278–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.10.053
- Tagliafico A., Perez M.M., Martinoli C. High-Resolution ultrasound of the pudendal nerve: normal anatomy. *Muscle Nerve* 2013;47(3):403–8. DOI: 10.1002/mus.23537.
- Lefaucheur J.P., Labat J.J., Amarenco G. et al. What is the place of electroneuromyographic studies in the diagnosis and management of pudendal neuralgia related to entrapment syndrome? *Clin Neurophysiol* 2007;37(4):223–8. DOI: 10.1016/j.neucli.2007.07.004
- Siroky M.B. Electromyography of the perineal floor. *Urol Clin North Am* 1996;23:299–307. DOI: 10.1016/s0094-0143(05)70312-8
- Campbell J.N., Meyer R.A. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52:77–92. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.021
- Longstaff L., Milner R.H., O'Sullivan S., Fawcett P. Carpal tunnel syndrome: the correlation between outcome, symptoms and nerve conduction study findings. *J Hand Surg* 2001;26:475–80. DOI: 10.1054/jhsb.2001.0616
- Delodovici M.L., Fowler C.J. Clinical value of the pudendal somatosensory evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96(6):509–15. DOI: 10.1016/0013-4694(95)00081-9
- Örmeci B., Avci E., Kaspar Ç. et al. A novel electrophysiological method in the diagnosis of pudendal neuropathy: Position-related changes in pudendal sensory evoked potentials. *Urology* 2017;99:288.e1–288.e7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.09.040
- Levesque A., Bautrant E., Quistrebert V. et al. Recommendations on the management of pudendal nerve entrapment syndrome: A formalised expert consensus. *Eur J Pain* 2022;26(1):7–17. DOI: 10.1002/ejp.1861
- Montenegro M.L., Mateus-Vasconcelos E.C., Candido dos Reis F.J. et al. Thiele massage as a therapeutic option for women with chronic pelvic pain caused by tenderness of pelvic floor muscles. *J Eval Clin Pract* 2010;16(5):981–2. DOI: 10.1111/j.1365-2753.2009.01202.x.

44. Silva A.P., Montenegro M.L., Gurian M.B. et al. Perineal massage improves the dyspareunia caused by tenderness of the pelvic floor muscles. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39(1):26–30. DOI: 10.1055/s-0036-1597651.
45. Sikiru L., Shmaila H., Muhammed S.A. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in the symptomatic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a placebo-control randomized trial. *Int Braz J Urol* 2008;34(6):708–13; discussion 714. DOI: 10.1590/s1677-55382008000600005
46. Sato T., Nagai H. Sacral magnetic stimulation for pain relief from pudendal neuralgia and sciatica. *Dis Colon Rectum* 2002;45(2):280–2. DOI: 10.1007/s10350-004-6162-8
47. Hodaj H., Payen J.F., Hodaj E. et al. Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2020;131(7):1423–32. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.022
48. Rayner L., Hotopf M., Petkova H. et al. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain* 2016;157(7):1472–9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000542
49. Рачин С.А., Шаров М.Н., Зайцев А.В. и др. Хроническая тазовая боль: от правильной диагностики к адекватной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2020;12(2):12–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16
Rachin S.A., Sharov M.N., Zaytsev A.V. et al. Chronic pelvic pain: from correct diagnosis to adequate therapy. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2020;12(2):12–6. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-12-16
50. Mamlouk M.D., van Sonnenberg E., Dehkharghani S. CT-guided nerve block for pudendal neuralgia: diagnostic and therapeutic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(1):196–200. DOI: 10.2214/AJR.13.11346
51. Bendtsen T.F., Parras T., Moriggl B. et al. Ultrasound-guided pudendal nerve block at the entrance of the pudendal (Alcock) canal: description of anatomy and clinical technique. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41(2):140–5. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000355.
52. Labat J.J., Riant T., Lassaux A. et al. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia: A randomised, double-blind, controlled trial. *BJOG* 2017;124(2):251–60. DOI: 10.1111/1471-0528.14222
53. Cok O.Y., Eker H.E., Cok T. et al. Transsacral S2-S4 nerve block for vaginal pain due to pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18(3):401–4. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.02.007
54. Filippiadis D.K., Velonakis G., Mazioti A. et al. CT-guided percutaneous infiltration for the treatment of Alcock's neuralgia. *Pain Physician* 2011;14(2):211–5.
55. Ricci P., Wash A. Pudendal nerve block by transluteal way guided by computed tomography in a woman with refractory pudendal neuralgia expressed like chronic perineal and pelvic pain. *Arch Esp Urol* 2014;67(6):565–71.
56. Krijnen E.A., Schweitzer K.J., van Wijck A.J.M., Withagen M.I.J. Pulsed radiofrequency of pudendal nerve for treatment in patients with pudendal neuralgia. A case series with long-term follow-up. *Pain Pract* 2021;21(6):703–7. DOI: 10.1111/papr.12999
57. Ozkan D., Akkaya T., Yildiz S., Comert A. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency treatment of the pudendal nerve in chronic pelvic pain. *Anaesthesist* 2016;65(2):134–6. DOI: 10.1007/s00101-015-0133-4
58. Zhu D., Fan Z., Cheng F. et al. The efficacy of an ultrasound-guided improved puncture path technique of nerve block/pulsed radiofrequency for pudendal neuralgia: A retrospective study. *Brain Sci* 2022;12(4):510. DOI: 10.3390/brainsci12040510
59. Fang H., Zhang J., Yang Y. et al. Clinical effect and safety of pulsed radiofrequency treatment for pudendal neuralgia: a prospective, randomized controlled clinical trial. *J Pain Res* 2018;11:2367–74. DOI: 10.2147/JPR.S167866
60. Guo K.K., Wang L., Liu F. et al. Sacral nerve stimulation in patients with refractory pudendal neuralgia. *Pain Physician* 2022;25(4):619–27.
61. Valovska A., Peccora C.D., Philip C.N. et al. Sacral neuromodulation as a treatment for pudendal neuralgia. *Pain Physician* 2014;17(5):645–50.
62. Peters K.M., Killinger K.A., Jaeger C., Chen C. Pilot study exploring chronic pudendal neuromodulation as a treatment option for pain associated with pudendal neuralgia. *Low Urin Tract Symptoms* 2015;7(3):138–42. DOI: 10.1111/luts.12066
63. Waxweiler C., Dobos S., Thill V., Bruyninx L. Selection criteria for surgical treatment of pudendal neuralgia. *Neurourol Urodyn* 2017;36(3). DOI: 10.1002/nau.22988
64. Shafik A., El Sibai O., Shafik I.A., Shafik A.A. Role of sacral ligament clamp in the pudendal neuropathy (pudendal canal syndrome): Results of clamp release. *Int Surg* 2007;92(1):54–9.
65. Robert R., Labat J.J., Bensignor M. et al. Decompression and transposition of the pudendal nerve in pudendal neuralgia: a randomized controlled trial and long-term evaluation. *Eur Urol* 2005;47(3):403–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.09.003
66. Buffenoir K., Rioult B., Hamel O. et al. Spinal cord stimulation of the conus medullaris for refractory pudendal neuralgia: A prospective study of 27 consecutive cases. *Neurourol Urodyn* 2015;34(2):177–82. DOI: 10.1002/nau.22525.
67. Hibner M., Castellanos M.E., Drachman D., Balducci J. Repeat operation for treatment of persistent pudendal nerve entrapment after pudendal neurolysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2012;19(3):325–30. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.12.022
68. Luesma M.J., Galé I., Fernando J. Diagnostic and therapeutic algorithm for pudendal nerve entrapment syndrome. *Med Clin (Barc)* 2021;157(2):71–8. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.02.012
69. Pérez-López F.R., Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia. *Climacteric* 2014;17(6):654–6. DOI: 10.3109/13697137.2014.912263
70. Filler A.G. Diagnosis and treatment of pudendal nerve entrapment syndrome subtypes: imaging, injections, and minimal access surgery. *Neurosurg Focus* 2009;26(2):E9. DOI: 10.3171/FOC.2009.26.2.E9
71. Orpha.Net. Available at: <https://www.orpha.net/>.
72. Rare Disease InfoHub. Available at: <https://rarediseases.oscar.ncsu.edu/>.
73. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. List of rare (orphan) diseases. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. (In Russ.)
74. Извозчиков С.Б. Механизмы формирования и диагностики туннельных пудендонейропатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):98–102. DOI: 10.17116/jnevro201911911198
Izvozhnikov S.B. Mechanisms of formation and diagnosis of tunnel pudendoneuropathies. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(11):98–102. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911911198
75. Кузьменкова Л.Н., Чагава Д.А., Древал О.Н. и др. Современные принципы хирургического лечения нейропатии полового нерва (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2022;18(4):557–61.
Kuzmenkova L.N., Chagava D.A., Dreval O.N. et al. Modern principles of surgical treatment of pudendal nerve neuropathy (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific and Medical Journal* 2022;18(4):557–61. (In Russ.)

Вклад авторов

И.В. Бородулина: концепция и дизайн работы, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Г.В. Ковалев: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

I.V. Borodulina: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, writing the article;
G.V. Kovalev: review of publications on the topic of the article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Бородулина / I.V. Borodulina: <https://orcid.org/0000-0001-7526-1553>
Г.В. Ковалев / G.V. Kovalev: <https://orcid.org/0000-0003-4884-6884>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.



Глутаровая ацидурия 1-го типа – маска церебрального паралича (описание клинического случая)

Д.В. И^{1, 2}, Г.Е. Щербаков², В.А. Дуплищева², С.А. Серегин³, Д.Д. Гайнетдинова⁴

¹КГАНУ «Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология»; Россия, 680012 Хабаровск, Трамвайный проезд, 5а;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35;

³ООО «Клиника Эксперт Хабаровск»; Россия, 680009 Хабаровск, ул. Промышленная, 20б;

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Дмитрий Витальевич И i.dima.email@gmail.com

В данной статье мы сообщаем о 8-летнем пациенте с глутаровой ацидурией 1-го типа, ассоциированной с компаунд-гетерозиготным вариантом с.1204С>Т (р.Arg402Trp) и с.547С>Т (р.Ser216Leu) в гене *GCDH*. Клиническое наблюдение иллюстрирует сложность диагностики данного наследственного заболевания, его мимикрию под гипоксически-ишемическую энцефалопатию новорожденных и детский церебральный паралич. Своевременность ранней диагностики и начала специфической терапии позволяет добиться улучшения состояния пациентов.

Ключевые слова: глутаровая ацидурия, ген *GCDH*, церебральный паралич, энцефалический криз

Для цитирования: И Д.В., Щербаков Г.Е., Дуплищева В.А. и др. Глутаровая ацидурия 1-го типа – маска церебрального паралича (описание клинического случая). Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):97–102. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-97-102>

Glutaric aciduria type 1 – the mask cerebral palsy (case report)

D.V. I^{1, 2}, G.E. Shcherbakov², V.A. Duplishcheva², S.A. Seregin³, D.D. Gaynetdinova⁴

¹Khabarovsk Center for the Development of Psychology and Childhood “Psylogy”; 5a Tramvaynyy Proezd, Khabarovsk 680012, Russia;

²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 35 Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk 680000, Russia;

³LLC “Clinic Expert Khabarovsk”; 20b Promyshlennaya St., Khabarovsk 680009, Russia;

⁴Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Dmitriy Vitalyevich I i.dima.email@gmail.com

We report an 8-year-old patient with glutaric aciduria type 1 associated with compound heterozygous mutations с.1204С>Т (р.Arg402Trp) and с.547С>Т (р.Ser216Leu) in *GCDH*. Clinical case illustrates the difficulty in diagnosing this hereditary disease, its mimicry of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and cerebral palsy. The timeliness of early diagnosis and initiation of specific therapy makes it possible to improve the condition of patients.

Keywords: glutaric aciduria, *GCDH* gene, cerebral palsy, encephalic crisis

For citation: I D.V., Shcherbakov G.E., Duplishcheva V.A. et al. Glutaric aciduria type 1 – the mask cerebral palsy (case report). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(4):97–102. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-97-102>

Глутаровая ацидурия 1-го типа (ГА1) (ОМIM: 231670) — это наследственное заболевание обмена веществ с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызываемое гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами в гене *GCDH*, расположенном на хромосоме 19p13.2 [1]. Патогенные варианты в данном гене приводят к недостаточности фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы, участвующего в метаболизме лизина, гидроксизина и триптофана [2]. При нарушении метаболизма данных аминокислот в подкорковых структурах головного мозга происходит накопление глутарилкарнитина, глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот, которые имеют свойство нейротоксичности [3].

В мировой популяции распространенность ГА1 варьирует от 1 случая на 30 тыс. новорожденных до 1 случая на 100–110 тыс. новорожденных [4, 5]. В Чехии и Нидерландах ГА1 встречается реже — 1 случай на 177 778 [6] и 1 случай на 200 тыс. новорожденных соответственно [7], в Саудовской Аравии частота значительно выше — 1 случай на 18 877 новорожденных [8]. В популяциях амишей и оджибве распространенность достигает 1 случая на 300 новорожденных [9]. В России точная распространенность неизвестна, описан 51 пациент с ГА1 из 49 семей. Наиболее частыми патогенными вариантами в гене *GCDH* у российских пациентов являются с.1204C>T (p.Arg402Trp) и с.1262C>T (p.Ala421Val) [5].

Клиническая картина ГА1 очень гетерогенна. Выделяют форму с ранней (до 6 лет) и поздней (после 6 лет) манифестацией заболевания. Раннее начало часто сопровождается нарушением мышечного тонуса, эпилептическими приступами и регрессом приобретенных навыков [3]. В целом картина укладывается в рамки клинической картины детского церебрального паралича (ДЦП), с данным диагнозом длительное время наблюдаются многие дети [10]. При ранней форме ГА1 дебют заболевания приходится на первые 3 года жизни (с 3-го по 36-й месяц), с преимущественным появлением симптомов в период от 6 до 18 мес [4, 5]. Отмечаются триггерные факторы, такие как лихорадка, инфекционные заболевания, вакцинация, травмы головы или оперативные вмешательства [4]. Около 80–90 % детей с ранним началом ГА1 испытывают острый энцефалический криз, причем в 95 % случаев — в первые 24 мес жизни. Проявления энцефалического криза: рвота, диарея, эпилептические приступы, мышечная гипотония, дистония, угнетение сознания и метаболический ацидоз [11–13].

Для ГА1 с поздним началом (в период от 8 до 71 года) характерны следующие симптомы: хронические головные боли, макроцефалия, эпилепсия, тремор и деменция [4]. У пациентов с поздним началом лучше прогноз (когнитивные и двигательные функции могут полностью восстанавливаться), что указывает на корреляцию возраста манифестации и прогноза [14].

Клинические проявления при ГА1: дистония, дизартрия, генерализованная ригидность, опистотонус,

эпилептические приступы, регресс навыков и/или задержка психомоторного развития, макроцефалия, гепатомегалия; по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаруживаются лейкоэнцефалопатия, некроз базальных ганглиев и расширение субарахноидальных пространств, преимущественно в теменно-височных областях за счет атрофии, что формирует МРТ-признак «надкушенного яблока» [1, 11, 15–17].

В качестве специфической терапии ГА1 применяется диета с низким содержанием лизина и добавлением левокарнитина [18]. У большинства пациентов с ГА1 без специфического лечения отмечаются чаще энцефалические кризы, которые отрицательно влияют на психоречевое и моторное развитие ребенка [19].

Ведущими методами диагностики ГА1 являются определение уровней глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот в моче с помощью газовой хроматографии, определение глутарилкарнитина в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии и секвенирование гена *GCDH* [20].

Клинический случай

Пациент А., русский мальчик 8 лет, без отягощенного семейного анамнеза, рожден от некровнородственного брака, от 1-й беременности, которая протекала на фоне хронической внутриутробной гипоксии и фетоплацентарной недостаточности, от 1-х родов на 42-й неделе; масса тела при рождении — 2870 г, рост — 54 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 5-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных, при проведении нейросонографии обнаружены расширение боковых желудочков, признаки незрелости структур головного мозга, перивентрикулярная лейкопатия. После проведения симптоматической терапии пациент выписан под амбулаторное наблюдение с клиническим диагнозом: «Натальная травма, кефалогематома правой теменной кости, церебральная ишемия II степени, внутрижелудочковое кровоизлияние I–II степени». Моторное и психоречевое развитие было согласно возрастным нормам до 7 мес.

В 7 мес, стоя на коленях, упал на спину и ударился затылком. На 6-й день после травмы появилось повышение температуры тела до 37,5 °С, развилась серия эпилептических приступов, ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства. При госпитализации установлен диагноз: «Закрытая черепно-мозговая травма, линейный перелом затылочной кости слева, ушиб головного мозга легкой степени». При проведении спиральной компьютерной томографии головного мозга обнаружена субдуральная гематома правой гемисферы. Пациенту провели оперативное лечение — удаление подострой субдуральной гематомы правого полушария головного мозга через фрезевые отверстия. На 7-е сутки обнаружены несостоятельность послеоперационного рубца и развитие в теменно-затылочной области ликво-

реи, в связи с чем была проведена повторная операция — обработка послеоперационных ран с пластикой дефектов мягких тканей, назначена антибактериальная терапия ванкомицином с положительным эффектом.

В 9 мес появились гиперкинезы верхних конечностей, назначено нейрометаболическое лечение — без эффекта. В 11 мес пациент проходил физическую реабилитацию, которая не дала эффекта.

В возрасте 1 года 1 мес проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, обнаружена хроническая субдуральная гематома. Пациент направлен на госпитализацию в нейрохирургическое отделение, прооперирован и выписан в удовлетворительном состоянии. Через 2 нед после оперативного лечения появились эпизоды запрокидывания головы, выгибания тела с тоническим напряжением. Назначена антиэпилептическая терапия вальпроевой кислотой, ребенок наблюдался у невролога по месту жительства с ДЦП и эпилепсией. Реабилитационная терапия, проведенная в 1 год 4 мес и в 1 год 5 мес, не имела положительного эффекта.

В 1 год 7 мес ребенок госпитализирован в неврологическое отделение по месту жительства и впервые осмотрен врачом-генетиком. В 1 год 11 мес при проведении МРТ головного мозга обнаружена умеренная смешанная асимметричная гидроцефалия. В том же возрасте проведены анализ крови методом тандемной масс-спектрометрии и анализ мочи методом газовой хроматографии, отмечены повышенные уровни глутарилкарнитина в крови (3,444 мкмоль/л при норме 0–0,4 мкмоль/л) и глутаровой кислоты в моче (2852,46 мМ/М). После получения результатов тандемной масс-спектрометрии и газовой хроматографии проведено полное секвенирование гена GCDH, где были обнаружены варианты в 10-м экзоне (с.1204C>T (p.Arg402Trp), NM_000159.2) в гетерозиготном состоянии (мутация описана как патогенная в базах OMIM, Invitae, GeneReviews, Baylor Genetics, Fulgent Genetics, Integrated Genetics/Laboratory Corporation of America, Illumina Clinical Service Laboratory) и в 4-м экзоне (с.547C>T (p.Ser216Leu), NM_000159.2) в гетерозиготном состоянии (мутация не описана в международных базах). После анализа сегрегации в семье методом секвенирования по Сэнгеру у пробанда подтверждено наличие компаунд-гетерозиготного состояния в гене GCDH, а каждый из родителей являлся гетерозиготным носителем одного из выявленных патогенных вариантов соответственно.

В 2 года 6 мес на основании клинической картины, результатов лабораторных методов исследования и молекулярно-генетического анализа установлен диагноз ГА1. Назначены низкобелковая диета, «Нутриген 40 -trp -lys», левокарнитин, клоназепам, баклофен, отменена вальпроевая кислота. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения спастичности, улучшения общего состояния. В 2 года 6 мес проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости — без патологии.

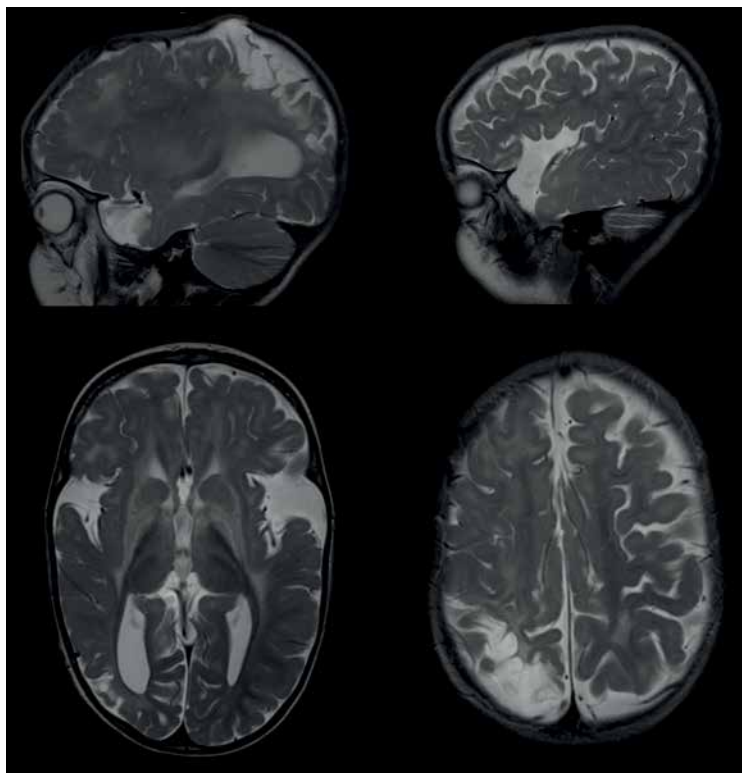
В 3 года 9 мес проведен видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна: при засыпании на фоне увеличения медленноволнового дельта-тета-диапазона в левой затылочно-височной и правой лобно-центральной областях зарегистрированы одиночные пробеги комплексов острая—медленная волна. Продолженная региональная и генерализованная эпилептическая активность не выявлена. МРТ головного мозга в 3 года 9 мес: лобно-теменно-височная атрофия, расширение цистерн мозга, билатеральные зоны поражения базальных ганглиев и проводящих путей с распространением на перивентрикулярное белое вещество и семиовальные центры, зоны кистозно-глиозной трансформации вещества мозга в парасагитальных отделах теменных регионов (грубо выражены в правой теменной доле), расширение ликворных пространств впереди от височных долей и силвиевых щелей (признак «надкушенного яблока»), асимметричное расширение боковых желудочков (см. рисунок).

При осмотре в 4 года 5 мес отмечались особенности фенотипа: макроцефалия, долихоцефалическая форма головы (окружность 54 см), тонкие губы, сглаженность правой носогубной складки, диспластичные ушные раковины и высокий свод твердого нёба. В неврологическом статусе: глоточные и небные рефлексы оживлены, саливация усилена, поперхивается. Гипотрофия мышц языка. Слаболожительные патологические кистевые знаки. Двигательные навыки: голову держит неуверенно, переворачивается с живота на спину, встает на колени и пытается отталкиваться, не сидит, при вертикализации опоры на ноги нет, поджимает ноги. Мышечный тонус в верхних конечностях: мышечная гипотония с элементами дистонии, в нижних конечностях тонус повышен по спастическому типу, больше справа. Затруднено отведение левой ноги, нога приведена к правой (вывих в тазобедренном суставе). Сухожильные рефлексы оживлены, без четкой разницы сторон. Рефлекс Бабинского с 2 сторон. Обращенную речь понимает, окружающим интересуется, словарный запас составляет около 7 слов, на картинках узнает животных.

Осмотр психиатром в 7 лет: умственная отсталость умеренная, со значительными нарушениями поведения. Специфическое расстройство развития речи и языка тяжелой степени. Осмотр ортопедом в 7 лет: паралитический сколиоз II степени, вывих левого тазобедренного сустава, множественные смешанные контрактуры тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, эквинувальгусная деформация левой стопы, эквиноварусная деформация правой стопы.

Осмотр офтальмологом в 7 лет: частичная атрофия зрительных нервов.

Неврологический статус в 7 лет: ребенок в сознании, на осмотр реагирует адекватно. Доступен контакту формально. На обращение реагирует. Зрительный контакт непостоянный. Эмоциональные реакции лабильные. В окружающем ориентирован. Импрессивная речь: понимание бытовых команд. Экспрессивная речь: звуки,



Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента А.
 Results of magnetic resonance imaging of the brain of patient A.

слоги, вокализации. Нет навыков самообслуживания. Интеллектуальное развитие грубо снижено. Общемозговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Голова долихоцефалической формы. Черепные нервы: глазные щели симметричные, движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, страбизма нет, конвергенция достаточная. Зрачки округлой формы, равные, реакция зрачков на свет прямая и содружественная, живая. Лицо асимметричное, мимика живая. Слух субъективно сохранен. Язык по средней линии. Небный и глоточные рефлексы живые. Фасцикуляций языка нет. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, тетрапарез. Сухожильные рефлексы оживлены, равные, патологические знаки – рефлексы Бабинского с 2 сторон. Гиперкинезы конечностей, преимущественно верхних. Болевая чувствительность сохранена. Координаторная сфера: выраженная атаксия. Тазовые функции не контролирует.

Пациент продолжает получать специфическую терапию, на фоне проводимого лечения не наблюдается энцефалических кризов.

Можно предположить, что триггерным фактором дебюта заболевания у описанного нами пациента стала черепно-мозговая травма. Стоит отметить, что существует предполагаемый патогенез возникновения гематом у пациентов с ГА1 из-за токсического влияния метаболитов на артериолы, которое приводит к их расширению, увеличению кровенаполнения, и вследствие

ауторегуляции и перфузионного давления повышается риск кровоизлияний в возрасте 13–24 мес [21]. По данным литературы, частота острых и хронических субдуральных гематом у пациентов с ГА1 составляет 20–30 % [22]. Хронические гематомы считаются одним из специфических признаков при ГА1 [23].

Отсутствие ярких фенотипических проявлений у пациентов с ГА1 затрудняет раннюю диагностику. Установление диагноза ГА1 осложняется ее частой мимикрией под ДЦП [10, 24]. Большое количество исследований убедительно отмечают вклад генетических факторов в этиологию ДЦП. Классическим подтверждением является более высокий (примерно в 2,5 раза) риск рождения детей с ДЦП в кровнородственных семьях [25]. Предполагается, что генетические и метаболические заболевания должны быть исключены до установления диагноза ДЦП. Однако комплексное генетическое обследование пациентов с ДЦП проводится редко, если вообще когда-либо проводится. Инструментальные методы нейровизуализации могут заподозрить генетическую патологию, но для точной диагностики необходимо проводить тщательный анализ клинической картины, анамнеза, результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований.

Глутаровая ацидурия 1-го типа нередко мимикрирует под различные неврологические заболевания, в том числе ДЦП, что способствует несвоевременному установлению диагноза. Это приводит к отсроченному

началу специфической терапии и усугубляет прогноз и течение болезни. Неспецифичность симптоматики и малая информированность врачей в отношении данной патологии приводят к проблемам в дифференциальной диагностике, что ведет к инвалидизации и даже

смерти пациентов. Внедрение с 2023 г. программы расширенного неонатального скрининга в России позволит своевременно диагностировать ГА1 у пациентов и существенно влиять на показатели ранней инвалидизации детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Q., Li X., Ding Y. et al. Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Brain Dev* 2014;36(9):813–22. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.11.006
- Govender R., Mitha A., Mubaiwa L. A review of patients with glutaric aciduria type 1 at Inkosi Albert Luthuli Central Hospital, Durban, South Africa. *S Afr Med J* 2017;107(3):201–4. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11332
- Zhang Y., Li H., Ma R. et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type 1. *Clin Chim Acta* 2016;453:75–9. DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.003
- Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П. и др. Наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β-окисления. Краткий обзор. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(5):112–25. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.11
Bugun O.V., Martynovich N.N., Bogonosova G.P. et al. Inherited metabolic diseases: aminoacidopathies, organic acidemia, defects of mitochondrial β-oxidation. A brief overview. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(5):112–25. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.11
- Kurkina M.V., Mihaylova S.V., Baydakova G.V. et al. Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type 1 in 49 Russian families: Nine novel mutations in the *GCDH* gene. *Metab Brain Dis* 2020;35(6):1009–16. DOI: 10.1007/s11011-020-00554-x
- David J., Chrastina P., Pešková K. et al. Epidemiology of rare diseases detected by newborn screening in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 2019;27(2):153–9. DOI: 10.21101/cejph.a5441
- Vester M.E., Visser G., Wijburg F.A. et al. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* 2016;175(7):1001–6. DOI: 10.1007/s00431-016-2734-6
- Mohamed S., Elsheikh W., Al-Aqeel A.I. et al. Incidence of newborn screening disorders among 56632 infants in Central Saudi Arabia. A 6-year study. *Saudi Med J* 2020;41(7):703–8. DOI: 10.15537/smj.2020.7.25147
- Bekiesinska-Figatowska M., Duczkowski M., Duczkowska A. et al. Increasing the spectrum of white matter diseases with tigroid pattern on MRI: glutaric aciduria type 1 – case report. *BMC Pediatr* 2021;21(1):146. DOI: 10.1186/s12887-021-02603-5
- Лебеденко А.А., Бережанская С.Б., Тодорова А.С. и др. Редкий случай глутаровой ацидурии I типа у ребенка раннего возраста. *Медицинский вестник Юга России* 2020;11(4):84–91. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-84-91
Lebedenko A.A., Berezhanskay S.B., Todorova A.S. et al. A rare case of type 1 glutaric aciduria in an early child. *Meditinskij vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia* 2020;11(4):84–91. (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-84-91.]
- Young-Lin N., Shalev S., Glenn O.A. et al. Teaching neuroimages: Infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* 2013;81(24):e182–e183. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437291.75075.53
- Kölker S., Garcia-Cazorla A., Valayannopoulos V. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: The initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041–57. DOI: 10.1007/s10545-015-9839-3
- Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M. et al. Additional individual contributors. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):75–101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9
- Afroze B., Yunus Z.M. Glutaric aciduria type 1 – importance of early diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* 2014;64(5):593–5.
- Gürbüz B.B., Yılmaz D.Y., Coşkun T. et al. Glutaric aciduria type 1: Genetic and phenotypic spectrum in 53 patients. *Eur J Med Genet* 2020;63(11):104032. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104032
- Badve M.S., Bhuta S., McGill J. Rare presentation of a treatable disorder: Glutaric aciduria type 1. *N Z Med J* 2015;128(1409):61–4.
- Kölker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: The evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1059–74. DOI: 10.1007/s10545-015-9840-x
- Boy N., Haege G., Heringer J. et al. Low lysine diet in glutaric aciduria type 1 – effect on anthropometric and biochemical follow-up parameters. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(3):525–33. DOI: 10.1007/s10545-012-9517-7
- Tsai F.C., Lee H.J., Wang A.G. et al. Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *J Chin Med Assoc* 2017;80(4):253–61. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.07.006
- Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Национальная ассоциация детских реабилитологов. Глутаровая ацидурия типа I у детей. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/406_2. Association of Medical Genetics, Union of Pediatricians of Russia, National Association of Children's Rehabilitologists. Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/406_2.
- Strauss K.A., Donnelly P., Wintermark M. Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Brain* 2010;133(Pt 1):76–92. DOI: 10.1093/brain/awp297
- Bishop F.S., Liu J.K., McCall T.D., Brockmeyer D.L. Glutaric aciduria type 1 presenting as bilateral subdural hematomas mimicking nonaccidental trauma. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2007;106(3 Suppl):222–226. DOI: 10.3171/ped.2007.106.3.222
- Biasucci G., Morelli N., Natacci F., Mastrangelo M. Early neonatal glutaric aciduria type 1 hidden by perinatal asphyxia: A case report. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):8. DOI: 10.1186/s13052-018-0450-8
- Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П., Найденко А.В. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. *Российский педиатрический журнал* 2018;21(6):324–30.
Pak L.A., Kuzenkova L.M., Fisenko A.P., Naydenko A.V. Genetically determined diseases in children in the structure of cerebral palsy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2018;21(6):324–30. (In Russ.)
- Erkin G., Delialioglu S.U., Ozel S. et al. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: Analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res* 2008;31(1):89–91. DOI: 10.1097/MRR.0b013e3282f4522

Вклад авторов

Д.В. И: осмотр пациента, анализ результатов проведенных исследований, редактирование статьи;
Г.Е. Щербаков, В.А. Дуплищева: осмотр пациента, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
С.А. Серегин: анализ результатов проведенных исследований, редактирование статьи;
Д.Д. Гайнетдинова: редактирование статьи.

Authors' contributions

D.V. I: examination of patient, analysis of the results of the studies, editing the article;
G.E. Shcherbakov, V.A. Duplishcheva: examination of patient, writing the article, publications review;
S.A. Seregin: analysis of the results of the studies, editing the article;
D.D. Gaynetdinova: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. И / D.V. I: <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>
Г.Е. Щербаков / G.E. Shcherbakov: <https://orcid.org/0009-0008-3303-2224>
В.А. Дуплищева / V.A. Duplishcheva: <https://orcid.org/0009-0000-4219-0138>
С.А. Серегин / S.A. Seregin: <https://orcid.org/0000-0001-7495-7153>
Д.Д. Гайнетдинова / D.D. Gaynetdinova: <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's legal representatives signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patient's anonymized data.

Статья поступила: 06.12.2023. **Принята к публикации:** 05.12.2023.

Article submitted: 06.12.2023. **Accepted for publication:** 05.12.2023.



Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером

С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Д.В. Влодавец

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievab@gmail.com

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – генетическое X-сцепленное, неуклонно прогрессирующее заболевание. Вследствие генетической «поломки» нарушается рамка считывания при синтезе белка дистрофина, в результате чего он теряет функциональность. При отсутствии дистрофина происходит постепенное разрушение мышечных клеток. В последние несколько лет в России доступна патогенетическая терапия миодистрофии Дюшенна. Однако доступная в России терапия специфична, зависит от варианта мутации и может быть рекомендована примерно 1/3 пациентов. В настоящей статье приводятся особенности экзон-скиппинг-терапии, данные о клинической эффективности и безопасности этой группы препаратов. На клиническом примере пациента, получающего один из препаратов данной группы, демонстрируется эффективность и безопасность терапии.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, DMD, дистрофин, экзон-скиппинг, антисмысловые нуклеотиды, вилтоларсен

Для цитирования: Артемьева С.Б., Шидловская О.А., Папина Ю.О. и др. Современные методы терапии мышечной дистрофии Дюшенна: обзор литературы с клиническим примером. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):103–12. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-103-112>

Modern methods of therapy of Duchenne muscular dystrophy: literature review with a clinical case

S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakov, D.V. Vlodavets

Research Clinical Pediatric Institute, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Svetlana Bronislavovna Artemyeva artemievab@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy is a genetic, X-linked, relentlessly progressive disease. Due to a genetic defect, the reading frame is disrupted during the synthesis of the dystrophin protein, resulting in its loss of functionality. As a result of the absence of dystrophin, there is a gradual destruction of muscle cells. In recent years, pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy has become available in Russia. However, the therapy available in Russia is specific, depending on the mutation variant, and may be recommended for approximately one third of patients. This article discusses the features of exon-skipping therapy, the clinical effectiveness, and safety of this group of drugs. The effectiveness and safety of the therapy are demonstrated through a clinical case of a patient receiving one of the drugs in this group.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD, dystrophin, exon-skipping, antisense nucleotides, viltolarsen

For citation: Artemyeva S.B., Shidlovskaya O.A., Papina Yu.O. et al. Modern methods of therapy of Duchenne muscular dystrophy: literature review with a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):103–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-103-112>

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся ранней утратой возможности к самостоятельному хождению, возникновением множественных скелетных деформаций в виде сколиоза и контрактур крупных суставов, развитием дилатационной кардиомиопатии, сердечной и дыхательной недостаточности. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра кодируется кодом G71.0. Статистика заболеваемости в РФ пока не ведется, однако общемировые данные свидетельствуют о распространенности, составляющей 1 случай на 3600–6000 новорожденных мальчиков [1]. Несмотря на относительно высокую распространенность, в России описано лишь около 1500 случаев ПМД Дюшенна, что говорит о ее гиподиагностике [2]. Более легкой формой заболевания является ПМД Беккера, для которой характерны медленное прогрессирование симптоматики и отсроченный период наступления неамбулаторности. Распространенность этой формы составляет около 1 случая на 20 тыс. новорожденных мальчиков.

На бессимптомной стадии ПМД Дюшенна врач может заподозрить заболевание по повышенному уровню активности креатининфосфокиназы и беспричинному повышению уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, семейному анамнезу. Первые симптомы начинают проявляться в возрасте 2–5 лет: у ребенка наблюдаются повышенная утомляемость, мышечная слабость, многократные падения, нарушения в походке, подъем с пола осуществляется с помощью миопатических приемов Говерса. С прогрессированием заболевания постепенно угасает способность подниматься по ступеням, осложняется ходьба. К 8–12 годам пациенты переходят в неамбулаторную стадию: утрачивается способность самостоятельно ходить, затрагиваются функции рук, а также могут наблюдаться нарушения дыхательной и сердечной регуляции. Средняя продолжительность жизни пациентов с диагнозом ПМД Дюшенна достигает 20–30 лет; с диагнозом ПМД Беккера продолжительность жизни несколько сокращенная по сравнению с обычной (40–60 лет).

Причиной заболевания являются нарушения в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин [3, 4]. Белок дистрофин имеет молекулярную массу 427 кДа и состоит из 4 доменов, активно вовлеченных в работу мышечных волокон: N-концевого домена, связывающегося через фибриллярный актин с субсарколеммальной актиновой сетью, а также влияющего на стабильность мышечной мембраны за счет взаимодействия с цитокератином 19, центрального стержневого домена, взаимодействующего также с актиновыми сетями и микротрубочками мионов, цистеин-богатого домена, связывающегося кальмодулин, анкирин В, синомин, и C-концевого домена, обеспечивающего сайты связывания для дистробревина и синтрофинов.

Ген *DMD* является 3-м по величине в человеческом геноме и состоит из 79 экзонов. До 60 % встречающихся мутаций в гене *DMD* представлены делециями 1 или нескольких экзонов, около 10 % приходится на крупные дупликации, вовлекающие 1 или несколько экзонов, оставшиеся 30 % составляют точечные мутации. Если вследствие мутации происходит сдвиг рамки считывания, транслируется измененный укороченный белок, который не является функциональным и быстро разрушается. Фенотипически такие мутации проявляются как ПМД Дюшенна, тогда как при сохраненной рамке считывания имеют место клинические проявления ПМД Беккера. Однако даже без сдвига рамки считывания мутации в ключевых доменах могут приводить к тяжелой форме миодистрофии.

История поиска лечения ПМД Дюшенна начинается с конца XIX века, когда для пациентов стали применять электростимуляцию, однако позже выяснилось, что это приводит к накоплению внутриклеточного кальция и ускоренной дегенерации мышц. В конце XX века был обнаружен положительный эффект применения глюкокортикостероидов (ГКС), выражающийся в продлении периода амбулаторности, улучшении силовой и функциональной активности, торможении прогрессирования кардиомиопатии, предотвращении сколиоза, что приводит и к улучшению качества жизни пациентов. Тем не менее постоянное применение ГКС осложняется задержкой роста и полового созревания, увеличением массы тела, изменениями кожи, приобретением кушингоидного вида, снижением минерализации костей, развитием катаракты, супрессии надпочечников и метаболических нарушений. Ввиду нежелательных явлений (НЯ) предпочтение в выборе ГКС отдается дефлазакурту, так как в сравнении с преднизолоном он вызывает меньшую задержку натрия, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, оказывает меньшее воздействие на обмен веществ. В России в настоящее время дефлазакурт не зарегистрирован. Однако в международных публикациях к применению рекомендованы оба препарата, поскольку в любом случае в лечении ПМД Дюшенна польза от терапии ГКС выше потенциальных рисков [5].

Согласно клиническим рекомендациям [1], в «золотой стандарт» помощи пациентам с ПМД Дюшенна, помимо назначения ГКС, входят выполнение комплекса растяжек в рамках суставной гимнастики, лечебной физкультуры и адекватные физические нагрузки под наблюдением физического терапевта, для профилактики кардиомиопатии назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, при сердечно-сосудистых патологиях дополнительно могут назначаться диуретики, антагонисты альдостерона, антиаритмическая терапия.

Открытие у антибиотика аминогликозидного ряда гентамицина механизма супрессии стоп-кодонов в 1979 г. натолкнуло исследователей на мысль рассмотреть иной

подход к лечению ПМД Дюшенна. Первым патогенетическим препаратом для лечения пациентов с ПМД Дюшенна с нонсенс-мутациями в гене *DMD* стал аталурен. Благодаря механизму действия аталурена появляется возможность «пропускать» кодоны преждевременной терминации (UAG, UAA, UGA) во время процесса трансляции мРНК на рибосоме, благодаря чему продуцируется полноценный белок.

Поскольку чаще у пациентов с ПМД Дюшенна встречаются крупные делеции или дупликации, следующим шагом поиска патогенетической терапии стал «пропуск экзонов», или экзон-скиппинг (от англ. skip – пропускать, перепрыгивать). Препараты из группы антисмысловых олигонуклеотидов (представляют собой цепочку из ~8–50 нуклеотидов) связываются со специфическими участками пре-мРНК и «выключают» эти участки в процессе сплайсинга из зрелой мРНК, что приводит к пропуску определенного экзона и восстановлению рамки считывания. Синтезируемый белок получается несколько укороченным, но тем не менее функциональным из-за сохранности N- и C-доменов. В настоящее время такая патогенетическая терапия разработана для мутаций, поддающихся пропуску 45-го экзона (препарат касимерсен, Sarepta Therapeutics, США), 51-го экзона (препарат этеплирсен, Sarepta Therapeutics, США) и 53-го экзона (препарат вилтоларсен, Nippon Shinyaku Co., Ltd, Япония; препарат голодирсен, Sarepta Therapeutics, США) [6–9].

На сегодняшний день российским пациентам доступна патогенетическая терапия ПМД Дюшенна. Благотворительный фонд «Круг добра» обеспечивает детей с генетически подтвержденным диагнозом как препаратами для пропуска экзонов (вилтоларсен, голодирсен и этеплирсен), так и препаратами для больных с нонсенс-мутациями (аталурен) [10].

Свою безопасность и эффективность препараты для пропуска экзонов доказали в проведенных клинических исследованиях [6–9]. Так, например, I фаза клинического исследования одного из препаратов для пропуска 53-го экзона была проведена в Японии при участии 10 пациентов в возрасте 6–16 лет, 7 из которых были неамбулаторными [11]. В исследовании продолжительностью 12 нед был показан благоприятный профиль безопасности препарата, несмотря на неамбулаторность пациентов. Кроме того, часть пациентов в исследовании не принимали ГКС по тем или иным причинам (при некоторых состояниях «золотой стандарт» терапии не применяется). За время исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, все НЯ носили легкий или умеренный характер. Ни в одном случае не отмечено необходимости снижения дозы, пропуска введения или отмены препарата. Исследование продемонстрировало дозозависимое повышение концентрации (C_{max}) и периода полужизни ($T_{1/2}$) препарата. Несмотря на наличие прогрессирующей кардиомиопатии как осложнения естественного течения заболевания у неамбулаторных пациентов, препарат не оказал негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Клиническое исследование II фазы, состоящее из 2 периодов (4-недельное плацебоконтролируемое исследование с последующим 20-недельным открытым исследованием и дальнейшим 192-недельным открытым периодом терапии), было проведено при участии 16 амбулаторных пациентов в возрасте 4–9 лет в 5 центрах США и в 1 центре Канады [8, 12]. Исследовали 2 дозы препарата: 40 и 80 мг/кг. На основании результатов этого исследования именно доза 80 мг/кг была зарегистрирована как терапевтическая. За время проведения исследования у 15 (94 %) из 16 участников было зарегистрировано хотя бы 1 НЯ (табл. 1), наи-

Таблица 1. Сводная таблица по безопасности

Table 1. Safety summary table

Показатель Parameter	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
Количественная характеристика НЯ Quantitative characteristics of AE						
Количество НЯ, n Number of AE, n	5	6	6	13	28	58
НЯ, возникшие во время лечения, n AE that occurred during treatment, n	5	6	6	13	28	58
Любые НЯ во время лечения, n (%) Any AE during treatment, n (%)	3 (60)	4 (67)	4 (80)	5 (63)	7 (88)	15 (94)

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
Любые НЯ, связанные с лечением, n Any treatment-related AE, n	0	0	0	0	0	0
Любые НЯ ≥3 степени по СТСАЕ, n Any AE of grade ≥3 according СТСАЕ, n	0	0	0	0	0	0
Прекратившие терапию из-за НЯ, возникших во время лечения, n Patients who discontinued therapy due to AE that occurred during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Любые серьезные НЯ во время лечения, n Any serious AE during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Умершие пациенты, n Deceased patients, n	0	0	0	0	0	0
НЯ, возникшие во время лечения, по типу (возникшие у более чем 1 пациента), n (%) AE that occurred during treatment, by type (occurred in more than one patient), n (%)						
Инфекции и инвазии Infections and infestations	1 (20)	0	1 (20)	1 (13)	5 (63)	6 (38)
Назофарингит Nasopharyngitis	1 (20)	0	1 (20)	0	4 (50)	4 (25)
Нарушения сердечно-сосудистой системы/дыхания Cardiovascular/respiratory disorders	0	1 (17)	2 (40)	2 (25)	2 (25)	7 (44)
Кашель Cough	0	0	1 (20)	2 (25)	2 (25)	5 (31)
Заложенность носа Nasal congestion	0	1 (17)	0	1 (13)	0	2 (13)
Травмы, отравления и осложнения после процедур Injuries, poisonings and complications after procedures	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Контузия Contusion	0	0	1 (20)	0	1 (13)	2 (13)
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Артралгия Arthralgia	1 (20)	0	1 (20)	0	0	2 (13)
Расстройства желудочно-кишечно- го тракта Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (13)	2 (25)	3 (19)
Диарея Diarrhea	0	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (13)
Тошнота Nausea	0	0	0	0	2 (25)	2 (13)

Примечание. НЯ – нежелательные явления; СТСАЕ – Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений.
Note. AE – adverse events; СТСАЕ – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

более частыми были местные реакции, кашель, назофарингит, диарея, рвота. Ни у одного из участников не наблюдалось серьезных НЯ, ни одно НЯ не было связано с препаратом. Вестерн-блот-анализ выявил средний уровень экспрессии дистрофина, составлявший 5,7–5,9 % в зависимости от дозы. Анализ биоптатов мышц показал наличие пропуска экзонов у пациентов, а также увеличение доли дистрофинположительных миофибрилл. У пациентов, принимавших препарат, отмечалось улучшение функциональных тестов (табл. 2). На основании 1-го этапа этого исследования были сделаны выводы о сопоставимой (с группой пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/кг) безопасности,

но более высокой эффективности в группе пациентов с ПМД Дюшенна, получавших дозу 80 мг/кг.

Вторым этапом исследования эффективности и безопасности применения вилтоларсена стало проведение долгосрочного, 4-летнего исследования (которое в настоящее время считается самым продолжительным среди исследований, посвященных терапии антисмысловыми олигонуклеотидами): пациенты из предыдущего этапа клинического исследования продолжили терапию в течение 192 нед (рис. 1, 2) [12]. Профиль безопасности был схож с таковым на предыдущем этапе, все пациенты отметили хотя бы 1 НЯ за время исследования (наиболее частые: кашель, назо-

Таблица 2. Динамика функциональных тестов

Table 2. Dynamics of functional tests

Функциональный тест Functional test	Группа исследования, среднее значение (стандартное отклонение) Study group, mean value (standard deviation)					Исторический контроль Historical control		
	4-недельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-week double-blind placebo-controlled study			20-недельное открытое исследование 20-week open-label study		Всего Total (n = 16)	Мутации до 53-го экзона Mutations up to exon 53 (n = 9)	Любые мутации Any mutations (n = 65)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 6)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)			
Скорость ходьбы на 10 метров, м/с Walking speed at 10 meters, m/s	Неприменимо Not applicable			1,67 (0,39)	1,88 (0,36)	1,77 (0,37)	1,92 (0,46)	1,91 (0,47)
Время ходьбы на 10 м, с Walking time at 10 meters, s				6,30 (1,59)	5,55 (1,34)	5,93 (1,47)	5,45 (1,17)	5,61 (1,67)
Скорость подъема с пола, подъем/с Lifting speed from the floor, lift/s				0,26 (0,06)	0,25 (0,09)	0,25 (0,07)	0,23 (0,07)	0,22 (0,09)
Время подъема с пола, с Lifting time from the floor, s				4,17 (1,15)	4,76 (2,58)	4,44 (1,96)	4,61 (1,42)	5,55 (3,04)
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m				391,4 (33,3)	353,4 (106,3)	372,4 (78,6)	428,4 (63,5)	408,0 (167,2)
Скорость подъема на 4 ступени, м/с Lifting speed per 4 steps, m/s				0,27 (0,08)	0,32 (0,08)	0,30 (0,08)	0,30 (0,08)	0,28 (0,11)
Время подъема на 4 ступени, с Lifting time per 4 steps, s				3,90 (0,93)	3,33 (0,94)	3,61 (0,95)	4,05 (1,52)	4,30 (1,87)
Тест «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, score				24,8 (5,9)	23,8 (5,1)	24,3 (5,4)	28,0 (6,7)	25,7 (5,4)

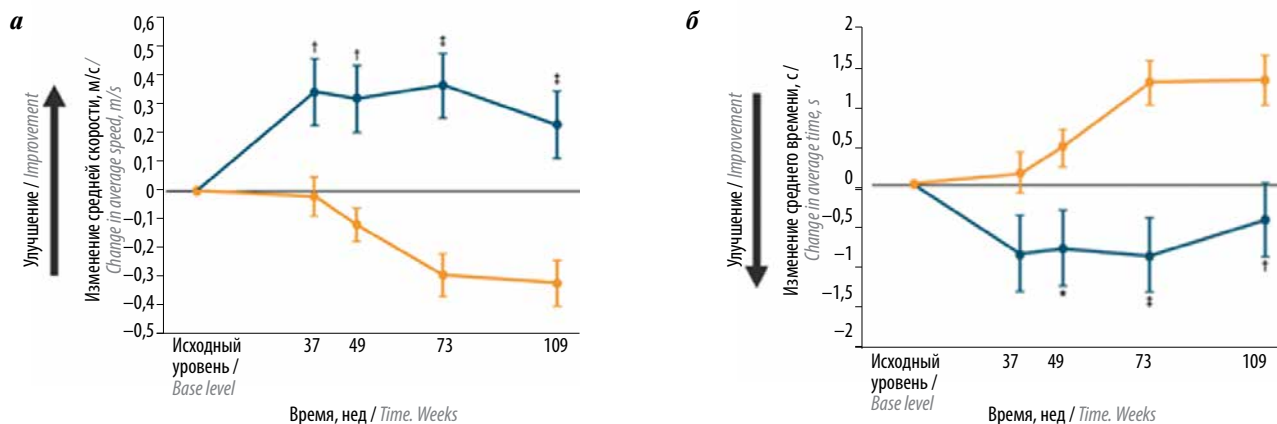


Рис. 1. Изменение скорости (а) и времени (б) ходьбы/бега при проведении теста ходьбы/бега на 10 м. Синий график – пациенты, получающие экзон-скиппинг-терапию, желтый график – исторический контроль

Fig. 1. Changes in speed (a) and time (б) of walking/running during the 10-meter walk/run test. Blue graph – patients receiving exon-skipping therapy, yellow graph – historical control

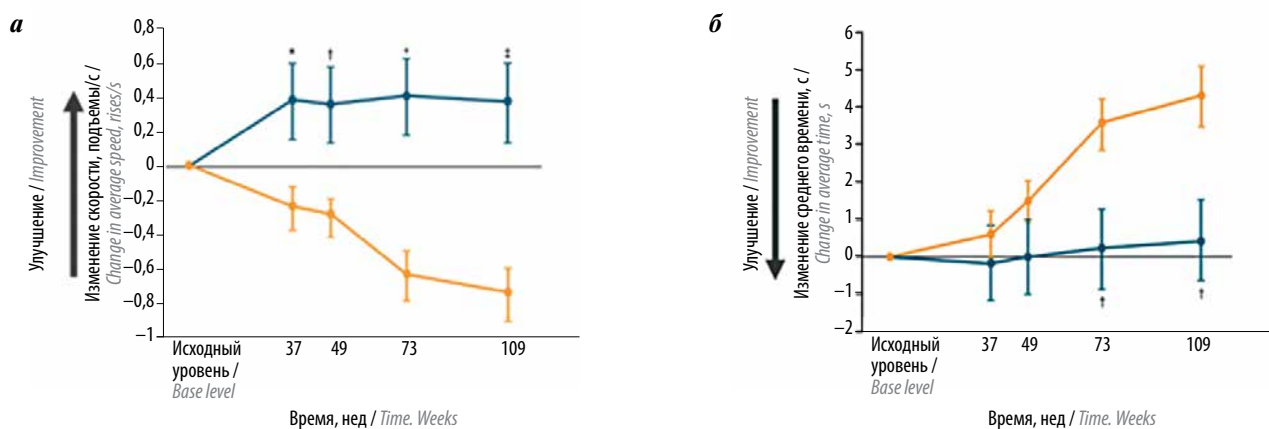


Рис. 2. Изменение скорости (а) и времени (б) подъема с пола при проведении теста подъема с пола. Синий график – пациенты, получающие экзон-скиппинг-терапию, желтый график – исторический контроль

Fig. 2. Changes in speed (a) and time (б) of rising from the floor during the floor lift test. Blue graph – patients receiving exon-skipping therapy, yellow graph – historical control

фарингит, укус насекомого, сыпь), однако только 1 НЯ легкой степени – внутривенная инфильтрация – было связано с препаратом и его введением. Данных о развитии кардиомиопатии или ограничений, связанных с кардиомиопатией, не отмечено. К сожалению, развитие кардиомиопатии является естественным течением заболевания, может утяжелять его, но, как правило, не является изолированной патологией. Ни один из участников не покинул исследование из-за потери амбулаторности или НЯ (табл. 3). Были также отмечены сохранение функций в течение первых 2 лет и статистически значимое замедление прогрессирования заболевания в течение последующих 2 лет по сравнению с группой исторического контроля, улучшение двигательных функций по сравнению с группой конт-

роля, о чем свидетельствуют результаты функциональных тестов. Данное исследование показало впечатляющие результаты и дало надежду семьям, где есть дети с ПМД Дюшенна, на улучшение качества жизни как пациента, так и всей семьи.

Терапия, направленная на пропуск экзонов и восстановление рамки считывания, считается патогенетической и в данном случае жизнеспасающей, поэтому гиперчувствительность к препарату – единственное абсолютное противопоказание к терапии. Относительным противопоказанием является стойкое нарушение функций почек. Эта рекомендация основывается на данных доклинических исследований на крысах, у которых при высоких дозах (1200 мг/кг) развивалась летальная нефропатия; в то же время при терапевтических дозах,

Таблица 3. Профиль безопасности в ходе долгосрочного исследования, n (%)

Table 3. Safety profile during a long-term study, n (%)

Показатель Parameter	Группа приема вилтоларсена Viltolarsen group		Всего Total (n = 16)
	40 мг/кг/нед 40mg/kg/week (n = 8)	80 мг/кг/нед 80mg/kg/week (n = 8)	
Любое НЯ Any AE	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Любое НЯ, связанное с введением препарата Any AE associated with the administration of the drug	0	1 (12,5)	1 (6,3)
Прекращение лечения из-за НЯ Discontinuation of treatment due to AE	0	0	0
Любое серьезное НЯ, связанное с введением препарата Any serious AE associated with the administration of the drug	0	0	0
Смерть Death	0	0	0

Примечание. НЯ – нежелательное явление.

Note. AE – adverse event.

соответствующих лечению пациентов, нефропатия не наблюдалась. Стоит отметить, что ни одно из проведенных исследований до сих пор не выявило такого эффекта у людей, что говорит о хорошем профиле безопасности препарата.

На конец 2023 г. продолжаются еще 3 крупных клинических исследования, изучающие безопасность и эффективность вилтоларсена (III и IV фазы), включая 1 исследование, изучающее безопасность и эффективность применения терапии антисмысловыми олигонуклеотидами у неамбулаторных пациентов, в том числе с кардиомиопатией. По предварительным результатам демонстрируется удовлетворительный профиль безопасности и подтверждается безопасность назначения патогенетической экзон-скиппинг-терапии даже неамбулаторным детям. В 2 исследованиях из 3 принимают участие и российские центры. Таким образом, еще до включения вилтоларсена в перечень препаратов,купаемых за счет благотворительного фонда «Круг добра», у российских врачей уже появился собственный опыт его применения.

Из включенных в базу данных нервно-мышечного центра Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева 1094 пациентов только 61 (5,57 %) пациент подходит для патогенетической терапии с применением скиппинга 53-го экзона.

Представляем клинический случай пациента, успешно получающего патогенетическую терапию вилтоларсеном.

Клинический случай

Мальчик, 9 лет. При поступлении в психоневрологическое отделение № 2 родителями предъявлялись жалобы на нарушение у него походки, формирование контрактур суставов, трудности при подъеме по лестнице.

Анамнез жизни. Родословная по нервно-мышечным заболеваниям неотягощена. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита. Роды срочные, на 41-й неделе, кесаревым сечением. При рождении масса тела составляла 4320 г, длина – 57 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Грудное вскармливание до 6 мес. Раннее моторное развитие по возрасту: голову держит с 1 мес, сидит с 8–9 мес, стоит без поддержки с 12 мес, самостоятельно ходит с 15 мес. У ребенка отмечалась задержка речевого развития – до 3 лет мальчик говорил «на своем языке», фразовую и обращенную речь понимал, значительное улучшение произошло после начала занятий с логопедом.

Анамнез заболевания. В возрасте 3 лет в биохимическом анализе крови случайно обнаружено повышение активности креатинфосфокиназы до 24140 Ед/л. Заподозрен диагноз ПМД Дюшенна. Проведено секвенирование нового поколения ДНК по панели «Нервно-мышечные заболевания» (лаборатория «Геномед»), выявлена гемизиготная делеция сегмента хромосомы X, захватывающая экзон 52 гена DMD. Далее был проведен анализ по «золотому стандарту» обследования пациентов с ПМД Дюшенна – мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб (выполнена в лаборатории МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова в 2019 г.), подтверждено наличие делеции 52-го экзона гена DMD.

Таким образом, пациенту был установлен основной диагноз ПМД Дюшенна.

Получаемая фармакотерапия. С февраля 2020 г. пациент начал принимать дефлазакорт, в настоящее время доза препарата составляет 15 мг ежедневно. Также пациент получает кардиопротективную терапию в виде препарата каптоприла, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, в дозе 6,25 мг 2 раза в сутки. Кроме того, ежедневная доза витамина D₃ составляет 5000 МЕ.

С 1 декабря 2022 г. пациент получает патогенетическую терапию – препарат для скиппинга 53-го экзона вилтоларсен (Вилтепсо) в дозе 80 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю. Последнее введение вилтоларсена перед госпитализацией в психоневрологическое отделение № 2 было 19.11.2023.

Данные осмотра. Состояние пациента средней тяжести. Сознание ясное. Ребенок контактен. Положение активное. Масса тела – 19,7 кг (перцентиль 3–10 %). Рост – 113 см (перцентиль <3 %). Индекс массы тела – 15,43. Физическое развитие низкое, дисгармоничное за счет низкого роста. Пульс – 94 уд/мин, ритм правильный. Артериальное давление – 101/65 мм рт. ст.

Психоневрологический статус. Сознание ясное. Интеллект в норме. Речь не нарушена. Черепные нервы без особенностей. Отмечается макроглоссия. Голову держит хорошо; из положения лежа поднимает с протракцией.

Поворачивается со спины на живот и с живота на спину с использованием вспомогательных приемов. Сидит с кифозированной спиной в грудном отделе позвоночника. Самостоятельно садится с использованием вспомогательных приемов. Походка миопатическая. Пробу ходьбы на носках выполняет. Пробу ходьбы на пятках не выполняет. Может подпрыгивать на двух ногах. Подпрыгивать на левой ноге не может. Подпрыгивать на правой ноге не может. Бегаёт неуклюже (“Duchenne jog”), по лестнице поднимается приставным шагом, держась за перила одной рукой. Положительная проба Говерса. Пассивные движения не ограничены. Активные движения ограничены мышечной слабостью. Мышечная сила снижена до 3 баллов, более проксимально. Тонус мышц снижен. Сухожильные рефлексы снижены. Осанка кифотическая. Деформации: грудная клетка плоская; гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки; стопы плоскостопные. Контрактур в голеностопных суставах нет. Отмечаются псевдогипертрофии голеней. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет гладко. Нарушения чувствительности не выявлены. Функции тазовых органов не нарушены.

Проведены обследования согласно стандартам ведения пациентов с ПМД Дюшенна. Отмечается положительная динамика в двигательном статусе: научился прыгать на одной ноге, улучшился бег. Динамика оценок по двигательным шкалам приведена в табл. 4.

Таблица 4. Динамика оценок по двигательным шкалам

Table 4. Dynamics of scores on motor scales

Шкала Scale	2021	2022 (до терапии) 2022 (before therapy)	2023 (1 год после начала терапии вилтоларсеном) 2023 (1 year after starting therapy with the drug viltolarsen)
Тест 6-минутной ходьбы, м Six-minute walk test, m	417	332	431
Тест «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, score	Нет данных No data	32	34

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

Table 5. Dynamics of laboratory parameters on the background of therapy

Показатель Parameter	Норма Norma	2022 (до терапии) 2022 (before therapy)	2023 (1 год после начала терапии вилтоларсеном) 2023 (1 year after starting therapy with the drug viltolarsen)
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/l	0–40	325	300
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/l	0–45	395	294
Креатинфосфокиназа, Ед/л Creatine phosphokinase, IU/l	5–171	20510	12410

У пациента НЯ на фоне терапии вилтоларсеном не зарегистрированы. Прицельно проведено исследование функции почек и консультация нефролога для исключения нарушений фильтрационной и канальцевой функций почек.

Результаты проведенного обследования. Анализ крови на цистатин С – 0,85 мг/л, скорость клубочковой фильтрации по цистатину С – 107,7 мл/мин (по Граббу), микроальбумин мочи – 13,7 мг/л (норма до 20 мг/л), бета-2-микроглобулин мочи – 99,6 мкг/сут (норма до 100 мкг/сут). Биохимия мочи: кальций – 0,02 ммоль/кг/сут (норма до 0,1 ммоль/кг/сут), ураты – 0,052 ммоль/кг/сут (норма до 0,075 ммоль/кг/сут). Заключение нефролога: нарушений фильтрационной и канальцевой функций не выявлено.

В биохимическом анализе крови отмечается положительная динамика в виде уменьшения уровня активности креатининфосфокиназы, что также свидетельствует в пользу положительного влияния патогенетической терапии вилтоларсеном на миодистрофический процесс (табл. 5).

Патогенетическая терапия вилтоларсеном пациентов с ПМД Дюшенна с мутациями, подходящими для скиппинга 53-го экзона в гене *DMD*, в клинических исследованиях показала хороший профиль безопасности. Эффективность применения препарата доказы-

вается повышением уровня экспрессии дистрофина по данным вестерн-блот-анализа в среднем до 5,7–5,9 %; иммуногистохимический анализ биоптатов мышц показал наличие белка дистрофина и его правильную субсарколеммальную локализацию в миомах, а также увеличение доли дистрофинположительных мионов; клинически эффективность вилтоларсена подтверждается положительной динамикой по двигательным шкалам на фоне лечения в клинических исследованиях и в реальной клинической практике.

Крайне важно, что описываемый выше пациент получал всю необходимую терапию по «золотому стандарту» ведения пациента с ПМД Дюшенна, включающую ежедневный прием ГКС, препарата-кардиопротектора, высоких доз витамина D₃ и необходимую суставную гимнастику для профилактики развития контрактур голеностопных суставов. Именно поэтому при добавлении в терапию патогенетического препарата вилтоларсена всего за 1 год лечения был получен хороший эффект, что позволит пациенту длительно сохранять амбулаторность. Несомненно, что получение патогенетической терапии,купаемой за счет благотворительного фонда «Круг добра», способствует поддержанию высокого качества жизни пациента и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». 2023. Clinical recommendations "Progressive Duchenne muscular dystrophy. Becker's progressive muscular dystrophy". 2023. (In Russ.)
2. Гремякова Т.А. Диагностика миодистрофии Дюшенна: проблемы и решения со стороны пациентского сообщества. Доступно по: <http://www.dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. Gremyakova T.A. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: problems and solutions from the patient community. Available at: <http://www.dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/>. (In Russ.)
3. Gao Q., McNelly E.M. The dystrophin complex: structure, function and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
4. Blake D.J., Weir A., Newey S.E. et al. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82(2):291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
5. Werneck L.C., Lorenzoni P.J., Dal-Prá Ducci R. et al. Duchenne muscular dystrophy: An historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77(8):579–89. DOI: 10.1590/0004-282X20190088
6. Frank D.E., et al. Increased dystrophin production with golodirsен in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94(21):e2270–e2282.
7. Mercuri E., Seferian A.M., Servais L. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsен in young boys aged 6–48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. *Neuromuscul Disord* 2023;33(6):476–83. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.03.008.
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsен in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
9. Iannaoccone S., Phan H., Straub V. et al. Casimersен in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: Interim results from the phase 3 ESSENCE trial. *Neuromuscul Disord* 2022;32(1).
10. Mercuri E., Muntoni F., Nascimento Osorio A. et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/cer-2019-0171.
11. Komaki H., Nagata T., Saito T. et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018;10(437):eaan0713. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0713
12. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsен in boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656

Вклад авторов

С.Б. Артемьева: анализ клинических данных, написание статьи;
А.В. Монахова, О.А. Шидловская: неврологический осмотр пациента, генеалогический анализ;
Ю.О. Папина: обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Шулякова: проведение функциональных тестов, обзор публикаций по теме статьи;
Д.В. Влодавец: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva: analysis of clinical data, writing the article;
A.V. Monakhova, O.A. Shidlovskaya: neurological examination of patient, genealogical analysis;
Yu.O. Papina: review of publications on the topic of the article;
I.V. Shulyakova: functional tests, review of publications on the topic of the article;
D.V. Vlodavets: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
И.В. Шулякова / I.V. Shulyakova: <https://orcid.org/0009-0006-6335-9995>
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

Конфликт интересов. Д.В. Влодавец является главным исследователем в клинических исследованиях NS-065/NCNP-01-301 «Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных передвигаться самостоятельно», NS-065/NCNP-01-302 «Многоцентровое открытое дополнительное исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных передвигаться самостоятельно», NS-065/NCNP-01-211 «Открытое исследование II фазы для оценки безопасности, переносимости и эффективности вилтоларсена у мальчиков с мышечной дистрофией Дюшенна, способных и неспособных передвигаться самостоятельно, по сравнению с контрольной группой с естественным течением заболевания».

Conflict of interest. D.V. Vlodavets is a Primary Investigator in clinical trials NS-065/NCNP-01-301 "A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy and safety of viltolarsen in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy", NS-065/NCNP-01-302 "A phase 3, multi-center, open-label extension study to assess the safety and efficacy of viltolarsen in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy", NS-065/NCNP-01-211 "A phase 2 open-label study to assess the safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in ambulant and non-ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy compared to natural history controls".

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's legal representatives signed written informed consent to the anonymous publication of the study results.

Статья поступила: 13.11.2023. **Принята к публикации:** 12.12.2023.

Article submitted: 13.11.2023. **Accepted for publication:** 12.12.2023.



Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот

О.А. Шидловская, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, З.К. Горчханова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Ольга Александровна Шидловская shidlovskaya.oo@yandex.ru

Представлен случай редкого заболевания – дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) с задержкой диагноза даже после того, как была обнаружена патогенная мутация, указывающая на AADCDC. Чаще всего AADCDC вызывает выраженные нарушения моторного и психоречевого развития и сопровождается тяжелыми эпизодами дистонии – окулогирными кризами. Настороженность внимания неврологов, педиатров, генетиков, гастроэнтерологов, пульмонологов в случаях сложного комплекса разнообразных симптомов определяет успех ранней диагностики и максимально раннего назначения современной генезаместительной терапии AADCDC.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, окулогирные кризы, ген *DDC*, гипотония, дистония

Для цитирования: Шидловская О.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Горчханова З.К. Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):113–116. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

O.A. Shidlovskaya, S.B. Artemyeva, E.D. Belousova, Z.K. Gorchkhanova

Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Shidlovskaya shidlovskaya.oo@yandex.ru

We present a case of a rare disease, aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCDC), with delayed diagnosis even after a pathogenic mutation indicative of AADCDC was found. In most cases, AADCDC causes marked impairment of motor and psycho- speech development and is accompanied by severe episodes of dystonia – oculogyric crises. The careful attention of neurologists, pediatricians, geneticists, gastroenterologists, and pulmonologists in cases of a complex set of diverse symptoms determines the success of early diagnosis and the earliest possible prescription of modern gene replacement therapy for AADCDC.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, oculogyric crises, *DDC* gene, hypotension, dystonia

For citation: Shidlovskaya O.A., Artemyeva S.B., Belousova E.D., Gorchkhanova Z.K. A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):113–116. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) (OMIM: 608643) – ауtosомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся комплексным синдромом двигательных, поведенческих

и вегетативных симптомов вследствие нарушения синтеза дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина [1].

Несмотря на то, что распространенность AADCDC оценивается примерно в 1 случай на 42 тыс. новорож-

денных [2], в мире описано всего 348 случаев, с преобладанием среди представителей стран Азии [3].

Заболевание вызывают гомо- и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DDC*. Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, кодируемая геном *DDC*, катализирует стадию декарбоксилирования пути биосинтеза нейротрансмиттеров, в котором 5-гидрокситриптофан и леводопа необратимо превращаются в серотонин и дофамин и далее в адреналин/норадреналин соответственно [4].

У большинства (93 %) пациентов дебют болезни приходится на первые 6 мес жизни [2]. Самый ранний симптом – мышечная гипотония (преимущественно аксиальная), которая часто сочетается с дистонией в конечностях или общей гипокинезией. В последующем отмечается задержка моторного и психоречевого развития, большинство пациентов не достигают способности ходить. Заболевание в большинстве случаев не прогрессирует, однако у пациентов с более поздним дебютом после приобретения крупных моторных навыков возможен регресс развития [5]. Самым ярким специфическим симптомом AADCDD являются окулогирные кризы, которые отмечаются у большинства пациентов и представляют собой дистонические атаки в виде отклонения глаз с возможным вовлечением мышц лица, осевых и мышц конечностей при сохранном сознании. Длительность кризов варьирует от минут до нескольких часов. Окулогирные кризы часто становятся причиной установления ошибочного диагноза эпилепсии. Проведение видеоэлектроэнцефалографии с фиксацией приступа, не сопровождающегося эпилептиформной активностью, помогает в дифференциальной диагностике AADCDD с эпилепсией. Для заболевания также характерны симптомы вегетативных нарушений: выраженный диффузный гипергидроз, нарушение терморегуляции, двусторонний птоз, заложенность носа, слюнотечение, стридор, ортостатическая гипотензия и брадикардия [5]. Желудочно-кишечные расстройства включают трудности с кормлением (слабое сосание), диарею, запоры, частые срыгивания, причиной которых является гастроэзофагеальный рефлюкс. У пациентов отмечаются нарушения сна (в виде гиперсонливости до 2-летнего возраста и инсомнии после 2 лет) и поведения, что в сочетании с нарушением психоречевого развития может стать основанием для другого ошибочного диагноза – расстройства аутистического спектра. Характерно колебание состояния в зависимости от усталости пациента с улучшением после отдыха. Тяжесть болезни может варьировать от минимальных вегетативных нарушений (и такие случаи, вероятно, остаются недиагностированными) до тяжелого тетрапареза (наблюдается чаще), с ограничением продолжительности жизни в среднем до 3 лет [1].

На этапе уточнения диагноза пациентам с задержкой развития, нарушением мышечного тонуса, окулогирными кризами, как правило, требуется проведение

магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии. По результатам нейровизуализации большинство пациентов с AADCDD не имеют отклонений в структуре мозга, однако описаны случаи выявления неспецифических изменений, таких как церебральная атрофия, очаги демиелинизации, лейкомаляция, дегенеративные изменения белого вещества, истончение мозолистого тела, увеличение желудочков мозга и т.д., что не противоречит основному диагнозу. У некоторых пациентов на электроэнцефалограмме выявляются эпилептиформные разряды. Эпилепсия не является облигатным симптомом AADCDD, но может сочетаться с основным заболеванием [5].

В РФ в настоящее время диагностика AADCDD является бесплатной. На первом этапе она включает определение концентрации метаболита 3-О-метилдопы (ЗОМД) в сухих пятнах крови и, при обнаружении повышения его уровня, проведение секвенирования гена *DDC*. Мутации в данном гене могут быть выявлены и при использовании панелей генов, включающих *DDC*, экзомного и полногеномного секвенирования.

По данным литературы, симптоматическая терапия может улучшить состояние не более чем в половине случаев. К препаратам первой линии относится агонист дофамина бромокриптин. Также могут быть эффективны ингибиторы моноаминоксидазы, предотвращающие распад дофамина и серотонина. При неэффективности назначается пиридоксин, поскольку пиридоксальфосфат является кофактором декарбоксилазы ароматических аминокислот [2]. В настоящее время разработана генозаместительная терапия. В июле 2022 г. Европейским медицинским агентством одобрено применение генно-инженерного препарата Апстаза (эладокаген эксупарвовек), представляющего собой вирусный вектор (аденоассоциированный вирус типа 2), транспортирующий ген *DDC* в стриатум при стереотаксическом введении препарата в головной мозг под контролем магнитно-резонансной томографии. В результате лечения у пациентов отмечаются прекращение окулогирных кризов и приобретение новых моторных навыков. Эффективность терапии выше при менее тяжелом состоянии; также она тем выше, чем раньше проведено введение препарата [6].

Клинический случай

Пациент – мальчик азербайджанской национальности. Поступил в отделение детской психоневрологии № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2 лет с направляющим диагнозом: «Миопатия неуточненная, эпилепсия». На момент поступления родители предъявляли жалобы:

– на отсутствие моторных навыков (ребенок не может стоять, садиться, переворачиваться, голову вертикально не удерживает);

- нарушение психоречевого развития (не говорит, команды не выполняет, игрушками не интересуется);
- эпилептические приступы нескольких видов (адверсия глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в неделю в бодрствовании, длительностью по 15–30 мин, и билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) длительностью до минуты, повторяющиеся 1 раз в полгода).

Из анамнеза известно, что ребенок от неблизкородственного брака, 2-й беременности (1-я беременность прервана медикаментозным абортom), протекавшей с угрозой прерывания на 7–9-й и 30-й неделях. Роды на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. Масса тела при рождении – 3450 г, длина тела – 55 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Из роддома выписан на 5-е сутки с диагнозом: «Неонатальная желтуха неутонченная, позиционная кривошея, плосковальгусная деформация правой стопы».

Изначально мать обращала внимание на выраженную мышечную гипотонию, ребенок много спал, плохо набирал массу тела, часто срыгивал. При этом проблем с сосанием не было, кричал громко. В возрасте 1,5 мес по результатам рентгеноконтрастного исследования желудочно-кишечного тракта выявлены признаки гастроэзофагеального рефлюкса. В 2,5 мес появились вышеописанные эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в месяц с нарастанием по частоте до еженедельных. К 3 мес ребенок все еще не держал голову, активные движения в конечностях были обеднены, срыгивал после каждого кормления. С 4 мес появилось периодическое беспричинное повышение температуры до 37,6 °С, выраженная потливость. В 5 мес на рутинной межприступной электроэнцефалограмме выявлены региональные эпилептиформные разряды в правой центрально-теменной области. В 8 мес появились БТКП длительностью до минуты, по несколько раз в день. При введении в терапию леветирацетама в дозе 40 мг/кг/сут частота БТКП снизилась до 1 раза в полгода, но частота эпизодов адверсии глаз с тоническим напряжением в руках не изменилась.

Из инструментальных исследований в стационаре по месту жительства в возрасте 1 года 3 мес была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, выявлены умеренное расширение боковых желудочков и III желудочка, умеренное расширение субарахноидального пространства и борозд в лобно-височно-теменных областях. В 1 год 5 мес проведено полногеномное секвенирование ядерной ДНК. Несмотря на полученные результаты (см. ниже), диагноз оставался неясным.

В 2 года пациент был направлен в психоневрологическое отделение. При осмотре обращали на себя внимание вынужденное положение, скошенный затылок, низкая масса тела (12 кг; перцентиль <3 %) при высоком росте (95 см; перцентиль 75–90 %), диффузный гипергидроз, высокое небо, уплощенная форма грудной клетки, стридорозное дыхание.

Оценка неврологического статуса: ребенок своих/чужих дифференцирует, проявляет адресные эмоции, игрушками не интересуется, в руки их не берет, команды не выполняет. Афазия. Взор фиксирует, за предметами прослеживает, двусторонний птоз II степени. Двигательно-рефлекторная сфера: голову не удерживает, лежа может поворачивать ее в стороны. Не переворачивается, не ползает, не сидит, не стоит. Наблюдается ограничение разгибания пальцев кистей и супинации запястья с 2 сторон. Сила мышц в ногах и руках снижена до 3 баллов, ребенок может поднимать руки и ноги, лежа на спине. Мышечный тонус в руках гипотонический, в ногах дистонический. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, D = S.

Вышеописанные в жалобах эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках длительностью по 15–30 мин без потери сознания были расценены как окулогирные кризы. Однако наличие БТКП, частота которых снизилась при назначении леветирацетама, потребовало дополнительного исследования – видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, для уточнения характера эпилепсии.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг сна и бодрствования: основной корковый ритм сформирован по возрасту. Сон нечетко модулирован по стадиям. Физиологические паттерны сна слабо выражены. Выявлены диффузные вспышки дельта-волн, с низкой представленностью. При этом регистрировалась следующая эпилептиформная активность:

- в центрально-теменных областях изредка с распространением на нижне-лобно-височно-вертексные отделы и редко принимающая региональный характер справа (во сне);
- во сне единичные билатеральные разряды в лобно-нижнелобных областях с акцентом справа. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании крайне низкий, во сне умеренно нарастает (до 10–12 %).

По данным полногеномного секвенирования, проведенного за полгода до нынешней госпитализации, у пациента обнаружена ранее описанная как патогенная гомозиготная миссенс-мутация в гене *DDC* с.208C>T, приводящая к замене аминокислоты гистидин на тирозин в положении 70 (p.His70Tyr).

Таким образом, на основании характерной клинической картины и данных генетического исследования окончательный основной диагноз был сформулирован как AADCDD. Сопутствующий диагноз: генетическая эпилепсия с БТКП.

Симптоматическое лечение бромкриптином оказалось неэффективным, ребенок стал еще более вялым. От назначения другой терапии мать отказалась. Из анамнеза известно, что родители провели валидацию по Сэнгеру выявленного варианта, и у обоих подтверждено гетерозиготное носительство варианта с.208C>T в гене *DDC*. Ребенок за последующие 2 года не приобрел никаких моторных навыков, длительность окулогирных приступов увеличилась, они стали более тяжелыми. К возрасту 4 лет 8 мес ребенок умер от плеввропневмонии.

Данный клинический случай обращает внимание на сложность диагностики редкого метаболического заболевания. Такой пациент может встретиться врачам самых разных специальностей, и в первую очередь — неврологу, генетику, педиатру, гастроэнтерологу, ортопеду, реабилитологу. Картина с полиморфной симптоматикой затрудняет быстрое установление диагноза. У нашего пациента присутствовали окулогирные кризы, принятые за эпилептические приступы, заболевание дебютировало с мышечной гипотонии и задержки развития, что послужило поводом к установлению диагноза миопатии. Комплекс таких проявлений, как гиперсонливость, температурная нестабильность, диффузный гипергидроз, птоз, частые срыгивания, стридор, задержка психоречевого развития, обеднение движений в конечностях, дистония в ногах и при этом сохранность сухожильных рефлексов, мог навести клинициста на мысль о метаболическом характере забо-

левания. Тем не менее диагноз не был установлен даже при получении результата ДНК-анализа. Данный случай усложняло наличие у ребенка эпилептических приступов наряду с окулогирными кризами. В реальной клинической практике пациенты с AADC deficiency часто получают ошибочный диагноз, с которым наблюдаются годами. Таким образом, истинная распространенность заболевания может оказаться гораздо выше описанной. Высокая актуальность данной темы обусловлена развитием генных технологий, позволяющих компенсировать врожденный AADC deficiency. Точный диагноз для пациентов — это возможность обеспечения мультидисциплинарного подхода, а также своевременный семейный прогноз, что немаловажно при 25 % риске повторного рождения больного ребенка. Благодаря настороженности врачей и доступности бесплатной биохимической и ДНК-диагностики в ближайшее время выявляемость данной патологии может значительно улучшиться.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020;43(5):1121–30. DOI: 10.1002/jimd.12247
- Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D. et al. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: A systematic review. *Behav Neurol* 2022;2022:2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and *in silico* prediction of structural protein changes. *Mol Genet Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Dai W., Lu D., Gu X., Yu Y. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 17 Mainland China patients: Clinical phenotype, molecular spectrum, and therapy overview. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(3):e1143. DOI: 10.1002/mgg3.1143
- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: First approval. *Drugs* 2022;82:1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3

Вклад авторов

О.А. Шидловская: проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациентом, написание статьи;
 С.Б. Артемьева: курирование пациента, редактирование статьи;
 Е.Д. Белоусова: редактирование текста статьи;
 З.К. Горчханова: обследование пациента, редактирование статьи.

Authors' contributions

О.А. Shidlovskaya: performing therapeutic measures, patient monitoring, writing the article;
 S.B. Artemyeva: patient supervision, editing the article;
 E.D. Belousova: editing the article;
 Z.K. Gorchkhanova: examination of the patient, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 04.12.2023. **Принята к публикации:** 20.12.2023.

Article submitted: 04.12.2023. **Accepted for publication:** 20.12.2023.