

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Нозологическая структура и частота  
форм аутосомно-доминантных  
спиноцереbellарных атаксий,  
ассоциированных с экспансией  
нуклеотидных повторов, в России**

**Мишени эпигенетической регуляции  
при прогрессирующей мышечной  
дистрофии Дюшенна: патогенетическая  
и клиническая целесообразность  
применения миопротективной  
противовоспалительной и антифиброзной  
терапии**

**Разнообразие клинических проявлений  
заболеваний, ассоциированных  
с геном *RFC1***

# NEUROMUSCULAR

Том 15  
Vol. 15

2 0 2 5

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

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

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



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

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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 .

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15

**Адрес редакции:**  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
www.abvpress.ru

**Статьи направлять на e-mail:**  
neuromuscular.diseases@gmail.com

*Выпускающий редактор А.В. Лукина  
Корректор Н.А. Виленкина  
Дизайн и верстка Е.В. Степанова*

*Служба подписки и распространения  
info@abvpress.ru*

*Руководитель проекта  
А.Г. Прилепская, 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.  
2025. Том 15. № 3. 1–72.

© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Фотобук Маркетинг».  
107023 Москва,  
ул. Электровзводская,  
д. 14, стр. 1, офис 5.  
Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

nmb.elpub.ru

3 <sup>ТОМ 15</sup>  
'25

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Никитин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики нервных болезней ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. 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 им. акад. Н.П. Бочкова» (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» Минобороны России (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 им. акад. Н.П. Бочкова» (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 ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

**Купев Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», 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., член-корреспондент РАН, заслуженный врач Российской Федерации, 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 «Российский университет медицины» 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

**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 Университетского медицинского центра Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

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

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

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

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

3<sup>Vol. 15</sup>  
'25

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**Publisher**  
PH "ABV-Press", 24 Kashirskoe  
Shosse, Build. 15, Moscow 115478

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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

**Managing Editor A.V. Lukina**  
**Proofreader N.A. Vilenkina**  
**Designer and Maker-up E.V. Stepanova**  
**Subscription & Distribution Service**  
**info@abvpress.ru**  
**Project Manager**  
**A.G. Prilepskaya, [alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)**

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

*Technologies, and Mass Media*  
*(III No. ФС77-44264*  
*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.  
2025. Volume 15. No. 3. 1–72.

© Design, making-up.  
PH "ABV-Press", 2025

Pressa Rossii catalogue index: 90986  
Printed at the printing house  
"Photobook Marketing",  
14, building 1 Elektrozavodskaya St.,  
107023, Russia.  
7,500 copies. Free distribution.

[nmb.elpub.ru](http://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 the 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 the Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Director of the 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, Dmitriy 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)**

**Illarioshkin, 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 the European Sleep Research Society (ESRS), Head of the 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 the Research Centre for Medical Genetics, Chief Supernumerary Geneticist for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

**Rudenko, Dmitriy 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**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, 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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Nikolaev, Sergey G., MD, PhD**, Neurologist, Assistant of the 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

**Urtizberea, Andoni, MD**, Pediatrician, Principal Consultant of the Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director of the 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, Netherlands)

## Содержание

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.В. Вута, В.Д. Назаров, Д.В. Сидоренко, Д.Ю. Банина,  
С.В. Лапин, А.В. Мазинг*  
Нозологическая структура и частота форм аутосомно-доминантных  
спиноцеребеллярных атаксий, ассоциированных с экспансией  
нуклеотидных повторов, в России. . . . .10
- О.А. Кириченко, А.Е. Слотина, Е.П. Нужный,  
Е.С. Иконникова, Н.А. Супонева*  
Риск падения, ассоциированный с двигательной функцией у пациентов  
с наследственными мозжечковыми атаксиями . . . . .22

### ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Д.В. Влодавец*  
Мишени эпигенетической регуляции при прогрессирующей мышечной  
дистрофии Дюшенна: патогенетическая и клиническая целесообразность  
применения миопротективной противовоспалительной  
и антифиброзной терапии . . . . .38
- Ф.М. Бостанова, И.В. Шаркова, А.Ф. Муртазина*  
Нейровизуализация при наследственных нервно-мышечных болезнях:  
обзор литературы с клиническими примерами . . . . .47
- Е.П. Нужный, Д.О. Земляная, С.Н. Иллариошкин*  
Разнообразие клинических проявлений заболеваний,  
ассоциированных с геном *RFC1*. . . . .64

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 72

## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- E.V. Vuta, V.D. Nazarov, D.V. Sidorenko, D.Yu. Banina,  
S.V. Lapin, A.V. Mazing*  
**Nosological structure and frequency of autosomal dominant spinocerebellar  
ataxias associated with nucleotide repeat expansions in Russia . . . . .10**
- O.A. Kirichenko, A.E. Slotina, E.P. Nuzhnyy, E.S. Ikonnikova, N.A. Suponeva*  
**Fall risk associated with motor function in patients with hereditary  
cerebellar ataxias . . . . .22**

### LECTURES AND REVIEWS

- D.V. Vlodavets*  
**Targets of epigenetic regulation in Duchenne muscular dystrophy:  
pathogenetic and clinical background for myoprotective anti-inflammatory  
and antifibrotic therapy . . . . .38**
- F.M. Bostanova, I.V. Sharkova, A.F. Murtazina*  
**Neuroimaging in hereditary neuromuscular disorders: a literature review  
and clinical case reports . . . . .47**
- E.P. Nuzhnyy, D.O. Zemlyanaya, S.N. Illarioshkin*  
**Diversity of clinical manifestations of diseases associated with the *RFC1* gene . . . . .64**

### INFORMATION FOR AUTHORS. . . . . 72

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-10-21>

# Нозологическая структура и частота форм аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, ассоциированных с экспансией нуклеотидных повторов, в России

Е.В. Вута, В.Д. Назаров, Д.В. Сидоренко, Д.Ю. Банина, С.В. Лапин, А.В. Мазинг

Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Елизавета Вячеславовна Вута [vuta.elizaveta@mail.ru](mailto:vuta.elizaveta@mail.ru)

**Введение.** Аутосомно-доминантные спиноцереbellарные атаксии экспансионного типа (АДСЦА-Э) представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу наследственных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся дегенерацией мозжечка либо его связей. По мировым популяционным данным, они составляют около 61 % всех аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий. Ключевым фактором, определяющим пенетрантность, экспрессивность и возраст манифестации, является количество нуклеотидных повторов, что обуславливает необходимость точного молекулярно-генетического анализа. Существенные различия в структуре АДСЦА-Э между популяциями требуют проведения региональных исследований.

**Цель исследования** – анализ молекулярной структуры и частоты АДСЦА-Э в выборке российских пациентов с мозжечковыми атаксиями.

**Материалы и методы.** Проанализированы образцы ДНК 1272 пациентов с клиническими признаками атаксии (2017–2024 гг.). Определение числа повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *TBP*, *ATXN10*, *PPP2R2B*, *NOP56*, *ATXN80S* выполняли методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией и фрагментным анализом. Возраст обращения в лабораторию рассматривался как косвенный маркер агрессивности болезни. Статистическая обработка выполнялась с помощью GraphPad Prism 10. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для расчета корреляции была использована формула корреляции Пирсона.

**Результаты.** Патологическая экспансия выявлена у 102 (8 %) пациентов. Наиболее частой формой была спиноцереbellарная атаксия (СЦА) 1-го типа (62,7 %), далее – СЦА 2-го типа (17,6 %), 3-го типа (5,9 %) и 6-го типа (3,9 %); остальные типы встречались единично. Зафиксирован случай сочетания мутаций СЦА 1-го типа и СЦА 8-го типа у одного пациента. Для СЦА 1-го и 2-го типа установлена выраженная отрицательная корреляция между размером экспансии и возрастом обращения ( $p < 0,0001$ ;  $r = -0,6839$  и  $-0,8838$  соответственно).

**Выводы.** Получены данные о частоте и спектре АДСЦА-Э в Российской Федерации, включая редкие формы. Подтверждена прогностическая значимость числа повторов и показана необходимость молекулярно-генетического тестирования с учетом региональных особенностей распространенности заболевания.

**Ключевые слова:** спиноцереbellарная атаксия, аутосомно-доминантный тип наследования, экспансия тринуклеотидных повторов, молекулярно-генетическое исследование, лабораторная диагностика

**Для цитирования:** Вута Е.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Нозологическая структура и частота форм аутосомно-доминантных спиноцереbellарных атаксий, ассоциированных с экспансией нуклеотидных повторов, в России. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3):10–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-10-21>

## Nosological structure and frequency of autosomal dominant spinocerebellar ataxias associated with nucleotide repeat expansions in Russia

E. V. Vuta, V. D. Nazarov, D. V. Sidorenko, D. Yu. Banina, S. V. Lapin, A. V. Mazing

Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of Russia for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Elizaveta Vyacheslavovna Vuta [vuta.elizaveta@mail.ru](mailto:vuta.elizaveta@mail.ru)

**Background.** Expansion-based autosomal dominant spinocerebellar ataxias (ADSCA-E) represent a clinically and genetically heterogeneous group of inherited neurodegenerative disorders characterized by cerebellar atrophy. According to global population data, they account for approximately 61 % of all autosomal dominant spinocerebellar ataxias. The number of nucleotide repeats is a key determinant of penetrance, expressivity, and age of onset, necessitating precise molecular genetic analysis. Significant differences in the structure of ADSCA-E across populations underscore the need for regional studies.

**Aim.** Analysis of the molecular structure and frequency of ADSCA-E in a sample of Russian patients with cerebellar ataxias.

**Materials and methods.** DNA samples from 1272 patients with clinical signs of ataxia (2017–2024) were analyzed. The number of repeats in the *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *TBP*, *ATXN10*, *PPP2R2B*, *NOP56*, and *ATXN80S* genes was determined using fluorescent polymerase chain reaction and fragment analysis. The age at referral to the laboratory was considered an indirect marker of disease aggressiveness. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 10. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Pearson's correlation coefficient was used to calculate correlation.

**Results.** A pathological expansion was identified in 102 (8 %) patients. The most frequent form was spinocerebellar ataxia (SCA) type 1 (62.7 %), followed by SCA type 2 (17.6 %), SCA type 3 (5.9 %), and SCA type 6 (3.9 %); other types were rare. A case of combined SCA type 1 and SCA type 8 mutations was recorded in one patient. For SCA type 1 and SCA type 2, a significant negative correlation was established between the expansion size and the age at referral ( $p < 0.0001$ ;  $r = -0.6839$  and  $-0.8838$ , respectively).

**Conclusion.** Data on the frequency and spectrum of ADSCA-E in the Russian Federation, including rare forms, were obtained. The prognostic significance of the repeat number was confirmed, and the necessity of molecular genetic testing, taking into account regional disease prevalence patterns, was emphasized.

**Keywords:** spinocerebellar ataxia, autosomal dominant inheritance, trinucleotide repeat expansion, molecular genetic testing, laboratory diagnosis

**For citation:** Vuta E.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Nosological structure and frequency of autosomal dominant spinocerebellar ataxias associated with nucleotide repeat expansions in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(3):10–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-10-21>

## Введение

Болезни экспансий нуклеотидных повторов (БЭ) представляют собой широкий класс наследственных болезней, в основе этиопатогенеза которых лежит феномен патологического увеличения числа копий коротких tandemных повторов выше порогового значения [1]. С точки зрения молекулярно-генетических особенностей БЭ разделяют в зависимости от типа наследования (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные), региона расположения экспансии в гене (расположение в экзоне, интроне, 5'-некодирующем регионе, 3'-некодирующем регионе), мотива повторов (три-, тетра-, пента- и гексануклеотидные повторы), а также при расположении экспансии в кодирующей области гена на полиглутаминовые, полиаланиновые и полиглициновые БЭ [2]. В настоящее время известно >50 БЭ, большинство из которых характеризуются поражением центральной нервной системы [2].

Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии (АДСЦА) — группа наследственных нейродегенеративных болезней, характеризующихся дегенерацией мозжечка с развитием соответствующей симптоматики, которая может сопровождаться рядом других специфических для отдельных АДСЦА проявлений: полинейропатией, атрофией сетчатки, дистонией, су-

дорогами и т.д. Вариабельность фенотипа и возраста дебюта, как правило, не позволяет заподозрить конкретный тип АДСЦА на основании клинической картины, требуя обязательной верификации методом молекулярно-генетического тестирования. Распространенность заболеваний данной группы варьирует в зависимости от региона и типа АДСЦА и составляет 1–5 случаев на 100 тыс. населения [3]. К числу АДСЦА, ассоциированных с экспансией повторов (АДСЦА-Э), относятся по меньшей мере 12 типов: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 17, 27В и 36, причем СЦА 1, 2, 3, 6, 7 и 17-го типов являются классическими полиглутаминовыми заболеваниями, обусловленными экспансией СAG-повторов [4]. АДСЦА занимают значительное место в клиническом спектре спиноцеребеллярных атаксий (СЦА). Согласно популяционным данным, примерно 30 % всех случаев СЦА являются наследственными, при этом >90 % наследственных атаксий обусловлены АДСЦА [5]. Из них около 61,0–61,5 % составляют АДСЦА-Э, что подчеркивает их ключевую роль в структуре наследственных атаксий с доминантным типом наследования [5, 6].

Полиглутаминовые АДСЦА характеризуются схожим профилем поражения центральной нервной системы, механизмы которого до сих пор до конца не изучены. Несмотря на то что при полиглутаминовых

АДСЦА экспансии появляются в разных генах (*ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *TBP*), в основе патогенеза лежат 3 ключевых механизма:

1. Механизм приобретения белком дополнительной функции (gain of function), при котором экспансия усиливает или изменяет нормальную функцию белка [7, 8]. Трансляция полиглутаминового участка вызывает комплекс патологических изменений: митохондриальную дисфункцию, эксайтотоксичность, нарушения работы кальциевых каналов, митофагии и аксонального транспорта [1, 9–12], а также приводит к нарушению деградации неправильно свернутых белков, образованию цитотоксичных естественных антисмысловых транскриптов (NAT), формирующих РНК-очаги, и транскрипционным нарушениям [13–19].
2. Механизм снижения функции кодируемого белка (механизм “loss of function”), который описан для СЦА 1-го и 6-го типа [20–25].
3. Накопление белковых агрегатов, формирующихся из компонентов протеасом, цитоскелета, транскрипционных факторов и aberrантных белков вследствие изменений конформационных свойств и кросс-бета-олигомеризации последних, — характерный признак полиглутаминовых болезней [2, 26, 27]. Роль агрегатов остается дискуссионной: с одной стороны, они могут проявлять нейропротекторный эффект, секвестрируя токсичные олигомеры, с другой — нарушать ключевые клеточные процессы: транскрипцию, аксональный транспорт, глутаматергическую передачу и работу убиквитин-протеасомной системы [28–42].

Для типов АДСЦА с экспансией в нетранслируемых областях (5'-нетранслируемых областях, интронах или 3'-нетранслируемых областях) характерны такие механизмы, как мРНК-токсичность (связывание РНК-связывающих белков (*CUGBP1*, *ETR3*, *MBNL*) и развитие сплайсопатии) и RAN-трансляция с образованием токсичных белковых агрегатов [1, 29, 43–49]. Кроме того, экспансии, особенно в 5'-нетранслируемых областях, могут изменять экспрессию генов за счет метилирования и других эпигенетических изменений [50].

Для БЭ характерен ряд молекулярно-генетических особенностей [1, 51]. У многих БЭ тяжесть проявлений прямо коррелирует с количеством повторов, а возраст манифестации находится в обратной зависимости от размера экспансии. Такая корреляция характерна для АДСЦА 1, 2, 3, 6 и 7-го типа, что, вероятно, связано с повышением склонности aberrантных белков к формированию крупных белковых агрегатов при увеличении размера экспансии [7, 52, 53]. Пенетрантность и экспрессивность АДСЦА-Э зависят от размера экспансии и наличия прерываний в экспансионной последовательности [43–45]. Показано, что прерывания (например, вставки CAT в CAG-повторах) могут по-

вышать стабильность аллеля и смещать порог патогенности [46–49]. Так, для СЦА 1-го типа классическим порогом манифестации считается наличие 39 CAG-повторов, однако при наличии прерывающих элементов атаксия может не проявиться даже при большем числе повторов [54]. Однако при СЦА 8-го типа, для которой характерна сниженная пенетрантность вне зависимости от количества повторов, прерывания, наоборот, увеличивают пенетрантность [55]. Данные результаты подчеркивают значение детального молекулярного анализа не только числа, но и состава повторов при интерпретации генетических данных и прогнозировании течения болезни.

Для АДСЦА, несмотря на наличие симптомов мозжечковой недостаточности, характерна крайне выраженная фенотипическая вариабельность и возраста манифестации болезни, а также скорости прогрессирования болезни, что делает невозможным определение типа АДСЦА только по клинической картине. Лишь применение методов генетического анализа позволяет определить тип СЦА у пациента.

Исследование встречаемости АДСЦА-Э в Российской Федерации является крайне актуальной неврологической задачей, что связано с возможными особенностями представленности отдельных АДСЦА в общей структуре данной группы болезней, особенностями корреляции числа повторов с манифестацией данных состояний и возможными региональными особенностями распределения различных типов АДСЦА. Проведенные оригинальные исследования посвящены проблемам АДСЦА на ограниченных выборках больных в российской популяции [56–61].

**Цель исследования** — анализ молекулярной структуры и частоты отдельных форм АДСЦА-Э в выборке российских пациентов с мозжечковыми атаксиями.

### Материалы и методы

В исследовании участвовали 1272 пациента с неправильным диагнозом мозжечковой атаксии, обследованные в период с января 2017 г. по ноябрь 2024 г. в лаборатории молекулярной диагностики научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 920 пациентов были обследованы на АДСЦА 1, 2, 3, 6 и 7-го типа, 243 пациента — на АДСЦА 8, 10, 12, 36 и 17-го типа. На все изучаемые в работе АДСЦА (1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17 и 36-го типа) были обследованы 147 пациентов.

Из 1272 пациентов пол был известен у 1206, а возраст — у 1033 (табл. 1).

Определение количества повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *TBP*, *ATXN10*, *PPP2R2B*, *NOP56*, *ATXN8OS* проводилось с помощью метода полимеразной цепной реакции с праймингом нуклеотидных повторов с использованием флуоресцирующих меток

и последующим фрагментным анализом (генетический анализатор «Нанофор», Россия). Последовательность праймеров и условия реакции могут быть предоставлены по запросу. Для генов *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *SACNA1A*, *ATXN7*, *TBP* было проведено точное определение количества повторов. Для генов *ATXN10*, *PPP2R2B*, *NOP56*, *ATXN8OS* оценивалось наличие экспансии без точной оценки количества повторов. Последовательности праймеров, условия реакции и формулы расчета точного количества нуклеотидных повторов могут быть предоставлены по запросу. Результаты количества повторов для генов *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *SACNA1A*, *ATXN7*, *TBP* оценивались по критериям нормы (табл. 2) европейских рекомендаций по лечению и диагностике атаксий от 2016 г. [62].

Для оценки возраста манифестации АДСЦА-Э рассчитывался непрямой параметр агрессивности данных заболеваний — возраст молекулярно-генетического подтверждения. Определение точного возраста манифестации болезни затруднено в связи с неспецифическими первичными проявлениями заболевания, а также с трудностями сбора анамнеза у данных пациентов. Молекулярно-генетическая диагностика является «золотым стандартом» подтверждения диагноза СЦА. Работ, посвященных оценке времени от манифестации до молекулярно-генетического диагноза АДСЦА, крайне мало [63], однако опыт исследований другого полиглутаминового экспансионного заболевания, болезни Гентингтона, подтверждает рациональность и объективность использования возраста молекулярно-генетического подтверждения как маркера агрессивности и тяжести СЦА [64, 65].

Статистическая обработка проведена с использованием программы GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., США). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для расчета корреляции была использована формула корреляции Пирсона.

## Результаты

Патологическая экспансия в 1 гене подтвердилась в 8 % ( $n = 102$ ) случаев от общего числа обследованных больных. Также был выявлен 1 пациент с экспансией в 2 генах: *ATXN1* и *ATXN8/ATXN8OS*. Всего молекулярно-генетический диагноз СЦА подтвержден у 103 пациентов.

Чаще всего была диагностирована СЦА 1-го типа — 61,8 % всех подтвержденных случаев. Следующими по распространенности были СЦА 2-го типа (17,6 %), СЦА 3-го типа (5,9 %), СЦА 6-го типа (3,9 %). Другие типы встречались в единичных случаях. В исследованной выборке не выявлено АДСЦА 10 и 12-го типа (табл. 3).

Была проведена оценка распределения размеров экспансионных аллелей для СЦА 1, 2, 3, 6, 7 и 17-го типа (рис. 1). При СЦА 1-го типа самым часто встречающимся является аллель с 46 CAG-повторами (11 %),

Таблица 1. Эпидемиологические данные пациентов  
Table 1. Epidemiological data of patients

| Показатель<br>Parameter                                                                        |                   | Значение<br>Value |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Пол, $n$<br>Sex, $n$<br>$n = 1206$                                                             | Мужской<br>Male   | 576               |
|                                                                                                | Женский<br>Female | 630               |
| Возраст обращения в лабораторию, лет<br>Age at referral to the laboratory, years<br>$n = 1033$ | Min               | 1                 |
|                                                                                                | Me                | 49                |
|                                                                                                | Max               | 93                |

**Примечание.** Min — минимальный зарегистрированный возраст; Max — максимальный зарегистрированный возраст; Me — медиана.

*Note.* Min — minimum recorded age; Max — maximum recorded age; Me — median.

который демонстрирует незначительное преобладание над другими аллельными вариантами. Частотное распределение аллелей при СЦА 2-го типа характеризуется явным превалированием аллеля с 39 CAG-повторами (29 %). При СЦА 3-го типа преобладает аллель с 73 CAG-повторами (60 %). У других форм АДСЦА не было выявлено превалирующего аллеля.

Из группы с подтвержденными СЦА пол был известен для 98 обследуемых, а возраст обращения в лабораторию — для 83 (табл. 4).

Был проведен корреляционный анализ связи между количеством повторов и возрастом обращения в лабораторию для аллелей при СЦА 1, 2 и 3-го типа. При исследовании связи между количеством CAG-повторов и возрастом обращения в лабораторию обнаружена статистически значимая обратная корреляция при СЦА 1-го типа ( $r = -0,683$ ,  $p < 0,0001$ ) и СЦА 2-го типа ( $r = -0,8838$ ,  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

## Обсуждение

Экспансионные заболевания представляют собой крайне гетерогенную группу наследственных состояний, которые чаще всего связаны с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы и развитием нейродегенеративных процессов. В свою очередь, АДСЦА относятся к широкой группе нейродегенеративных болезней, характеризующихся поражением мозжечка, при которых экспансии являются наиболее частой этиологической причиной развития патологического процесса. В последнее время возрос интерес к экспансионным заболеваниям и молекулярно-генетическим особенностям наследственных атаксий, с динамическими мутациями в частности.

Среди всех обследованных пациентов с симптомами мозжечковой атаксии общая распространенность

**Таблица 2.** Критерии нормы для спиноцереbellарных атаксий, связанных с экспансией повторов  
**Table 2.** Reference criteria for spinocerebellar ataxias associated with repeat expansions

| Тип СЦА/ген SCA type/gene          | Количество повторов Number of repeats | Интерпретация Interpretation                                                                                                        |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СЦА1/<br>ATXN1<br>SCA1/<br>ATXN1   | 6–35                                  | Норма<br>Normal                                                                                                                     |
|                                    | 36–38                                 | Промежуточные повторы. Увеличен риск развития у потомства<br>Intermediate repeats. Increased risk of disease in offspring           |
|                                    | 39–83                                 | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                  |
| СЦА2/<br>ATXN2<br>SCA2/<br>ATXN2   | 14–26                                 | Норма<br>Normal                                                                                                                     |
|                                    | 27–32                                 | Промежуточные повторы. Увеличен риск развития у потомства<br>Intermediate repeats. Increased risk of disease in offspring           |
|                                    | 33–500                                | Диагноз подтвержден<br>Diagnosis confirmed                                                                                          |
| СЦА3/<br>ATXN3<br>SCA3/<br>ATXN3   | 12–44                                 | Норма<br>Normal                                                                                                                     |
|                                    | 45–59                                 | Промежуточные повторы. Увеличен риск развития у потомства<br>Intermediate repeats. Increased risk of disease in offspring           |
|                                    | >59                                   | Диагноз подтвержден<br>Diagnosis confirmed                                                                                          |
| СЦА6/<br>CACN1a<br>SCA6/<br>CACN1a | 4–18                                  | Норма<br>Normal                                                                                                                     |
|                                    | 19                                    | Промежуточные повторы<br>Intermediate repeats                                                                                       |
|                                    | 20–33                                 | Диагноз подтвержден<br>Diagnosis confirmed                                                                                          |
| СЦА7/<br>ATXN7<br>SCA7/<br>ATXN7   | 3–27                                  | Норма<br>Normal                                                                                                                     |
|                                    | 28–33                                 | Промежуточные повторы. Повышен риск развития у потомства<br>Intermediate repeats. Increased risk of disease in offspring            |
|                                    | 34–36                                 | Диагноз подтвержден. Неполная пенетрантность, аномальная симптоматика<br>Diagnosis confirmed. Reduced penetrance, atypical symptoms |
|                                    | 37–460                                | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                  |

|                                        |          |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СЦА17/<br>TBP<br>SCA17/<br>TBP         | 25–40    | Норма<br>Normal                                                                                                                                           |
|                                        | 41–48    | Диагноз подтвержден. Неполная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Reduced penetrance                                                                   |
|                                        | 49–66    | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                                        |
| СЦА10/<br>ATXN10<br>SCA10/<br>ATXN10   | 8–32     | Норма<br>Normal                                                                                                                                           |
|                                        | 33–799   | Диагноз подтвержден. Неполная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Reduced penetrance                                                                   |
|                                        | 800–4500 | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                                        |
| СЦА8/<br>ATXN8OS<br>SCA8/<br>ATXN8OS   | 15–50    | Норма<br>Normal                                                                                                                                           |
|                                        | 51–70    | Промежуточные повторы с неизвестным клиническим значением<br>Intermediate repeats of unknown clinical significance                                        |
|                                        | 71–1300  | Диагноз подтвержден. Неполная пенетрантность вне зависимости от размера экспансии<br>Diagnosis confirmed. Reduced penetrance regardless of expansion size |
| СЦА 36/<br>NOP 56<br>SCA36/<br>NOP56   | 3–14     | Норма<br>Normal                                                                                                                                           |
|                                        | 15–649   | Промежуточные повторы с неизвестным клиническим значением<br>Intermediate repeats of unknown clinical significance                                        |
|                                        | >650     | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                                        |
| СЦА12/<br>PPP2R2B<br>SCA12/<br>PPP2R2B | 4–32     | Норма<br>Normal                                                                                                                                           |
|                                        | 33–42    | Промежуточные повторы с неизвестным клиническим значением<br>Intermediate repeats of unknown clinical significance                                        |
|                                        | 43–78    | Диагноз подтвержден. Полная пенетрантность<br>Diagnosis confirmed. Full penetrance                                                                        |

**Примечание.** Здесь и в табл. 3 и 4: СЦА — спиноцереbellарная атаксия.

**Note.** Here and in the tables 3 and 4: SCA — spinocerebellar ataxia.

исследованных АДСЦА-Э составила 8 %. В работе W.Y. Lee и соавт. (2003) распространенность АДСЦА-Э у пациентов с прогрессирующей мозжечковой атаксией ( $n = 253$ ) составила 20,6 % [66]. В исследовании Y. Zhao и соавт. (2002) распространенность СЦА у па-

Таблица 3. Эпидемиологическая характеристика разных типов спиноцереbellарной атаксии  
Table 3. Epidemiological characteristics of different spinocerebellar ataxia types

| Тип СЦА<br>SCA type | Число<br>пациентов, <i>n</i><br>Number<br>of patients, <i>n</i> | Число положительных<br>случаев, <i>n</i><br>Number<br>of positive cases, <i>n</i> | Доля положительных<br>случаев, %<br>Percentage of positive<br>cases, % | Распределение типов<br>СЦА, % ( <i>n</i> = 102)<br>Distribution of SCA<br>types, % ( <i>n</i> = 102) |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СЦА1<br>SCA1        | 940                                                             | 63                                                                                | 6,7                                                                    | 61,8                                                                                                 |
| СЦА2<br>SCA2        | 937                                                             | 18                                                                                | 1,9                                                                    | 17,6                                                                                                 |
| СЦА3<br>SCA3        | 934                                                             | 6                                                                                 | 0,6                                                                    | 5,9                                                                                                  |
| СЦА6<br>SCA6        | 937                                                             | 4                                                                                 | 0,4                                                                    | 3,9                                                                                                  |
| СЦА7<br>SCA7        | 930                                                             | 1                                                                                 | 0,1                                                                    | 1,0                                                                                                  |
| СЦА8<br>SCA8        | 251                                                             | 6                                                                                 | 2,4                                                                    | 5,9                                                                                                  |
| СЦА10<br>SCA10      | 252                                                             | 0                                                                                 | 0                                                                      | 0                                                                                                    |
| СЦА12<br>SCA12      | 247                                                             | 0                                                                                 | 0                                                                      | 0                                                                                                    |
| СЦА36<br>SCA36      | 248                                                             | 2                                                                                 | 0,8                                                                    | 2,0                                                                                                  |
| СЦА17<br>SCA17      | 447                                                             | 2                                                                                 | 0,4                                                                    | 2,0                                                                                                  |
| Всего<br>Total      | 1272                                                            | 102                                                                               | 8                                                                      | 100                                                                                                  |

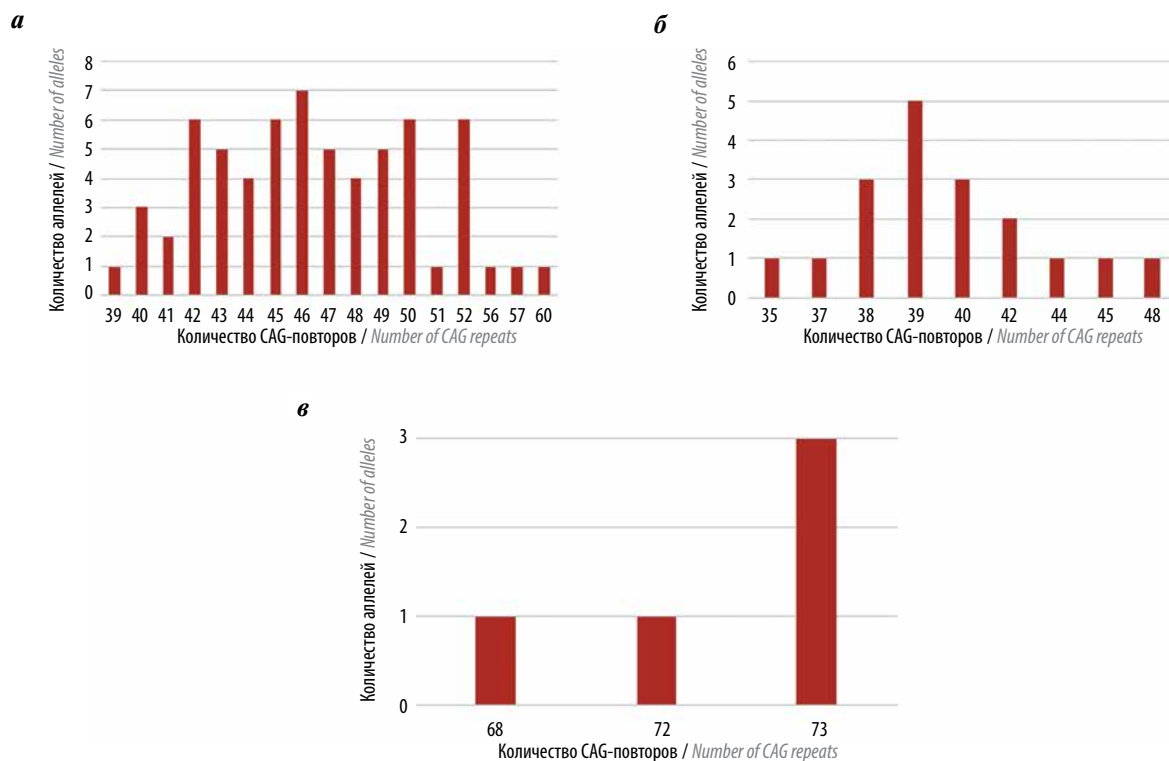


Рис. 1. Частотное распределение аллелей при спиноцереbellарной атаксии 1-го типа (а), 2-го типа (б) и 3-го типа (в)

Fig. 1. Allele frequency distribution in spinocerebellar ataxia type 1 (а), spinocerebellar ataxia type 2 (б), and spinocerebellar ataxia type 3 (в)

Таблица 4. Демографические данные пациентов с подтвержденной спиноцеребеллярной атаксией  
Table 4. Demographic data of patients with confirmed spinocerebellar ataxia

| Тип СЦА<br>SCA type | Пол, n<br>Sex, n<br>n = 98 |        |    | Возраст обращения в лабораторию, лет<br>Age at referral to the laboratory, years<br>n = 83 |      |     |
|---------------------|----------------------------|--------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|
|                     | М                          | Ж<br>F | N  | Min                                                                                        | Me   | Max |
| СЦА1<br>SCA1        | 22                         | 41     | 63 | 9                                                                                          | 42,5 | 75  |
| СЦА2<br>SCA2        | 6                          | 11     | 17 | 25                                                                                         | 40,2 | 66  |
| СЦА3<br>SCA3        | 0                          | 3      | 3  | 17                                                                                         | 34,8 | 55  |
| СЦА6<br>SCA6        | 0                          | 4      | 4  | 37                                                                                         | 50,0 | 66  |
| СЦА7<br>SCA7        | 1                          | 0      | 1  | 24                                                                                         | 24,0 | 24  |
| СЦА8<br>SCA8        | 1                          | 6      | 7  | 21                                                                                         | 45,3 | 56  |
| СЦА10<br>SCA10      | 0                          | 0      | 0  | Патологические варианты не выявлены<br>No pathogenic variants detected                     |      |     |
| СЦА12<br>SCA12      | 0                          | 0      | 0  | Патологические варианты не выявлены<br>No pathogenic variants detected                     |      |     |
| СЦА17<br>SCA17      | 2                          | 0      | 2  | 47                                                                                         | 47   | 47  |
| СЦА36<br>SCA36      | 0                          | 2      | 2  | 50                                                                                         | 55   | 60  |

Примечание. М – мужчины; Ж – женщины; Min – минимальный зарегистрированный возраст; Max – максимальный зарегистрированный возраст; Me – медиана.  
Note. M – males; F – females; Min – minimum recorded age; Max – maximum recorded age; Me – median.

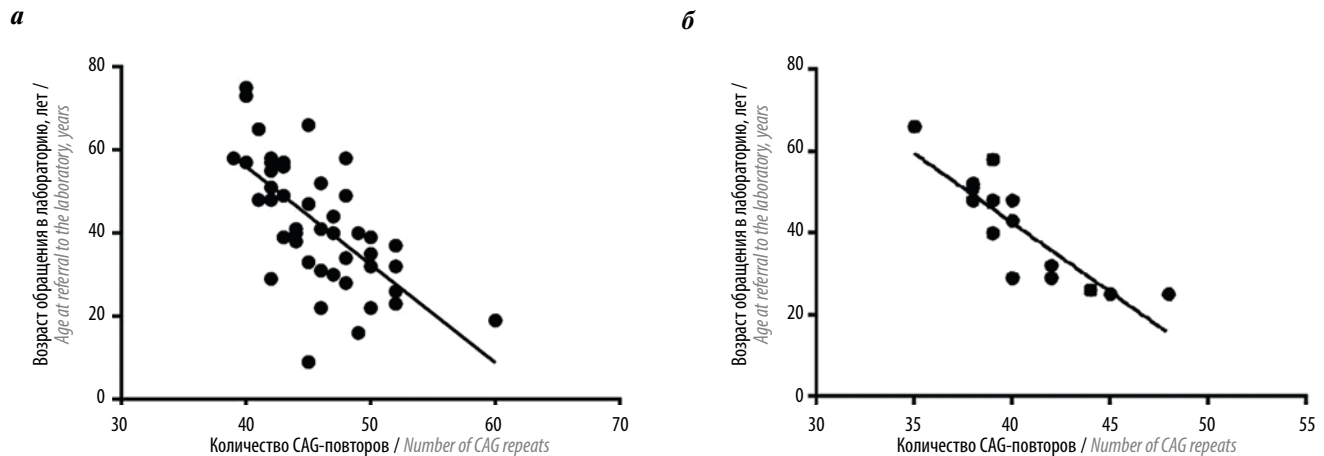


Рис. 2. Корреляция возраста молекулярно-генетического подтверждения и количества CAG-повторов при спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа (а) и 2-го типа (б)

Fig. 2. Correlation between the age at molecular genetic confirmation and the number of CAG repeats in spinocerebellar ataxia type 1 (a) and type 2 (б)

циентов ( $n = 204$ ) составила 28,4 % [24]. Частота патологических аллелей в европейской популяции в работе S.L. Gardiner и соавт. (2019) составила 1,3 % [54]. Разница в зарегистрированной распространенности АДСЦА-Э между исследованиями может быть связана с гетерогенностью критериев формирования выборки и этнической спецификой популяций.

В данном исследовании был выявлен случай существования СЦА 1-го и 8-го типа. Аналогичное описание пациента 56 лет, унаследовавшего экспансию в гене *ATXN8OS* от клинически бессимптомной матери, а экспансию *ATXN1* — от отца с установленным диагнозом СЦА 1-го типа, представлено R.H. Roda и соавт. (2017) [67]. Течение болезни у пробанда соответствовало фенотипу СЦА 1-го типа и не имело отличительных черт. Таким образом, СЦА 8-го типа из-за неполной пенетрантности может не оказывать значительного влияния на фенотип, и патогенность экспансии будет зависеть от наличия экспансий в других генах, что следует учитывать при генетическом консультировании. A. Sulek и соавт. (2003) описали несколько случаев сочетания СЦА 1-го и 8-го типа [68], при которых экспансия в гене *ATXN8OS* также не влияла на фенотип болезни. Y. Izumi и соавт. (2003) наблюдали сосуществование СЦА 6-го и 8-го типа и предположили, что экспансия в гене *ATXN8OS* может влиять на функцию гена *CACNA1A*, что приводит к развитию мозжечковой атаксии, особенно у гомозиготных пациентов [69]. Эти данные подчеркивают важность всестороннего молекулярно-генетического обследования при подозрении на АДСЦА-Э, особенно в случаях с нетипичной клинической картиной или вариабельным возрастом дебюта. Комплексный подход к молекулярной диагностике позволяет более точно установить клинически значимые мутации и уточнить прогноз заболевания.

Анализ структуры пациентов с подтвержденными АДСЦА-Э ( $n = 102$ ) в настоящем исследовании показал значительное преобладание СЦА 1-го типа, на долю которой пришлось 61,8 % всех молекулярно-генетически подтвержденных случаев. На 2-м месте по частоте находилась СЦА 2-го типа (17,6 %), что соответствует результатам исследований, проведенных ранее [56, 60]. На 3-м месте в исследуемой выборке оказалась СЦА 8-го типа (5,9 %), что значительно превышает данные некоторых российских исследований. Согласно результатам Е.Р. Nuzhnyi и соавт. (2022), доля СЦА 8-го типа составляла лишь 1,5 % — 5-е место среди всех АДСЦА [60]. Высокая доля СЦА 8-го типа в настоящем исследовании может быть обусловлена географическим фактором — близостью Санкт-Петербурга к Финляндии, где, по данным V. Juvonen и соавт. (2000), СЦА 8-го типа составляет до 16 % всех случаев АДСЦА [70]. Следующими по частоте в исследуемой выборке являлись СЦА 3-го типа (5,9 %), 6-го типа (3,9 %), 17-го типа (2 %), 36-го типа (2 %) и 7-го типа (1 %). Резуль-

таты по СЦА 3, 7 и 17-го типа частично соответствуют данным, полученным S.A. Klyushnikov и соавт. (2022), согласно которым распространенность СЦА 3-го типа составила 8,03 %, СЦА 7-го типа — 0,73 %, СЦА 17-го типа — 4,38 % [56]. Однако полученные нами данные о распространенности СЦА 6-го типа и факт выявления случаев СЦА 36-го типа существенно расходятся с ранее опубликованными результатами, согласно которым частота СЦА 6-го типа в российской популяции не превышала 1 %, а случаи СЦА 36-го типа, по имеющимся данным литературы, являются одними из первых описанных на территории Российской Федерации. В исследовании Э.З. Мингазовой (2009), проведенном в Республике Башкортостан, доля СЦА 1-го типа составила 4,5 %, что существенно меньше полученных в данной работе результатов, доля СЦА 6-го типа — 9,1 %, а генетические формы СЦА 2, 3, 12, и 17-го типа не были обнаружены [71].

Структура АДСЦА-Э в российской популяции существенно отличается от таковой в странах Европы и Северной Америки. В соответствии с международными исследованиями СЦА 3-го типа, или болезнь Мачадо—Джозефа, считается самой распространенной формой, составляя 20–50 % всех случаев АДСЦА. Далее следуют СЦА 2-го и 6-го типа [72]. Однако относительная частота различных форм АДСЦА варьирует в зависимости от географического региона. Так, СЦА 3-го типа наиболее распространена в Португалии, особенно на Азорских островах (до 74 % всех семей с СЦА), где на острове Флориш заболеваемость достигает 1 случая на 239 человек [73]. СЦА 1-го типа занимает лидирующие позиции в Польше (68 % всех случаев), а также распространена в Южной Африке (41 %), Сербии (34 %), Италии (25 %) и Индии (22 %) [9]. Напротив, в Европе и Северной Америке доля СЦА 1-го типа значительно ниже — от 3 до 16 % [74]. СЦА 2-го типа преобладает в Мексике (43 %), Южной Корее (31 %), а также распространена в Индии, Италии и Испании (15–27 %), при этом крайне редко встречается в Японии (5 %) [75]. Распространенность СЦА 36-го типа составляет 1,9 % всех французских семей с СЦА и 1,5 % всех японских семей с СЦА, но данная форма отсутствует у пациентов из Германии [8]. Такая выраженная популяционная вариативность частоты различных форм АДСЦА может быть объяснена эффектом основателя, а также молекулярно-генетическими и этногеографическими особенностями отдельных регионов.

При анализе частотного распределения CAG-повторов при СЦА 1-го типа продемонстрировано преобладание 46-го аллеля. Полученные данные не согласуются с результатами, ранее представленными в европейских популяционных исследованиях. Так, в работе S. Nethisinghe и соавт. (2018) (британская когорта) наибольшую частоту имел аллель с 39 CAG-повторами, тогда как вторым по распространенности

был аллель с 52 CAG-повторами [76]. Выявленные различия, вероятно, обусловлены эпидемиологическими особенностями выборок: возможно, средний возраст манифестации заболевания в британской когорте выше, что может объяснять преобладание аллелей с меньшим числом повторов. Возможны технические расхождения в методах определения числа CAG-повторов. Так, S. Nethisinghe и соавт. (2018) указывают потенциальную погрешность измерений в пределах  $\pm 7$  повторов. При учете данной ошибки наиболее распространенный аллель британской выборки может соответствовать наиболее частому аллелю в настоящем исследовании (46 CAG-повторов). Такие расхождения могут быть обусловлены и молекулярно-генетическими особенностями различных популяций, в том числе российской. В исследовании D. Kumaran и соавт. (2014), проведенном на южноиндийской когорте, наиболее часто встречался аллель с 44 CAG-повторами [42], что согласуется с текущим исследованием.

При СЦА 2-го типа частотное распределение аллелей характеризуется преобладанием аллелей с 39 CAG-повторами. Данные результаты коррелируют с представленными ранее работами. Согласно исследованию S.-M. Pulst и соавт. (2005), наибольшую частоту имеют аллели с 37–39 CAG-повторами [25]. Данные P. Giunti и соавт. (1998), основанные на анализе 89 британских семей с фенотипом, характерным для СЦА 2-го типа, демонстрируют преобладание аллеля с 41 CAG-повтором [77]. Такая разница, вероятнее всего, связана с методом определения количества повторов и возможной погрешностью.

Для СЦА 3-го типа в настоящем исследовании наибольшая частота зафиксирована у аллелей с 73 CAG-повторами, что соответствует некоторым исследованиям. У бразильских пациентов португальского происхождения в исследовании G. Stevanin и соавт. (1995) наиболее распространенным оказался аллель с 74 повторами, а вторым по частоте — с 72 повторами [78]. В кубинской когорте в исследовании Y. González-Zaldívar и соавт. (2015) чаще всего встречался аллель с 68 CAG-повторами [79].

Кроме того, в ходе работы была подтверждена обратная корреляционная связь между возрастом молекулярно-генетического подтверждения и числом CAG-повторов. Для СЦА 1-го типа была выявлена сильная обратная корреляция ( $r = -0,683$ ;  $p < 0,0001$ ), что согласуется с ранними данными, в частности с результатами L. P. Ranum и соавт. (1994) ( $r = -0,8145$ ), а также

S. Nethisinghe и соавт. (2018) ( $r = -0,7751$ ) [76, 80]. L. G. Goldfarb и соавт. (2019), помимо корреляционных связей между возрастом начала болезни и размером экспансии, также установили, что с увеличением количества CAG-повторов увеличивается частота жизнеугрожающих симптомов, таких как дисфагия и атрофия скелетных мышц [58]. Обратная корреляция была установлена и для СЦА 2-го типа ( $r = -0,8838$ ;  $p < 0,0001$ ), что подтверждается данными P. Giunti и соавт. (1998), а также результатами, полученными в исследовании S.-M. Pulst и соавт. (2005) [25, 77]. K. P. Figueroa и соавт. (2017) также установили, что помимо размера экспансии CAG-повтора на возраст манифестации болезни, по всей видимости, влияет наличие рецессивных модифицирующих аллелей [7]. Таким образом, полученные данные подтверждают наличие зависимости между тяжестью клинической картины и размером полиглутаминового участка. Это подчеркивает значение молекулярно-генетического анализа как инструмента прогнозирования тяжести заболевания.

### Выводы

В данной работе была проанализирована крупная выборка пациентов с клиническими признаками СЦА, что позволило установить частоту различных типов АДСЦА-Э на территории Российской Федерации, включая редкие формы. Одним из первых на территории Российской Федерации был выявлен случай СЦА 36-го типа. АДСЦА-Э характеризуются значительным молекулярно-генетическим и клиническим разнообразием. Особый интерес представляет выявленная в данной работе сильная обратная корреляция между количеством CAG-повторов и возрастом обращения в лабораторию, что может служить косвенным маркером агрессивности заболевания. Кроме того, случай сочетания мутаций СЦА 1-го и 8-го типа у одного пациента демонстрирует сложность фенотипической картины при множественных экспансиях и подчеркивает важность комплексного молекулярно-генетического анализа как в диагностике, так и в оценке наследственного риска. Таким образом, результаты работы подчеркивают значимость молекулярно-генетического тестирования как ключевого инструмента в диагностике, стратификации и прогнозировании АДСЦА-Э, особенно в условиях их широкой генетической гетерогенности и ограниченной изученности в популяциях Российской Федерации.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов. Генетика 1995;(11):1478–82. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. A new mechanism of mutation in humans: trinucleotide repeat expansion. Genetika = Genetics 1995;(11):1478–82. (In Russ.).
2. Cummings C.J., Mancini M.A., Antalffy B. et al. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. Nat Genet 1998;19(2):148–54. DOI: 10.1038/502
3. Ruano L., Melo C., Silva M.C. et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. Neuroepidemiology 2014;42(3):174–83. DOI: 10.1159/000358801
4. Duyao M., Ambrose C., Myers R. et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. Nat Genet 1993;4(4):387–92. DOI: 10.1038/ng0893-387
5. Mizushima K., Shibata Y., Shirai S. et al. Prevalence of repeat expansions causing autosomal dominant spinocerebellar ataxias in Hokkaido, the northernmost island of Japan. J Hum Genet 2024;69(1):27–31. DOI: 10.1038/s10038-023-01200-x
6. Moseley M.L., Benzow K.A., Schut L.J. et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. Neurology 1998;51(6):1666–71. DOI: 10.1212/WNL.51.6.1666
7. Figueroa K.P., Coon H., Santos N. et al. Genetic analysis of age at onset variation in spinocerebellar ataxia type 2. Neurol Genet 2017;3(3):e155. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000155
8. Obayashi M., Stevanin G., Synofzik M. et al. Spinocerebellar ataxia type 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCTG repeat expansion. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(9):986–95. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309153
9. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3
10. Liu W., Ikeda Y., Nishizawa M. et al. Characteristic RNA foci of the abnormal hexanucleotide GGCCUG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 36 (Asidan). Eur J Neurol 2014;21(10):1377–86. DOI: 10.1111/ene.12497
11. Panov A.V., Gutekunst C.A., Leavitt B.R. et al. Early mitochondrial calcium defects in Huntington's disease are a direct effect of polyglutamines. Nat Neurosci 2002;5(8):731–6. DOI: 10.1038/nn884
12. Vohra A., Keefe P., Puthanveetil P. Altered metabolic signaling and potential therapies in polyglutamine diseases. Metabolites 2024;14(6):320. DOI: 10.3390/metabo14060320
13. Ashkenazi A., Bento C.F., Ricketts T. et al. Polyglutamine tracts regulate beclin 1-dependent autophagy. Nature 2017;545(7652):108–11. DOI: 10.1038/nature22078
14. Paulson H.L., Perez M.K., Trotter Y. et al. Intracellular inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. Neuron 1997;19(2):333–44. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80942-6
15. Chai Y., Koppenhafer S.L., Bonini N.M. et al. Evidence for proteasome involvement in polyglutamine disease: localization to nuclear inclusions in SCA3/MJD and suppression of polyglutamine aggregation in vitro. Hum Mol Genet 1999;8(4):673–82. DOI: 10.1093/hmg/8.4.673
16. Szebenyi G., Morfini G.A., Babcock A. et al. Neuropathogenic forms of huntingtin and androgen receptor inhibit fast axonal transport. Neuron 2003;40(1):41–52. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00560-2
17. Li P.P., Sun X., Xia G. et al. ATXN2-AS, a gene antisense to ATXN2, is associated with spinocerebellar ataxia type 2 and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2016;80(5):600–15. DOI: 10.1002/ana.24761
18. Paul S., Dansithong W., Figueroa K.P. et al. Staufen1 links RNA stress granules and autophagy in a model of neurodegeneration. Nat Commun 2018;9:3648. DOI: 10.1038/s41467-018-06041-3. PMID: 30232329.
19. Friedman M.J., Shah A.G., Fang Z.H. et al. Polyglutamine domain modulates the TBP–TFIIB interaction: implications for its normal function and neurodegeneration. Nat Neurosci 2007;10(12):1519–28. DOI: 10.1038/nn2011
20. Bowman A.B., Lam Y.C., Jafar-Nejad P. et al. Duplication of Atxn1 suppresses SCA1 neuropathology by decreasing incorporation of polyglutamine-expanded ataxin-1 into native complexes. Nat Genet 2007;39(3):373–9. DOI: 10.1038/ng1985
21. Dansithong W., Paul S., Figueroa K.P. et al. Ataxin-2 regulates RGS8 translation in a new BAC-SCA2 transgenic mouse model. PLoS Genet 2015;11(4):e1005182. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005182
22. Saitoh O., Masuho I., Itoh M. et al. Distribution of regulator of G protein signaling 8 (RGS8) protein in the cerebellum. Cerebellum 2003;2(2):154–60. DOI: 10.1080/14734220309409
23. Liu J., Tang T.S., Tu H. et al. Deranged calcium signaling and neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 2. J Neurosci 2009;29(29):9148–62. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0660-09.2009
24. Zhao Y., Tan E.K., Law H.Y. et al. Prevalence and ethnic differences of autosomal-dominant cerebellar ataxia in Singapore. Clin Genet 2002;62(6):478–81. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2002.620610.x
25. Pulst S.M., Santos N., Wang D. et al. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset. Brain 2005;128(10):2297–303. DOI: 10.1093/brain/awh590
26. Killoran A., Biglan K.M., Jankovic J. et al. Characterization of the Huntington intermediate CAG repeat expansion phenotype in PHAROS. Neurology 2013;80(22):2022–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318294b290
27. Steffan J.S., Kazantsev A., Spasic-Boskovic O. et al. The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97(12):6763–8. DOI: 10.1073/pnas.100110097
28. Yu Z.X., Li S.H., Evans J. et al. Huntingtin inclusions do not deplete polyglutamine-containing transcription factors in HD mice. Hum Mol Genet 2002;11(8):905–14. DOI: 10.1093/hmg/11.8.905
29. Shimohata T., Nakajima T., Yamada M. et al. Expanded polyglutamine stretches interact with TAFII130, interfering with CREB-dependent transcription. Nat Genet 2000;26(1):29–36. DOI: 10.1038/79111
30. Dunah A.W., Jeong H., Griffin A. et al. Sp1 and TAFII130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease. Science 2002;296(5576):2238–43. DOI: 10.1126/science.1072613
31. Nucifora F.C. Jr, Ellerby L.M., Wellington C.L. et al. Polyglutamine-expanded huntingtin activates the JNK3 pathway and causes striatal degeneration in mice. J Biol Chem 2003;278(14):13047–55. DOI: 10.1074/jbc.M210307200
32. Li S.H., Cheng A.L., Zhou H. et al. Interaction of Huntington disease protein with transcriptional activator Sp1. Mol Cell Biol 2002;22(5):1277–87. DOI: 10.1128/MCB.22.5.1277-1287.2002
33. Gunawardena S., Her L.S., Brusch R.G. et al. Disruption of axonal transport by loss of huntingtin or expression of pathogenic polyQ proteins in *Drosophila*. Neuron 2003;40(1):25–40. DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00594-8
34. Li S.H., Li X.J. Huntingtin and its role in neuronal degeneration. Neuroscientist 2004;10(5):467–75. DOI: 10.1177/1073858404263520
35. Gutekunst C.A., Li S.H., Yi H. et al. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. J Neurosci 1999;19(7):2522–34. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02522.1999

36. Morfini G., Pigino G., Brady S.T. Polyglutamine expansion diseases: failing to deliver. *Trends Mol Med* 2005;11(2):64–70. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.12.002
37. Morfini G.A., You Y.M., Pollema S.L. et al. Pathogenic huntingtin inhibits fast axonal transport by activating JNK3 and phosphorylating kinesin. *Nat Neurosci* 2009;12(7):864–71. DOI: 10.1038/nn.2346
38. Crespo-Barreto J., Fryer J.D., Shaw C.A. et al. Partial loss of Ataxin-1 function contributes to transcriptional dysregulation in spinocerebellar ataxia type 1 pathogenesis. *PLoS Genet* 2010;6(7):e1001021. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001021
39. Bennett E.J., Shaler T.A., Woodman B. et al. Global changes to the ubiquitin system in Huntington's disease. *Nature* 2007;448(7154):704–8. DOI: 10.1038/nature06022
40. Venkatraman P., Wetzel R., Tanaka M. et al. Eukaryotic proteasomes cannot digest polyglutamine sequences and release them during degradation of polyglutamine-containing proteins. *Mol Cell* 2004;14(1):95–104. DOI: 10.1016/S1097-2765(04)00151-0
41. Matsuyama Z., Yanagisawa N., Yamada M. et al. Polyglutamine repeats of spinocerebellar ataxia 6 impair the cell-death-preventing effect of CaV2.1 Ca<sup>2+</sup> channel – loss-of-function cellular model of SCA6. *Neurobiol Dis* 2004;17(1):198–204. DOI: 10.1016/j.nbd.2004.07.001
42. Kumaran D., Balagopal V., Thomas M. et al. Genetic characterization of spinocerebellar ataxia 1 in a South Indian cohort. *BMC Med Genet* 2014;15:114. DOI: 10.1186/s12881-014-0114-4
43. Nardacchione A., Orsi L., Brusco A. et al. Definition of the smallest pathological CAG expansion in SCA7. *Clin Genet* 1999;56(3):232–4. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560310.x
44. Van de Warrenburg B.P., Frenken C.W., Aulsems M.G. et al. Striking anticipation in spinocerebellar ataxia type 7: the infantile phenotype. *J Neurol* 2001;248(10):911–4. DOI: 10.1007/s004150170065
45. Michalik A., Martin J.J., Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004;12(1):2–15. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201089
46. Choudhry S., Mukerji M., Srivastava A.K. et al. CAG repeat instability at SCA2 locus: anchoring CAA interruptions and linked single nucleotide polymorphisms. *Hum Mol Genet* 2001;10(23):2437–46. DOI: 10.1093/hmg/10.23.2437
47. Chong S.S., McCall A.E., Cota J. et al. Gametic and somatic tissue-specific heterogeneity of the expanded SCA1 CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1995;10(3):344–50. DOI: 10.1038/ng0795-344
48. Chung M.Y., Ranum L.P., Duvick L.A. et al. Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;5(3):254–8. DOI: 10.1038/ng1193-254
49. Soczak K., Krzyzosiak W.J. Imperfect CAG repeats are common in human genes: implications for polyglutamine diseases. *Nucleic Acids Res* 2005;33(13):4425–32. DOI: 10.1093/nar/gki733
50. Mor-Shaked H., Eiges R. Reevaluation of FMR1 hypermethylation timing in fragile X syndrome. *Front Mol Neurosci* 2018;11:31. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00031
51. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 591 с.  
Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2002. 591 p. (In Russ.).
52. Doyu M., Sobue G., Mukai E. et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol* 1992;32(6):707–10. DOI: 10.1002/ana.410320603
53. Kawaguchi Y., Okamoto T., Taniwaki M. et al. CAG expansions in a novel gene for Machado–Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8(3):221–8. DOI: 10.1038/ng1194-221
54. Gardiner S.L., Boogaard M.W., Trompet S. et al. Prevalence of carriers of intermediate and pathological polyglutamine disease-associated alleles among large population-based cohorts. *JAMA Neurol* 2019;76:650–6.
55. Perez B.A., Shorrock H.K., Banez-Coronel M. et al. CCG • CGG interruptions in high-penetrance SCA8 families increase RAN translation and protein toxicity. *EMBO Mol Med* 2021;13(11):e14095. DOI: 10.15252/emmm.20211409
56. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Абрамова А.А. и др. Клинико-генетический анализ наследственных атаксий: новые формы заболеваний в российских семьях. *Неврологический журнал* 2022;27(4):14–21. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12443  
Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N., Abramova A.A. et al. Clinical and genetic analysis of hereditary ataxias: new disease forms in Russian families. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2022;27(4):14–21. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12443
57. Федоров А.И., Сухомясова А.Л., Голикова П.И. и др. Распространенность спиноцереbellарной атаксии 1 типа в Якутии: современное состояние. *Медицинская генетика* 2020;19(7):29–30.  
Fedorov A.I., Sukhomyasova A.L., Golikova P.I. et al. Prevalence of spinocerebellar ataxia type 1 in Yakutia: current state. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2020;19(7):29–30. (In Russ.).
58. Гольдфарб Л.Г., Платонов Ф.А. Генетическая идентификация, клинические особенности и распространение спиноцереbellарной атаксии первого типа в Республике Саха (Якутия). *Сибирские исследования* 2019;2(2):12–25. DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r  
Goldfarb L.G., Platonov F.A. Genetic identification, clinical features and distribution of spinocerebellar ataxia type 1 in the Republic of Sakha (Yakutia). *Sibirskiy issledovaniya = Siberian Studies* 2019;2(2):12–25. (In Russ.). DOI: 10.33384/26587270.2019.02.002r
59. И Д.В. Аутосомно-доминантные спиноцереbellарные атаксии в Хабаровском крае: популяционный, клинико-генеалогический, молекулярно-генетический анализ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.  
I D.V. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias in Khabarovsk Krai: population, clinical-genealogical and molecular-genetic analysis. Ph. D. dissertation summary. Moscow, 2017. (In Russ.).
60. Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Чхартисвили И.А. и др. Спиноцереbellарная атаксия 8-го типа у российских больных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(8):106–11.  
Nuzhnyi E.P., Abramysheva N.Yu., Chkhartishvili I.A. et al. Spinocerebellar ataxia type 8 in Russian patients. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2022;122(8):106–11. (In Russ.).
61. Koob M.D., Moseley M.L., Schut L.J. et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999;21(4):379–84. DOI: 10.1038/7710
62. Perlman S.L. Evaluation and Management of Ataxic Disorders: An Overview for Physicians. National Ataxia Foundation, 2016. Available at: <https://www.ataxia.org/wp-content/uploads/2022/05/Evaluation-and-Management-2016-edition.pdf>.
63. Dos Santos Pinheiro J., Sena L.S., Donis K.C. et al. Diagnostic delay of hereditary ataxias in Brazil: the case of Machado–Joseph disease. *Cerebellum* 2023;22(3):348–54. DOI: 10.1007/s12311-022-01404-5
64. Chena Y.-S., Hua T.-M., Wang Y.-Y., Wu C.-L. A case of Huntington's disease presenting with psychotic symptoms and rapid cognitive decline in the early stage. *Eur J Psychiatry* 2022;36(1):65, 66. DOI: 10.1016/j.ejpsy.2021.06.001
65. Морозов И.И., Емельянов Ю.В. Клинический случай болезни Гентингтона в психиатрической практике. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* 2017;3:62–5

- Morozov I.I., Emelyanov Yu.V. A clinical case of Huntington's disease in psychiatric practice. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii* = Health Care of Ugra: Experience and Innovations 2017;3:62–5. (In Russ.).
66. Lee W.Y., Jin D.K., Oh M.R. et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol* 2003;60(6):858–63. DOI: 10.1001/archneur.60.6.858
67. Roda R.H., Schindler A.B., Blackstone C. SCA8 should not be tested in isolation for ataxia. *Neurol Genet* 2017;3(3):e150. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000150
68. Sulek A., Hoffman-Zacharska D., Zdzienicka E., Zaremba J. SCA8 repeat expansion coexists with SCA1 – not only with SCA6. *Am J Hum Genet* 2003;73(4):972–4. DOI: 10.1086/378524
69. Izumi Y., Maruyama H., Oda M. et al. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am J Hum Genet* 2003;72(3):704–9. DOI: 10.1086/367775
70. Juvonen V., Hietala M., Päiväranta M. et al. Clinical and genetic findings in Finnish ataxia patients with the spinocerebellar ataxia 8 repeat expansion. *Ann Neurol* 2000;48(3):354–61.
71. Мингазова Э.З. Клинико-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое изучение прогрессирующих спиноцереbellарных атаксий в Республике Башкортостан. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 115 с.  
Mingazova E.Z. Clinical-epidemiological and molecular-genetic study of progressive spinocerebellar ataxias in the Republic of Bashkortostan. Ph. D. dissertation summary. Moscow, 2009. 115 p. (In Russ.).
72. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 2010;9(9):885–94. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70183-6
73. Bettencourt C., Santos C., Kay T. et al. Analysis of segregation patterns in Machado–Joseph disease pedigrees. *J Hum Genet* 2008;53(10):920–3. DOI: 10.1007/s10038-008-0330-y
74. Schöls L., Bauer P., Schmidt T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3(5):291–304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
75. Hekman K.E., Gomez C.M. The autosomal dominant spinocerebellar ataxias: emerging mechanistic themes suggest pervasive Purkinje cell vulnerability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(5):554–61. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308421
76. Nethisinghe S., Pigazzini M.L., Pemble S. et al. PolyQ tract toxicity in SCA1 is length dependent in the absence of CAG repeat interruption. *Front Cell Neurosci* 2018;12:200. DOI: 10.3389/fncel.2018.00200
77. Giunti P., Sabbadini G., Sweeney M.G. et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 1998;121(Pt 3):459–67. DOI: 10.1093/brain/121.3.459
78. Stevanin G., Cassa E., Cancel G. et al. Characterisation of the unstable expanded CAG repeat in the *MJD1* gene in four Brazilian families of Portuguese descent with Machado–Joseph disease. *J Med Genet* 1995;32(10):827–30. DOI: 10.1136/jmg.32.10.827
79. González-Zaldívar Y., Vázquez-Mojena Y., Laffita-Mesa J.M. et al. Epidemiological, clinical, and molecular characterization of Cuban families with spinocerebellar ataxia type 3/Machado–Joseph disease. *Cerebellum Ataxias* 2015;2:1. DOI: 10.1186/s40673-015-0020-4
80. Ranum L.P., Chung M.Y., Banfi S. et al. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type I: evidence for familial effects on the age at onset. *Am J Hum Genet* 1994;55(2):244–52.

#### Вклад авторов

Е.В. Вута: обзор публикаций по теме, сбор и анализ материалов, написание текста статьи;  
В.Д. Назаров: разработка научной гипотезы, разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи;  
Д.В. Сидоренко, А.В. Мазинг: редактирование текста статьи;  
Д.Ю. Банина: сбор материала;  
С.В. Лапин: разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

E.V. Vuta: literature review, collection and analysis of materials, article writing;  
V.D. Nazarov: development of the scientific hypothesis, study design, article editing;  
D.V. Sidorenko, A.V. Mazing: article editing;  
D.Yu. Banina: material collection;  
S.V. Lapin: study design, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Вута / E.V. Vuta: <https://orcid.org/0009-0003-7386-7270>  
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>  
Д.В. Сидоренко / D.V. Sidorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>  
Д.Ю. Банина / D.Yu. Banina: <https://orcid.org/0009-0001-1705-7674>  
С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>  
А.В. Мазинг / A.V. Mazing: <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

**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 conducted without external funding.

Статья поступила: 06.10.2025. Принята к публикации: 10.11.2025. Опубликовано онлайн: 24.12.2025.

Article submitted: 06.10.2025. Accepted for publication: 10.11.2025. Published online: 24.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-22-37>

# Риск падения, ассоциированный с двигательной функцией у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями

О.А. Кириченко, А.Е. Слотина, Е.П. Нужный, Е.С. Иконникова, Н.А. Супонева

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

**Контакты:** Анастасия Евгеньевна Слотина [slotina@neurology.ru](mailto:slotina@neurology.ru)

**Введение.** Ведущим проявлением наследственных мозжечковых атаксий является прогрессирующее нарушение координации движений и равновесия, приводящее к снижению качества жизни и увеличению риска падений. Для оценки нарушений равновесия применяются общие клинические и специализированные шкалы, позволяющие детализировать имеющиеся симптомы.

**Цель исследования** – изучение клинических и стабилметрических характеристик равновесия и факторов риска падений у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 38 пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями и 22 сопоставимых по возрасту здоровых добровольца контрольной группы. Для оценки нарушений равновесия, мобильности, риска падений применялись общие клинические (тест «Встань и иди» (Timed Up and Go test, TUG), шкала баланса Берг (ШББ), 10-метровый тест ходьбы) и специализированные (шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA), международная объединенная шкала оценки атаксии (International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)) шкалы. Стабилметрические показатели регистрировались с помощью платформы ST-150. На основании клинических шкал проводилась стратификация пациентов по риску падений.

**Результаты.** При стратификации риска падения у пациентов использование общих клинических шкал привело к разной классификации по уровням риска: по тесту TUG большинство (65 %) пациентов имели низкий риск, по ШББ 76 % относились к группе высокого риска. Анализ походки подтвердил снижение скорости комфортной и быстрой ходьбы с увеличением риска падения, более выраженное при стратификации по тесту TUG, что отражает динамические нарушения равновесия. При применении специфических шкал (SARA и ICARS) установлено, что с увеличением риска падения нарастают симптомы атаксии, особенно при разделении по тесту TUG, который лучше отражает клинические особенности пациентов, связанные с риском падения. Стабилметрический анализ выявил значимые изменения параметров статического и статико-динамического равновесия даже у пациентов без риска падения по тесту TUG, а также показал, что ШББ наиболее чувствительна к данным нарушениям.

**Выводы.** Совместное применение ШББ и теста TUG позволяет полноценно оценить нарушения равновесия и индивидуализировать программы реабилитации и профилактики падений в данной группе пациентов.

**Ключевые слова:** наследственная мозжечковая атаксия, риск падения, стабилметрия, постурография, нарушение равновесия

**Для цитирования:** Кириченко О.А., Слотина А.Е., Нужный Е.П. и др. Риск падения, ассоциированный с двигательной функцией у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3): 22–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-22-37>

## Fall risk associated with motor function in patients with hereditary cerebellar ataxias

O.A. Kirichenko, A.E. Slotina, E.P. Nuzhnyy, E.S. Ikonnikova, N.A. Suponeva

Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

**Contacts:** Anastasiya Evgenyevna Slotina [slotina@neurology.ru](mailto:slotina@neurology.ru)

**Background.** The main clinical manifestation of hereditary cerebellar ataxias is a progressive loss of motor coordination and balance, leading to a reduced quality of life increased risk of falls. Balance impairments in patients are assessed using both general clinical and specialized scales, which allow for a detailed characterization of symptoms.

**Aim.** To investigate the clinical and stabilometric parameters of balance and risk factors for falls in patients with hereditary cerebellar ataxias.

**Materials and methods.** The study included 38 patients with hereditary cerebellar ataxias and 22 healthy volunteers in the control group. To assess balance impairments, mobility, and fall risk, general clinical scales (the Timed Up and Go (TUG) test, the Berg Balance Scale (BBS), the 10-meter walk test) and specific scales (the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA), the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)) were used. Stabilometric parameters were recorded using the ST-150 platform. Based on the clinical scales, patients were stratified according to their risk of falls.

**Results.** When stratifying patients by fall risk, the use of general clinical scales led to different risk level classifications: according to the TUG test, the majority of patients (65 %) had a low risk, while according to the BBS, 76 % were classified as high-risk. Gait analysis confirmed a decrease in comfortable and fast walking speed with an increase in fall risk, which was more pronounced when stratified by the TUG test, reflecting dynamic balance impairments. The use of specific scales (SARA and ICARS) established that ataxia symptoms worsen with an increase in fall risk, especially when grouped by the TUG test, which better reflects the clinical features of patients associated with fall risk. Stabilometric analysis revealed significant changes in static and static-dynamic balance parameters even in patients with no fall risk according to the TUG test, and also showed that the BBS is the most sensitive to these impairments.

**Conclusion.** The combined use of the BBS and the TUG test allows for a comprehensive assessment of balance disorders and enables the personalization of rehabilitation and fall prevention programs for this patient group.

**Keywords:** hereditary cerebellar ataxia, fall risk, stabilometry, posturography, balance disorder

**For citation:** Kirichenko O.A., Slotina A.E., Nuzhnyy E.P. et al. Fall risk associated with motor function in patients with hereditary cerebellar ataxias. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(3):22–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-22-37>

## Введение

Ведущим клиническим синдромом в спектре наследственных мозжечковых атаксий является постепенная утрата координации движений и равновесия. Согласно данным литературы, заболевание может дебютировать как в детском, так и в пожилом возрасте, охватывая практически все возрастные группы [1]. С учетом неуклонного прогрессирования симптомов у пациентов значительно нарушаются функциональная активность, трудоспособность, снижается качество жизни и ее продолжительность [2, 3]. В большинстве случаев наиболее частой и первой жалобой у пациентов со спиноцереbellарной атаксией и другими наследственными атаксиями является неустойчивость при ходьбе [1]. Причиной считается поражение мозжечка, что проявляется характерной походкой на «широкой базе», а также неустойчивостью при выполнении повседневных действий.

Для объективизации выраженности атаксии в клинической неврологической и реабилитационной практике применяется ряд клинических шкал, которые можно условно разделить на 2 группы: общие шкалы оценки равновесия и специфические шкалы (предназначенные для специализированной оценки пациентов с атаксией). К общим клиническим шкалам оценки равновесия и баланса относятся шкала баланса Берг (ШББ) [4–7], Mini-BESTest [8], тест «Встань и иди» (Timed Up and Go test, TUG) [4, 9]. Наиболее часто в исследованиях применяется ШББ — универсальная шкала, позволяющая оценивать статическое и динамическое равновесие, а также прогнозировать риск падения [10]. Кроме того, ШББ демонстрирует высокую чувствительность к нарушениям функции равно-

весия именно у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями [11]. Однако, несмотря на хорошую чувствительность общих шкал в оценке нарушений равновесия и баланса, они не учитывают специфические особенности проявлений наследственных атаксий, такие как координаторные, глазодвигательные нарушения, тремор, нарушения речи. Были разработаны специализированные для данной патологии инструменты: шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) [12] и международная объединенная шкала оценки атаксии (International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS) [13]. Они позволяют детально оценить выраженность симптомов и степень тяжести проявления мозжечковой атаксии, однако, как и большинство методов клинической оценки, остаются субъективными. В связи с этим возрастает значимость инструментальных методов, обеспечивающих объективную оценку нарушений равновесия, что необходимо для своевременной диагностики и подбора программ реабилитации пациентов с наследственными атаксиями.

Среди инструментальных методов диагностики координаторных нарушений одним из самых распространенных является компьютерная стабилометрия — метод объективной биомеханической оценки поддержания равновесия. Компьютерная стабилометрия позволяет регистрировать проекцию общего центра масс человека на плоскость опоры, а также его колебаний в положении стоя и при выполнении различных диагностических тестов [14]. Таким образом, компьютерная стабилометрия позволяет изучить основные стратегии поддержания равновесия в вертикальной позе (основная стойка) и статическое равновесие

в различных условиях. Метод компьютерной стабилометрии доказал свою эффективность в качестве способа оценки функции равновесия у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями [15, 16]. Несмотря на то что у пациентов с наследственными атаксиями данная методика используется реже ввиду невысокой распространенности заболеваний, ряд исследований подтверждают ее объективность и эффективность для оценки степени тяжести нарушений функции равновесия, риска падений, а также для анализа влияния различных методов лечения и реабилитации [15, 17]. Полноценное изучение стратегий поддержания равновесия у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями при помощи клинических и инструментальных методик позволит разработать персонализированные программы профилактики падений, связанных с нарушением функции равновесия.

Следует отметить, что оценка риска падений — важнейшая медицинская и социально значимая задача. Нарушения равновесия, возникающие при наследственных атаксиях, являются ключевыми факторами риска падения в данной группе пациентов [18]. Как показывают исследования, от 73 до 84 % пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями переносят минимум 1 падение в течение года [19], при этом у них наблюдается высокий уровень травм опорно-двигательного аппарата [20]. В свою очередь, своевременная диагностика и стратификация риска падения дают возможность подобрать меры профилактики и реабилитации, что позволяет значительно снизить риск [18]. Одним из полезных для реабилитационной практики выводов стабилометрии является определение стратегии поддержания равновесия, понимание механизмов которой определяет направление персонализированных подходов к профилактике и реабилитации.

**Цель исследования** — изучить клинические и стабилометрические характеристики функции равновесия у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями, а также определить риск падения, ассоциированный с нарушением двигательной функции.

### Материалы и методы

В настоящее исследование было включено 38 пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями (12 мужчин и 26 женщин); контрольная группа оценки стабилометрических показателей включала 22 здоровых добровольца (5 мужчин и 17 женщин). Медиана возраста пациентов составила 45,5 [37; 59] года, медиана возраста здоровых добровольцев — 34 [29; 43] года, группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,06$ ).

Диагноз наследственной атаксии устанавливался на основании семейного анамнеза, клинической картины, результатов нейровизуализации (атрофия разных отделов мозжечка и других структур головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии), а также ДНК-диагностики наиболее распространенных

аутосомно-доминантных и рецессивных форм наследственных атаксий. У 18 (47,4 %) пациентов было выявлено носительство вариантов в каузальных генах: *RFC1* ( $n = 7$ ), *ATXN1* ( $n = 5$ ), *ATXN2* ( $n = 1$ ), *ATXN3* ( $n = 3$ ), *FXN* ( $n = 1$ ), *SETX* ( $n = 1$ ), у остальных больных верификация диагноза проводилась на основании клинико-инструментальных критериев.

Критериями включения в исследование были полученное разрешение на обработку персональных данных и подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз наследственной мозжечковой атаксии.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 18 лет, отсутствие двигательных нарушений, лежащие пациенты, установленные другие причины атаксии (приобретенные атаксии, мультисистемная атрофия и др.).

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе, выраженные психические расстройства, когнитивные нарушения и наличие тяжелой соматической патологии.

Работа выполнялась на базе Российского центра неврологии и нейронаук. Все пациенты и здоровые добровольцы были ознакомлены с исследованием и подписали информированное согласие на участие.

С целью клинической диагностики, определения степени выраженности нарушений функции равновесия и диагностики риска падений использовались данные неврологического осмотра, а также 2 группы клинических шкал:

- общие шкалы:

- 1) тест TUG. Первоначально данный тест был разработан для диагностики риска падений и оценки безопасности самостоятельного передвижения пожилых людей на улице [21]. В последующем было подтверждено его значение для оценки мобильности и эффективности реабилитации у пациентов с болезнью Паркинсона [22, 23], рассеянным склерозом [24], инсультом [25] и другими заболеваниями нервной системы, в том числе наследственными мозжечковыми атаксиями [26]. Методика проведения заключается в том, что пациент в удобном для него темпе встает со стула, проходит с комфортной скоростью 3 м, разворачивается, возвращается обратно и садится на стул. Время выполнения фиксируется специалистом. В ряде российских и зарубежных публикаций, в том числе в клинических рекомендациях по оценке риска падения, за порог разделения пациентов на группы с высоким и низким риском падения принято значение 13,5–14,0 с [27, 28]. Однако это было основано на исследовании с выборкой 30 пациентов (15 — с риском падения и 15 — без риска падения), целью которого было изучение влияния дополни-

тельных когнитивных и моторных парадигм на выполнение теста TUG [29]. Наиболее обоснованной представляется методика разделения пациентов на группы, предложенная при разработке шкалы и апробированная на выборке из 70 лиц, включая пациентов с различными заболеваниями, в том числе неврологическими [21]. В предложенной методике проводится разделение на 4 подгруппы в зависимости от времени выполнения теста, связанного с функциональными возможностями пациента по самостоятельному передвижению и поддержанию равновесия. В нашем исследовании группы были расширены крайней степенью нарушений, при которой невозможно полное выполнение теста и соответствующей абсолютному нарушению функции по Международной классификации функционирования (МКФ) (табл. 1). На основании этих критериев и результатов оценки нарушений функций по МКФ была выполнена стратификация риска падения в исследуемой группе больных (нет риска, риск низкий, высокий, очень высокий) (см. табл. 1). Таким образом, выполнена оценка тяжести нарушений функции равновесия, мобильности и походки, установлен функциональный диагноз в соответствии с МКФ и выполнена стратификация по группам риска падений;

2) ШББ. Данная шкала представляет собой наиболее валидный инструмент для оценки статического и динамического равновесия, широко применяемый у пациентов с неврологическими нарушениями [10, 30, 31]. Несмотря на отсутствие общепринятой градации риска падения по данной шкале, в литературе часто применяется пороговое значение 45 баллов, разделяющее пациентов на группы с низким и высоким риском [10, 32]. Однако такой подход не всегда отражает фактическое состояние и, скорее, может выполнять функцию скрининга с разделением на 2 группы: без риска падений и с риском падений. В оригинальном исследовании К. Berg и соавт. [33] была предложена более дифференцированная система распределения пациентов на группы по уровню независимости при передвижении и статусу функции равновесия (табл. 2). Аналогичным с тестом TUG способом, на основании МКФ, были проведены разделение нарушений равновесия и установление риска падения по ШББ с дополнительным включением 2 крайних точек: 56 баллов (максимальный балл, который соответствует нормальному поддержанию равновесия) и 0 баллов (минимальный балл — полная зависимость от посторонней помощи, лежащий пациент без способности к перемещению). Выполнена оценка согласно кодам

МКФ, а также стратификация пациентов по риску падений ШББ (отсутствие риска, низкий, высокий, очень высокий) (см. табл. 2);

3) 10-метровый тест ходьбы. Данный тест применяется для оценки скорости ходьбы, ее равномерности (количество шагов за 10 м). В настоящем исследовании была использована классическая версия методики: пациент проходит 14 м в обуви, сначала в комфортном, затем в максимальном темпе. При этом из анализа исключаются первые и последние 2 м, относящиеся к фазам инициации и торможения ходьбы [34]. Согласно данным метаанализа, именно перечисленные выше общие шкалы и тесты (TUG, ШББ и 10-метровый тест ходьбы) продемонстрировали наибольшую чувствительность и специфичность при диагностике риска падений [35], что обусловило их применение в нашей работе;

- специфические шкалы, которые были использованы для детальной специфической оценки атаксии в исследуемой группе и анализа вклада нарушений в сформированные риски падений:

1) SARA. Шкала была разработана для оценки мозжечковой атаксии [12], но в дальнейшем нашла применение и при других заболеваниях с нарушениями координации и ходьбы, таких как инсульт, лизосомные болезни накопления и т. д. [36–38]. Она включает 8 пунктов: 1 — походка (максимальный балл — 8); 2 — положение стоя (максимальный балл — 6); 3 — положение сидя (максимальный балл — 4); 4 — нарушение речи (максимальный балл — 6); 5 — пальце-пальцевая проба (максимальный балл — 4); 6 — пальце-носовая проба (максимальный балл — 4); 7 — проба на дисдиадохокinez (максимальный балл — 4); 8 — пяточно-коленная проба (максимальный балл — 4). Суммарная оценка варьирует от 0 (отсутствие атаксии) до 40 баллов (максимальная выраженность атаксии). Из 40 возможных баллов 18 отражают нарушение функции равновесия и пострурального контроля. Остальные разделы также оценивают функции, оказывающие влияние на риск падения пациентов;

2) ICARS. Одна из первых шкал, разработанных для специфической количественной оценки атаксии [39]. Она более детализирована в сравнении со шкалой SARA и позволяет оценить выраженность клинических симптомов атаксии по 100-балльной шкале. В ICARS выделяют 4 раздела: 1 — нарушение равновесия и ходьбы (7 пунктов, максимальный балл — 34); 2 — оценка движений (7 пунктов, максимальный балл — 52); 3 — нарушения речи (2 пункта, максимальный балл — 8); 4 — глазодвигательные нарушения (3 пункта, максимальный балл — 6).

Для получения объективных данных стабилметрического профиля пациента со спиноцереbellарной

атаксией использовалась платформа ST-150, предназначенная для исследования вертикальной позы и поддержания равновесия по опорной реакции [40]. Выявленные изменения были также сопоставлены с разными рисками падений и функциональными нарушениями для определения чувствительности общих клинических шкал, использованных для стратификации.

При стабилотрии были применены следующие пробы:

- 1) проба Ромберга (с «американской» установкой стоп — параллельно друг другу на расстоянии клинической базы) — тест, позволяющий оценить роль зрительной афферентации при поддержании устойчивости в вертикальной позе [41]. Пациент становился на платформу с параллельно установленными стопами, взгляд фиксировался прямо перед собой, руки располагались вдоль туловища. Тест включал 2 последовательные фазы: 1 — глаза открыты (30 с); 2 — глаза закрыты (30 с). Анализ стабилотрических параметров проводится отдельно для 2 фаз относительно друг друга;
- 2) статическая проба. Является второй частью комбинированной пробы по исследованию функции равновесия [42]. Использовалась для оценки способности удерживать равновесие в заданных условиях. Пациент размещался на платформе аналогично предыдущему тесту. На экране визуализировался голубой круг, обозначающий границы допустимой области перемещений центра давления (ЦД), который отображался в виде желтой метки. Задачей пациента было удерживать ЦД внутри; при полном выходе метки за пределы круг окрашивался в красный цвет, что служило индикатором нарушения равновесия;
- 3) динамическая проба. Предназначена для анализа способности переносить ЦД по заданной траектории [40]. В ходе выполнения задания на экране вокруг центральной красной мишени в случайном порядке появлялись синие мишени меньшего диаметра. Пациент, управляя положением ЦД, должен был переместить метку из центра на появившуюся периферическую синюю мишень, дождаться ее исчезновения и вернуться в исходное положение.

По результатам каждой пробы анализировался стабилотрический сигнал и вычислялись ключевые стабилотрические показатели и коэффициенты. Для дальнейшего исследования были выбраны следующие параметры:

1. Длина статокинезиограммы (L, мм). Определяет длину пути центра давления во время стабилотрического исследования.
2. Средняя скорость перемещения ЦД (V, мм/с) — среднеамплитудное значение перемещения ЦД за время исследования.
3. Площадь статокинезиограммы (S, мм<sup>2</sup>) — площадь, занимаемая стабилотрическим сигналом, отражающая рабочую площадь опоры.

4. Среднее положение ЦД по оси X (X, мм) — усредненная координата ЦД по горизонтальной оси X.
5. Среднее положение ЦД по оси Y (Y, мм) — усредненная координата ЦД по вертикальной оси Y.
6. Дисперсия ЦД по оси X (Dx, мм<sup>2</sup>) — степень разброса (рассеивания) ЦД относительно оси X. Является показателем, аналогичным площади, но только для горизонтального движения.
7. Дисперсия ЦД по оси Y (Dy, мм<sup>2</sup>) — степень разброса (рассеивания) ЦД относительно оси Y. Является показателем, аналогичным площади, но только для вертикального движения.
8. Показатель затраченной работы (A, Дж) — объем механической работы, необходимой для поддержания вертикальной позы.
9. Мощность статокинезиограммы (P, мВт) — характеристика мощности спектра статокинезиограммы.

Дополнительно рассчитывались специфические показатели, включая коэффициент Ромберга и балльные оценки выполнения заданий в статической и динамической пробах. В дальнейшем анализ данных проводился по группам риска падения, выделенным на основе клинических шкал (ШББ и TUG), с целью определения чувствительности данных шкал к различным двигательным нарушениям, которые вносят вклад в структуру риска падения пациентов с наследственными атаксиями.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Для сравнения независимых выборок применялся критерий Манна-Уитни, для оценки взаимосвязи между показателями — коэффициент корреляции Спирмена. Обработка данных осуществлялась на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica v.13.0 (Statsoft, США). Результаты представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Стратификация риска падения у пациентов с наследственными атаксиями с помощью общих клинических шкал и тестов.** Первоначальная оценка риска падения проводилась с использованием теста TUG. Согласно полученным данным, большинство пациентов исследуемой группы (65 %) относились к группе низкого риска, в то время как к группе высокого и очень высокого риска было отнесено лишь 20 % пациентов (см. табл. 1).

При использовании ШББ результаты оказались противоположными: 76 % пациентов были классифицированы как группа высокого риска, 18 % — как группа низкого риска (см. табл. 2).

Таким образом, используемые шкалы показали кардинально различающиеся результаты стратифика-

**Таблица 1.** Разделение пациентов по тесту «Встань и иди» на группы риска  
**Table 1.** Stratification of patients by fall risk according to the Time Up and Go test

| Показатель<br>Parameter                                                                                                                              | Группа 1<br>Group 1                                                                        | Группа 2<br>Group 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Группа 3<br>Group 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Группа 4<br>Group 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Группа 5<br>Group 5                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Число пациен-<br>тов, <i>n</i> (%)<br>Number<br>of patients, <i>n</i> (%)                                                                            | 6 (15)                                                                                     | 25 (65)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 5 (13)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 (7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Время выпол-<br>нения теста, с<br>Test performance<br>time, s                                                                                        | <10                                                                                        | 10–19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 20–29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ≥30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Невозможно<br>выполнить тест<br>Unable to perform<br>the test                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Характеристика<br>группы и функ-<br>ции равновесия<br>Group<br>characteristics and<br>balance function                                               | Полная<br>функцио-<br>нальная не-<br>зависимость<br>Complete<br>functional<br>independence | Не требуется помощь<br>при вставании со сту-<br>ла; не требуется по-<br>мощь при посещении<br>туалета; умеренная<br>помощь при приеме<br>душа; не требуется<br>поддержка при ходь-<br>бе, редко использо-<br>вание трости; способен<br>проходить без по-<br>мощи дистанцию<br>45 м; способен само-<br>стоятельно подни-<br>маться по лестнице;<br>способен безопасно<br>выходить на улицу<br>самостоятельно<br>No assistance required<br>to rise from a chair; no<br>assistance required for<br>toilet use; moderate<br>assistance required for<br>showering; no support<br>required for walking; rare<br>use of a cane; able to walk<br>unaided for a distance<br>of 45 meters; able to climb<br>stairs independently; able<br>to go outside safely and<br>independently | Может потребоваться<br>незначительная по-<br>мощь при перемещении<br>со стула; редко требуется<br>помощь при посеще-<br>нии туалета и умерен-<br>ная при приеме душа;<br>использование трости<br>при ходьбе, редко ходьба<br>под присмотром (с ас-<br>систентом); нуждается<br>в незначительной по-<br>мощи при прохождении<br>дистанции 45 м; тре-<br>буется умеренная помощь<br>при подъеме по лестнице;<br>чаще требуется подде-<br>рка и помощь при выходе<br>на улицу, может выходить<br>самостоятельно, но небез-<br>опасно<br>May require minimal assistance<br>to transfer from a chair; rarely<br>requires assistance for toilet<br>use and moderate assistance<br>for showering; uses a cane<br>for walking; rarely requires<br>supervised walking (with an<br>assistant); requires minimal<br>assistance to walk a distance<br>of 45 meters; requires moderate<br>assistance to climb stairs; more<br>frequently requires support and<br>assistance to go outside; can go<br>out independently but not safely | Часто требуется по-<br>мощь при перемещении<br>со стула, редко не может<br>встать; умеренная по-<br>мощь при посещении<br>туалета; часто требуется<br>помощь при приеме<br>душа; всегда использо-<br>вание опоры при ходьбе<br>(трость, ходунки, со-<br>провождение ассистен-<br>том); часто не может<br>пройти дистанцию<br>45 м, требуется помощь<br>при прохождении дис-<br>танции; часто нуждается<br>в помощи при подъеме<br>по лестнице, иногда<br>не может поднимать-<br>ся; всегда требуется<br>поддержка и сопро-<br>вождение при выходе<br>на улицу<br>Frequently requires assistance<br>to transfer from a chair; rarely<br>unable to stand up; moderate<br>assistance required for toilet<br>use; frequently requires<br>assistance for showering;<br>always uses a walking aid<br>(cane, walker) or requires<br>assisted walking (with<br>an assistant); frequently<br>unable to walk a distance<br>of 45 meters; requires<br>assistance to walk this<br>distance; frequently requires<br>assistance to climb stairs;<br>sometimes unable to climb<br>stairs; always requires support<br>and assistance to go outside | Невозможно<br>выполнить тест<br>Unable to perform<br>the test<br><br>Может нахо-<br>диться ис-<br>ключительно<br>в положении<br>сидя или лежа,<br>не может<br>встать и прой-<br>ти даже с под-<br>держкой<br>Can only be<br>in a sitting or lying<br>position; Cannot<br>stand up or walk,<br>even with support |
| Коды МКФ<br>d410–d429<br>«Изменение<br>и поддержание<br>положения<br>тела»<br>ICF codes d410–<br>d429 “Changing<br>and maintaining<br>body position” | 0 – нет за-<br>труднений<br>(0–4 %)<br>0 – no<br>impairment<br>(0–4 %)                     | 1 – легкие затрудне-<br>ния (5–24 %)<br>1 – mild impairment<br>(5–24 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 – умеренные затрудне-<br>ния (25–49 %)<br>2 – moderate impairment<br>(25–49 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 – тяжелые затрудне-<br>ния (50–95 %)<br>3 – severe impairment<br>(50–95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 – абсолют-<br>ные затрудне-<br>ния (96–100 %)<br>4 – absolute<br>impairment<br>(96–100 %)                                                                                                                                                                                                                     |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Показатель<br>Parameter                                                                                          | Группа 1<br>Group 1               | Группа 2<br>Group 2                  | Группа 3<br>Group 3                    | Группа 4<br>Group 4                               | Группа 5<br>Group 5               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Риск падения, ассоциированный с двигательной функцией и мобильностью<br>Fall risk associated with motor function | Нет риска падения<br>No fall risk | Низкий риск падения<br>Low fall risk | Высокий риск падения<br>High fall risk | Очень высокий риск падения<br>Very high fall risk | Нет риска падения<br>No fall risk |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: МКФ — Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Note. Here and in table 2: ICF — International Classification of Functioning, Disability and Health.

ции риска. Вероятнее всего, это связано с тем, что шкалы направлены на оценку разных аспектов функции равновесия: тест TUG оценивает исключительно время выполнения задачи, а ШББ позволяет оценить качественные характеристики статического и динамического равновесия. Тем не менее необходимо понимать, какой именно инструмент релевантен для определения риска падений в данной группе, с целью корректной диагностики и своевременной профилактики и реабилитации, которые во многом зависят от степени риска.

Как известно, нарушения равновесия, особенно связанные с двигательной функцией, достаточно сильно сказываются на качестве походки. С целью определения степени выраженности нарушений походки в выделенных группах риска падения и с учетом их гетерогенности нами был проведен анализ скорости ходьбы и количества шагов в минуту (по данным 10-метрового теста ходьбы) в зависимости от распределения по тесту TUG и ШББ (табл. 3). Для статистического анализа группы высокого и очень высокого риска были объединены ввиду малой численности.

Полученные результаты по анализу походки пациентов при помощи 10-метрового теста ходьбы показали, что основным маркером изменения походки с увеличением риска падения по обоим клиническим шкалам является скорость комфортной ходьбы, которая значимо снижается в зависимости от степени риска падения. При этом наиболее полно нарушения походки отражаются при оценке риска падений по тесту TUG, так как именно в этом тесте отмечается не только значимое уменьшение скорости ходьбы, но и уменьшение количества шагов, свидетельствующее о расширении базы шага в группе с высоким/очень высоким риском.

**Стратификация риска падения у пациентов с наследственными атаксиями с помощью специфических шкал и тестов.** Далее пациенты были распределены по степени тяжести атаксии согласно специфическим для атаксии шкалам: SARA и ICARS. В отличие от боль-

шинства исследований, где анализируется только суммарный балл по данным шкалам, в настоящей работе отдельно выделялись следующие группы симптомов: статико-локомоторные, динамические нарушения движений конечностей, нарушения речи и, дополнительно для шкалы ICARS, глазодвигательные нарушения. Оценка проводилась как по общему баллу, так и по выраженности отдельных симптомов атаксии в зависимости от риска падения (табл. 4).

При статистическом анализе распределения симптомов в зависимости от степени тяжести нарушений равновесия и риска падения по ШББ было выявлено, что статистически значимые различия между группами с низким риском и высоким/очень высоким риском проявляются только в увеличении выраженности статико-локомоторных нарушений по шкале SARA ( $p = 0,01$ ), при этом различий в симптомах нарушения движений конечностей выявлено не было. Анализ показателей шкалы ICARS в группах, выделенных по ШББ, достоверных различий не выявил. В группах, выделенных на основании теста TUG, удалось оценить вклад большего количества групп симптомов по шкале ICARS в формирование риска падения.

Полученные изменения свидетельствуют о том, что оценка пациентов с наследственными атаксиями по риску падения, основанному на тесте TUG, позволяет более точно оценить роль симптомов и их вклад в нарушение функции равновесия у данной группы пациентов. Так, оценка по шкале SARA показала, что при переходе пациента из группы без риска падения в группу с низким риском больший вклад в формирование риска вносят проявления динамической атаксии (нарушения движений конечностей) ( $p = 0,04$ ), за счет которых происходит также изменение тяжести атаксии — значимое увеличение общего балла ( $p = 0,03$ ). В свою очередь, статико-локомоторные симптомы играют в данном случае меньшую роль, так как, несмотря на их значимое увеличение по шкале ICARS в группе с низким риском, достоверного изменения

Таблица 2. Разделение пациентов по шкале баланса Берг  
Table 2. Stratification of patients on the Berg Balance Scale

| Показатель<br>Parameter                                                                                                                              | Группа 1<br>Group 1                                                                                                    | Группа 2<br>Group 2                                                                                                                                                                                                                                                | Группа 3<br>Group 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Группа 4<br>Group 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Группа 5<br>Group 5                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Число пациен-<br>тов, n (%)<br>Number of patients,<br>n (%)                                                                                          | 0                                                                                                                      | 6 (18)                                                                                                                                                                                                                                                             | 30 (76)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2 (6)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0                                                                                                                     |
| Балл по шкале<br>Scale score                                                                                                                         | 56                                                                                                                     | 41–55                                                                                                                                                                                                                                                              | 21–40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1–20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                                                                                                                     |
| Характеристика<br>группы<br>Group<br>characteristic                                                                                                  | Отсутствуют<br>нарушения<br>функции<br>равновесия;<br>нормальная<br>ходьба<br>No balance<br>impairment;<br>normal gait | Хорошее подде-<br>ржание равнове-<br>сия; имеются легкие<br>нарушения функ-<br>ции равновесия;<br>способен к само-<br>стоятельной ходьбе<br>без средств опоры<br>Mild balance<br>impairment present;<br>able to walk<br>independently without<br>assistive devices | Умеренное нарушение<br>поддержания равно-<br>весия; имеются вы-<br>раженные нарушения<br>функции равновесия;<br>способен к самостоя-<br>тельной ходьбе с ис-<br>пользованием средств<br>опоры (трость, ходун-<br>ки, костыли и др.)<br>Significant balance<br>impairment present; able<br>to walk independently with<br>the use of assistive devices<br>(cane, walker, crutches) | Выраженное нару-<br>шение поддержания<br>равновесия; грубые<br>нарушения функции<br>равновесия; не спосо-<br>бен к самостоятель-<br>ной ходьбе, может<br>передвигаться только<br>с посторонней помо-<br>щью и/или прикован<br>к инвалидному креслу<br>Severe balance<br>impairment; unable<br>to walk independently,<br>can only move with<br>personal assistance and/or<br>is confined to a wheelchair | Оценка<br>равновесия<br>невозможна;<br>прикован к по-<br>стели<br>Balance<br>assessment<br>not possible;<br>bedridden |
| Коды МКФ<br>d410–d429<br>«Изменение<br>и поддержание<br>положения<br>тела»<br>ICF codes d410–<br>d429 “Changing<br>and maintaining<br>body position” | 0 – нет затруд-<br>нений (0–4 %)<br>0 – no impairment<br>(0–4 %)                                                       | 1 – легкие затруд-<br>нения (5–24 %)<br>1 – mild impairment<br>(5–24 %)                                                                                                                                                                                            | 2 – умеренные затруд-<br>нения (25–49 %)<br>2 – moderate impairment<br>(25–49 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3 – тяжелые затрудне-<br>ния (50–95 %)<br>3 – severe impairment<br>(50–95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4 – абсо-<br>лютные<br>затруднения<br>(96–100 %)<br>4 – complete<br>impairment<br>(96–100 %)                          |
| Риск падения,<br>ассоциирован-<br>ный с двига-<br>тельной функ-<br>цией<br>Fall risk associated<br>with motor function                               | Нет риска паде-<br>ния<br>No fall risk                                                                                 | Низкий риск па-<br>дения<br>Low fall risk                                                                                                                                                                                                                          | Высокий риск паде-<br>ния<br>High fall risk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Очень высокий риск<br>падения<br>Very high fall risk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Нет риска<br>падения<br>No fall risk                                                                                  |

общего балла по данной шкале получено не было ( $p = 0,01$ ). При переходе пациентов в группу высокого/очень высокого риска значимое влияние на его формирование оказывают статико-локомоторные симптомы, которые как по шкале SARA ( $p = 0,01$ ), так и по шкале ICARS ( $p = 0,01$ ) оказывают существенное влияние на тяжесть атаксии в данной группе по изменению общего балла ( $p = 0,04$ ).

Для дополнительного детального определения структуры нарушений равновесия и стратегий его поддержания, влияющих на риск падения пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями, оцениваемым 2 способами (ШББ и TUG), был проведен анализ

данных стабилотрии по 3 тестам: пробе Ромберга, статическому тесту и динамическому тесту. Кроме межгрупповых сравнений показатели сопоставлялись с нормативными значениями, полученными в результате тестирования на стабилотрии здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, включенными в исследование.

На первом этапе анализа данных проводилось сравнение каждой группы риска падения с группой здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

В группе с низким риском падения по ШББ наблюдалось значимое изменение следующих показателей в пробе Ромберга с открытыми глазами: увеличение

**Таблица 3. Показатели скорости ходьбы и число шагов в зависимости от риска падения**  
**Table 3. Gait speed and step count by risk of falling**

| Показатель<br>Parameter                                                    | Шкала баланса Берг<br>Berg Balance Scale   |                                                                 |                                                                                                | Тест «Встань и иди»<br>Time Up and Go test                    |                                                                      |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Нет риска<br>(n = 0)<br>No risk<br>(n = 0) | Низкий риск<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 32 (84,2 %))<br>High/very high risk<br>(n = 32 (84.2 %)) | Нет риска<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Низкий риск<br>(n = 25<br>(65,8 %))<br>Low risk (n = 25<br>(65.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 7 (18,4 %))<br>High/very high risk<br>(n = 7 (18.4 %)) |
| Скорость ходьбы<br>комфортно, м/с<br>Walking speed,<br>comfortable, m/s    | —                                          | 1,15 [0,62; 1,17]                                               | 0,75 [0,54; 0,92]<br>p = 0,01                                                                  | 1,13 [0,95; 1,16]                                             | 0,84 [0,65; 0,93]                                                    | 0,42 [0,40; 0,50]<br>p = 0,01                                                                |
| Число шагов в мину-<br>ту комфортно<br>Step rate in minute,<br>comfortable | —                                          | 106 [102; 125]                                                  | 100 [89; 114]                                                                                  | 114 [103; 125]                                                | 105 [95; 114]                                                        | 78 [71; 96]<br>p = 0,03                                                                      |
| Скорость ходьбы<br>быстро, м/с<br>Walking speed, fast, m/s                 | —                                          | 1,39 [0,75; 1,6]                                                | 0,96 [0,73; 1,18]<br>p = 0,01                                                                  | 1,33 [1,11; 1,60]                                             | 1,07 [0,83; 1,23]<br>p = 0,04                                        | 0,56 [0,53; 0,68]<br>p = 0,01                                                                |
| Число шагов в мину-<br>ту быстро<br>Step rate in minute, fast              | —                                          | 124 [113; 129]                                                  | 116 [98; 134]                                                                                  | 124,16 [113; 135]                                             | 122 [115; 134]                                                       | 93 [93; 115]<br>p = 0,03                                                                     |

**Примечание.** p — уровень значимости.  
**Note.** p — the significance level.

**Таблица 4. Выраженность симптомов в зависимости от риска падения**  
**Table 4. Severity of symptoms by risk of falling**

| Показатель<br>Parameter                                                                    | Шкала баланса Берг<br>Berg Balance Scale   |                                                                 |                                                                                                | Тест «Встань и иди»<br>Time Up and Go test                    |                                                                      |                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | Нет риска<br>(n = 0)<br>No risk<br>(n = 0) | Низкий риск<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 32 (84,2 %))<br>High/very high risk<br>(n = 32 (84.2 %)) | Нет риска<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Низкий риск<br>(n = 25<br>(65,8 %))<br>Low risk (n = 25<br>(65.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 7 (18,4 %))<br>High/very high risk<br>(n = 7 (18.4 %)) |
| Общий балл<br>по SARA<br>Total SARA score                                                  | —                                          | 10,25 [9; 12,5]                                                 | 12 [10; 14]                                                                                    | 9 [9; 11]                                                     | 12 [10,5; 14]<br>p = 0,03                                            | 14 [13; 15,5]<br>p = 0,01                                                                    |
| Статико-локомо-<br>торные нарушения<br>по SARA<br>Postural and stance<br>disturbances SARA | —                                          | 4 [4; 6]                                                        | 5 [5; 6]<br>p = 0,01                                                                           | 4 [4; 5]                                                      | 5 [4; 6]                                                             | 7 [6; 8]<br>p = 0,01                                                                         |
| Речь по SARA<br>Speech disorders SARA                                                      | —                                          | 2 [1; 2]                                                        | 2 [1,5; 2]                                                                                     | 2 [1; 2]                                                      | 2 [1; 2]                                                             | 2 [2; 3]                                                                                     |
| Нарушения движе-<br>ний конечностей<br>по SARA<br>Limb movements<br>disturbances SARA      | —                                          | 12,75 [12; 15]                                                  | 15 [12; 18]                                                                                    | 12 [9; 13,5]                                                  | 15 [12; 18]<br>p = 0,04                                              | 15 [13,5; 16,5]                                                                              |
| Общий балл<br>по ICARS<br>Total ICARS score                                                | —                                          | 31 [31; 33]                                                     | 39,5 [34,5; 44,5]                                                                              | 31 [29; 33]                                                   | 36 [34; 43]                                                          | 43 [41; 45]<br>p = 0,01                                                                      |

Окончание табл. 4  
End of table 4

| Показатель<br>Parameter                                                                      | Шкала баланса Берг<br>Berg Balance Scale   |                                                                 |                                                                                                | Тест «Встань и иди»<br>Time Up and Go test                    |                                                                      |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                              | Нет риска<br>(n = 0)<br>No risk<br>(n = 0) | Низкий риск<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 32 (84,2 %))<br>High/very high risk<br>(n = 32 (84.2 %)) | Нет риска<br>(n = 6 (15,8 %))<br>Low risk (n = 6<br>(15.8 %)) | Низкий риск<br>(n = 25<br>(65,8 %))<br>Low risk (n = 25<br>(65.8 %)) | Высокий/очень<br>высокий риск<br>(n = 7 (18,4 %))<br>High/very high risk<br>(n = 7 (18.4 %)) |
| Статико-локомо-<br>торные нарушения<br>по ICARS<br>Postural and stance<br>disturbances ICARS | —                                          | 9,5 [9; 11]                                                     | 14,5 [13; 17]                                                                                  | 10,5 [9; 11]                                                  | 14 [13; 16]<br>p = 0,01                                              | 18 [17; 23]<br>p = 0,01                                                                      |
| Нарушения движе-<br>ний конечностей<br>по ICARS<br>Limb movements<br>disturbances ICARS      | —                                          | 16,5 [10; 19]                                                   | 17,5 [15,5; 20]                                                                                | 14,5 [9; 18]                                                  | 18 [16; 20]                                                          | 18 [15; 20]                                                                                  |
| Речь по ICARS<br>Speech disorders ICARS                                                      | —                                          | 2 [2; 3]                                                        | 3 [2,5; 4]                                                                                     | 3 [2; 3]                                                      | 3 [2; 4]                                                             | 4 [2; 4]                                                                                     |
| Глазодвигатель-<br>ные нарушения<br>по ICARS<br>Oculomotor disorders<br>ICARS                | —                                          | 2 [2; 2]                                                        | 3 [2; 4]                                                                                       | 2,5 [2; 3]                                                    | 2 [2; 4]                                                             | 3 [2; 4]                                                                                     |

**Примечание.** SARA — шкала оценки и определения степени атаксии; ICARS — международная объединенная шкала оценки атаксии; p — уровень значимости.

**Note.** SARA — Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; ICARS — International Cooperative Ataxia Rating Scale; p — the significance level.

длины ( $p = 0,04$ ) и площади статокинезиограммы ( $p = 0,04$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), дисперсии ЦД относительно оси X ( $p = 0,01$ ) и Y ( $p = 0,01$ ), механической работы, затрачиваемой на поддержание равновесия ( $p = 0,02$ ), отмечалось значимое смещение положения ЦД по оси Y вперед ( $p = 0,01$ ). Таким образом, анализ данной части пробы Ромберга показал, что с открытыми глазами пациенты с низким риском падения по ШББ значимо неустойчивы, но способны компенсировать данные нарушения, что проявляется значимым увеличением показателя длины статокинезиограммы: Ме 490 [184; 541] (N 189 [147; 240]) при меньшем увеличении площади: Ме 209 [155; 297] (N 40 [24; 70]). Также в данном положении центр тяжести, который в норме смещен на 4–5 см кпереди от линии лодыжек, значительно смещался вперед по сагиттальной оси, что свидетельствует о реализации компенсаторной стратегии (избегание отклонения назад). В пробе Ромберга с закрытыми глазами в сравнении со здоровыми значимое увеличение наблюдалось только по показателям площади статокинезиограммы ( $p = 0,04$ ) и дисперсии ЦД относительно оси X ( $p = 0,03$ ), что свидетельствует об увеличении боковой (горизонтальной, по оси X) неустойчивости при выключении зрения у данной группы пациентов. При этом отсутствие зна-

чимых различий в коэффициенте Ромберга между пациентами с низким риском по ШББ и здоровыми добровольцами показывает, что роль зрения в поддержании равновесия, несмотря на отмеченную неустойчивость, остается в пределах нормальных значений. В статической пробе наблюдалось статистически значимое различие по всем анализируемым показателям между здоровыми добровольцами и пациентами с низким риском падения по ШББ ( $p < 0,05$ ), при этом увеличивались все стабилметрические показатели и снижалось количество успешно выполненных задач в пробе. Это говорит о значимом изменении функции статического равновесия уже на стадии с низким риском падения по ШББ и сложности с удержанием равновесия в одной статической точке. В динамической пробе статистически значимых изменений параметров не выявлено, однако отмечено снижение числа успешно выполненных заданий ( $p = 0,01$ ), т.е. данная группа являлась достаточно компенсированной в статико-динамической задаче перемещения равновесия, однако выполняла тест гораздо медленней группы здоровых добровольцев, что сказывалось на снижении числа успешно выполненных заданий.

В группе с высоким/очень высоким риском падений по ШББ выявлено значимое изменение следующих

показателей стабильности теста Ромберга с открытыми глазами в сравнении с нормой: увеличение длины ( $p = 0,01$ ) и площади статокинезиограммы ( $p = 0,01$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), дисперсии ЦД относительно оси X ( $p = 0,01$ ) и Y ( $p = 0,01$ ), механической работы, затрачиваемой на поддержание равновесия ( $p = 0,01$ ), а также отмечалось значимое смещение положения ЦД по оси X в стороны ( $p = 0,01$ ). Таким образом, данная группа в сравнении с предыдущей показала, что при высоком/очень высоком риске компенсаторные возможности снижаются, проявляясь в появлении боковой нестабильности и смещении ЦД в стороны по горизонтальной оси. Также в данной группе (в отличие от группы низкого риска падения) отмечалось значимое ухудшение функции равновесия с закрытыми глазами по всем стабилметрическим показателям теста Ромберга в сравнении со здоровыми добровольцами: Me 210 [121; 316] (N 87 [57; 113]) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о возрастании роли зрения в поддержании равновесия. В статической пробе наблюдалось статистически значимое различие по всем анализируемым показателям между здоровыми добровольцами и пациентами с высоким/очень высоким риском падения по ШББ ( $p < 0,05$ ), при этом в данной группе все показатели были увеличены в 2 и более раза, а количество успешно выполненных заданий снизилось до минимального уровня ( $p = 0,01$ ). Это подтверждает значимое ухудшение при поддержании статического равновесия. В динамической пробе выявлены достоверное увеличение длины статокинезиограммы ( $p = 0,01$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ) и механической работы, затрачиваемой на поддержание равновесия ( $p = 0,01$ ). Количество успешно выполненных заданий также было снижено до минимальных значений, как и при статической пробе ( $p = 0,01$ ), что указывает на снижение эффективности компенсаторных механизмов и появление выраженной неустойчивости при выполнении статико-динамических задач. Об этом говорит и тот факт, что наибольшие различия в группе с низким и высоким/очень высоким риском падения были получены именно по динамической пробе: увеличение длины статокинезиограммы ( $p = 0,01$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), механической работы, затрачиваемой на поддержание равновесия ( $p = 0,01$ ), а также значимое уменьшение баллов успешного выполнения теста ( $p = 0,01$ ).

Разделение пациентов по риску падения, основанному на ШББ, показало свою чувствительность к выявлению основных статических и статико-динамических нарушений равновесия при поддержании баланса в основной стойке у пациентов с наследственными атаксиями. Также при данном разделении нами были выявлены 2 стратегии поддержания равновесия в основной стойке: компенсированная у пациентов с низким риском (увеличение площади и длины статокинезиограммы, смещение ЦД вперед по сагитталь-

ной оси, увеличение механической работы для поддержания равновесия при нормальном коэффициенте Ромберга и нормальных показателях статико-динамических проб) и декомпенсированная у пациентов с высоким/очень высоким риском (присоединяется значимое увеличение коэффициента Ромберга, появляются боковое смещение ЦД относительно оси X и значительное ухудшение большинства показателей статико-динамических проб).

Анализ по тесту TUG показал, что при сравнении группы без риска падения с группой здоровых добровольцев были выявлены изменения в тесте Ромберга с открытыми глазами: увеличение длины ( $p = 0,01$ ) и площади статокинезиограммы ( $p = 0,03$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), механической работы, затрачиваемой на поддержание равновесия ( $p = 0,01$ ), а также дисперсии ЦД по оси Y ( $p = 0,01$ ). В пробе с закрытыми глазами были получены аналогичные изменения показателей, дополнительно отмечалось смещение среднего ЦД по оси X ( $p = 0,01$ ) в стороны, а также увеличение дисперсии по оси X ( $p = 0,01$ ). Это свидетельствует о том, что даже в группе без риска падения, выделенной по тесту TUG, наблюдаются нарушения статического равновесия, однако они компенсированы посредством смещения ЦД вперед с открытыми глазами. При закрывании глаз появляется большая неустойчивость в виде увеличения выраженности боковых смещений. Коэффициент Ромберга остается в пределах нормальных значений, что говорит о сохранности роли зрения. В статической пробе также отмечались значимые ухудшения функции равновесия у пациентов без риска падения по тесту TUG в сравнении со здоровыми добровольцами: увеличение показателей длины ( $p = 0,01$ ) и площади статокинезиограммы ( $p = 0,01$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), дисперсии по осям X ( $p = 0,01$ ) и Y ( $p = 0,01$ ) и механической работы ( $p = 0,01$ ), уменьшение общего количества успешно выполненных заданий в пробе ( $p = 0,01$ ). Это показывает, что, несмотря на отсутствие риска падения по тесту TUG, у пациентов наблюдаются значимые нарушения функции статического равновесия в основной стойке. В динамической пробе выявлены увеличение площади статокинезиограммы ( $p = 0,04$ ), увеличение дисперсии по оси Y ( $p = 0,02$ ) (компенсаторное смещение вперед), а также уменьшение общего количества успешно выполненных заданий в тесте ( $p = 0,01$ ). Данные изменения позволяют сделать заключение о том, что в группе без риска падения по тесту TUG наблюдаются значительные изменения статического равновесия, которые достаточно компенсированы и проявляются в статико-динамических пробах уменьшением количества успешно выполненных заданий, а также увеличением площади статокинезиограммы.

У пациентов с низким риском падения по тесту TUG выявлено значимое увеличение значения всех показателей статокинезиограммы с открытыми и закрытыми

глазами ( $p < 0,05$ ), за исключением смещений ЦД относительно осей X и Y. По ряду показателей значения превышали показатели здоровых добровольцев более чем в 2 раза. Коэффициент Ромберга также был увеличен в 2 раза ( $p = 0,01$ ). В статической пробе наблюдались аналогичные достоверные изменения ( $p < 0,05$ ), за исключением положения центра давления по оси Y. В динамической пробе выявлены только увеличение длины статокинезиограммы ( $p = 0,01$ ), скорости перемещения ЦД ( $p = 0,01$ ), механической работы ( $p = 0,01$ ) и снижение общего балла успешно выполненных заданий ( $p = 0,01$ ). Таким образом, пациенты с низким риском падения по тесту TUG демонстрировали значительно большие изменения в показателях, характеризующих статическое и статико-динамическое равновесие, в сравнении с группой пациентов с низким риском, определенным по ШББ.

Пациенты с высоким/очень высоким риском по тесту TUG демонстрировали практически идентичные изменения по пробе Ромберга и статической пробе в сравнении с группой здоровых добровольцев, однако наблюдался меньший прирост по показателям с закрытыми глазами (по сравнению с группой с низким риском). В динамической пробе достоверными оказались лишь увеличение дисперсии статокинезиограммы по оси Y ( $p = 0,01$ ) и уменьшение количества успешно выполненных заданий пробы ( $p = 0,01$ ). При анализе причины отсутствия более выраженных изменений было определено, что с закрытыми глазами и при выполнении статических и статико-динамических проб пациенты вынуждены были опираться на ходунки для избежания падения во время теста.

Сравнение стабилметрических показателей между группами риска падений при помощи теста TUG показало, что пациенты без риска и с низким риском достоверно различались лишь по дисперсии статокинезиограммы по оси X ( $p = 0,03$ ), которая была ниже в группе без риска падения. Сравнение группы без риска с группой высокого/очень высокого риска выявило увеличение площади статокинезиограммы с открытыми глазами ( $p = 0,03$ ) и дисперсии по оси X с открытыми глазами ( $p = 0,01$ ) в пробе Ромберга, а также снижение числа успешно выполненных заданий в статической пробе ( $p = 0,01$ ). При этом между группами с низким и высоким/очень высоким риском достоверных различий по стабилметрическим параметрам не выявлено. Кроме того, медианы показателей теста Ромберга с открытыми и закрытыми глазами и динамической пробы оказались практически одинаковыми в обеих группах. Таким образом, анализ пациентов, разделенных по тесту TUG, показал, что, несмотря на хорошую чувствительность данного разделения к изменению походки и показателей шага, он обладает меньшей чувствительностью к изменению статического равновесия и не позволяет полноценно оценить факторы риска падения, связанные с поддержанием равновесия в основной стойке.

## Обсуждение

Настоящее исследование было направлено на оценку риска падения и анализ структуры нарушений равновесия у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями. С целью систематизации нарушений нами была предложена методика определения риска падения, основанная на оценке функционального статуса с помощью категорий МКФ, по ШББ и тесту TUG.

Методика оценки риска падения по тесту TUG была выделена на основе предложенной разработчиками шкалы характеристики групп пациентов по мобильности и скорости [21]. В зависимости от степени выраженности двигательных нарушений пациенты были разделены по подгруппам риска падения, при этом было установлено, что значительная часть пациентов основной группы относятся к группе с низким риском падений. Одновременно с этим применялась ШББ, которая зарекомендовала себя как надежный инструмент оценки риска падений, связанного с нарушением двигательной функции при неврологических заболеваниях [43, 44]. Дополнительно использовалась методика классификации в зависимости от степени выраженности нарушений равновесия при тестировании [33]. По данным первичного анализа, большинство пациентов с наследственными атаксиями по ШББ, в отличие от теста TUG, оказались отнесены к группе с высоким риском падения. Полученные различия при использовании 2 валидных и специфичных методик, вероятно, обусловлены разной направленностью оценки: тест TUG характеризует общую мобильность и мобильность при ходьбе, в то время как ШББ оценивает статическое равновесие и выполнение статико-динамических проб.

С учетом полученных неоднородных данных была проведена детальная оценка клинических особенностей атаксии по специфическим шкалам, анализ походки по 10-метровому тесту для определения характеристик шага и скорости ходьбы в выделенных подгруппах (функции, связанные с динамическим равновесием), а также стабилметрическое исследование (функции, связанные со статическим и статико-динамическим равновесием) с целью определения структуры нарушений, лежащих в основе стратификации риска падения по каждой из использованных шкал.

Для определения взаимосвязи между риском падения и базовыми параметрами ходьбы проводился 10-метровый тест. Он позволил определить среднюю скорость комфортной и быстрой ходьбы, а также количество шагов в минуту, что характеризует ширину шага. Известно, что с увеличением риска падения у неврологических пациентов ассоциируется уменьшение скорости ходьбы, базы шага и ширины шага [45]. Однако характер изменений ширины шага непостоянен: при ряде нозологий наблюдается ее увеличение [45],

при других — уменьшение [46–48]. В настоящем исследовании установлено, что при наследственных мозжечковых атаксиях с повышением риска падения снижается скорость ходьбы (как комфортной, так и быстрой). Кроме того, по данным теста TUG, при возрастании риска отмечалось не только уменьшение скорости, но и снижение количества шагов. Полученные результаты сопоставимы с данными других авторов, указывающих на достоверную корреляцию между параметрами ходьбы и тяжестью заболевания у пациентов с наследственными атаксиями, при этом показатели скорости ходьбы у таких больных тоже оказались значительно ниже в сравнении со здоровыми добровольцами [49]. Также описано, что по мере прогрессирования заболевания увеличивается средняя длина шага, при этом особое значение придается вариабельности параметров шага, ассоциированной с повышенным риском падения [50]. В нашей работе связь между клинической картиной и кинематическими характеристиками не проводилась, однако полученные данные по 10-метровому тесту ходьбы свидетельствуют о взаимосвязи риска падения с прогрессирующими нарушениями походки у данной категории пациентов. При этом тест TUG продемонстрировал более отчетливую градацию риска по сравнению с другими методами. Таким образом, данный тест может успешно применяться с целью оценки динамических факторов, лежащих в основе формирования риска падения у пациентов с наследственными атаксиями, которые имеют большое значение, особенно для разработки мер профилактики и реабилитации.

Для оценки степени выраженности и вклада симптомов заболевания применялись специализированные клинические инструменты (шкалы SARA и ICARS), рекомендованные для данной категории пациентов. Шкалы позволяют оценить функциональное состояние пациентов при наследственных атаксиях и соотнести вклад отдельных симптомов с тяжестью заболевания [51]. При этом все симптомы в данных шкалах для удобства оценки разделены по группам: статико-локомоторные симптомы (симптомы, связанные с нарушением равновесия и ходьбы), динамические нарушения движений в конечностях (координаторные нарушения при выполнении специальных проб), симптомы нарушения речи, глазодвигательные симптомы. В нашем исследовании была проведена оценка структуры симптомов атаксии при разных рисках падения, оцениваемых 2 клиническими способами: по ШББ и по тесту TUG. Анализ по ШББ не выявил статистически значимых различий между группами, за исключением общего балла. Однако распределение в группах, выделенных на основании теста TUG, позволило охарактеризовать профиль пациента. При возрастании риска падения в первую очередь значительно ухудшались параметры движений в конечностях, затем нарастали проявления статико-локомоторных

нарушений. Однако при переходе пациента в группу высокого/очень высокого риска определяющее значение приобретали статико-локомоторные симптомы, в то время как роль нарушений движений в конечностях снижалась. Таким образом, именно тест TUG дает более точную характеристику функционального состояния пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями с учетом клинической картины заболевания и позволяет оценить факторы риска падения, в значительной степени влияющие на динамическое равновесие.

Последующая оценка была посвящена определению релевантности и чувствительности ШББ и теста TUG к выявлению рисков падения, связанных со статическим и статико-динамическим равновесием. Для этого было проведено определение структуры нарушений равновесия, формирующих риск падения у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями, при помощи компьютерной стабилотрии. Данный инструмент широко применяется у неврологических пациентов, в том числе при различных нейродегенеративных заболеваниях, и позволяет выявить основные нарушения в функции равновесия, а также компенсаторные стратегии, используемые пациентами при его поддержании [16]. Результаты показали, что у всех пациентов (даже при отсутствии риска падения по тесту TUG) наблюдались нарушения статического равновесия, которые проявляются в виде увеличения площади статокинезиограммы, ее длины, скорости перемещения ЦД, а также механической работы, затрачиваемой при поддержании равновесия. Анализ литературы показал достаточно ограниченное количество публикаций, анализирующих стабилотрию при наследственных атаксиях. Однако немногочисленные опубликованные данные сопоставимы с нашими результатами [15]. Наибольшую диагностическую и прогностическую ценность продемонстрировала проба Ромберга, однако дополнительное применение статических и динамических проб позволило выявить нарушения координации при прогрессировании риска падения. Динамическая проба показала себя наиболее чувствительной и позволила определить, что у пациентов с высоким риском падения колебания ЦД выходят за пределы рабочей области, что может свидетельствовать о повышении риска падения при переносе веса тела.

При анализе структуры нарушений равновесия в зависимости от риска падения наиболее показательной с точки зрения выделения групп риска оказалась ШББ. При сравнении со здоровыми участниками было выявлено, что при низком риске падения у пациентов на ранних стадиях уже наблюдается смещение ЦД вперед относительно сагиттальной оси. При повышении риска падения усиливалось влияние на статическое равновесие горизонтальных колебаний (в стороны). Важным результатом стало выявление

возрастающей роли зрительной афферентации: различия между группами низкого и высокого риска были наиболее выраженными при тесте с закрытыми глазами. Таким образом, разделение пациентов по риску падения, основанному на ШББ, показало свою чувствительность к выявлению основных статических и статико-динамических нарушений равновесия при поддержании баланса в основной стойке у пациентов с наследственными атаксиями. Данное разделение позволило выделить 2 стратегии поддержания равновесия в основной стойке:

1. Компенсированная у пациентов с низким риском: увеличение площади и длины статокинезиограммы, смещение ЦД вперед по сагиттальной оси, увеличение механической работы для поддержания равновесия при нормальном коэффициенте Ромберга и нормальных показателях статико-динамических проб.
2. Декомпенсированная у пациентов с высоким/очень высоким риском: к нарушениям, аналогичным низкому риску, присоединяется значимое увеличение коэффициента Ромберга, появляются боковое смещение ЦД относительно оси X и значительное ухудшение большинства показателей статико-динамических проб.

Стоит отметить, что пациенты с высоким/очень высоким риском падения по тесту TUG при закрытии глаз в пробе Ромберга были вынуждены опираться на ходунки, что отразилось на качестве стабильности и отсутствии различий между группами низкого и высокого/очень высокого риска.

## Выводы

Проведенное исследование позволило оценить возможность использования классических шкал для оценки риска падения у пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями. На основании клинко-стабилометрического анализа были определены основные клинические и биомеханические параметры, формирующие структуру риска падения. Стоит отметить, что оба инструмента — ШББ и тест TUG — показали высокую эффективность диагностики риска падения, однако должны быть использованы для оценки различных двигательных компонентов. Была установлена роль нарушений статического и динамического равновесия, а также клинических симптомов заболевания в формировании риска падения у пациентов с наследственными атаксиями. Таким образом, полученные результаты исследования и подробной функциональной характеристики пациентов могут быть использованы в оценке эффективности терапевтических и реабилитационных методик для коррекции нарушений равновесия и снижения риска падений в данной категории пациентов. ШББ и тест TUG в клинической практике при оценке пациентов с наследственными атаксиями должны использоваться совместно с целью полноценной стратификации риска падения, что позволит оценить все компоненты функции равновесия (статические, динамические и статико-динамические), а также полноценно сделать вывод о степени риска падения в различных условиях и индивидуализировать программы реабилитации и профилактики падений у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3
2. Diallo A., Jacobi H., Cook A. et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17(4):327–34. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5
3. Schols L., Bauer P., Schmidt T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3(5):291–304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9
4. Wang Y., Zhang D., Wang J. et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2023;14:1049813. DOI: 10.3389/fneur.2023.1049813
5. Bunn L.M., Marsden J.F., Giunti P. et al. Stance instability in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* 2013;28(4):510–6. DOI: 10.1002/mds.25163
6. Konno K.M., Zonta M.B., Guimarães A.T.B. et al. Balance and physical functioning in spinocerebellar ataxias 3 and 10. *Acta Neurol Scand* 2021;143(4):458–63. DOI: 10.1111/ane.13384
7. Santos L.R., Teive H.A.G., Lopes Neto F.D.N. et al. Quality of life in individuals with spinocerebellar ataxia type 10: a preliminary study. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(8):527–33. DOI: 10.1590/0004-282X20180077
8. Miyata K., Kondo Y., Bando K. et al. Structural validity of the mini-balance evaluation systems test in individuals with spinocerebellar ataxia: a rasch analysis study. *Arch Phys Med Rehabil* 2024;105(4):742–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.12.015
9. Lessard I., Brais B., Côté I. et al. Assessing mobility and balance in autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix–Saguenay population: validity and reliability of four outcome measures. *J Neurol Sci* 2018;390:4–9. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.033
10. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Зимин А.А. и др. Валидация шкалы баланса Берг в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(3):12–8. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zimin A.A. et al. Validation of a Russian version of the Berg Balance Scale. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2021;13(3):12–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-12-18
11. Milne S.C., Roberts M., Ross H.L. et al. Interrater reliability of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, Berg Balance Scale, and Functional Independence Measure Motor Domain in individuals with hereditary cerebellar ataxia. *Arch Phys Med Rehabil* 2023;104(10):1646–51. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.05.003

12. Schmitz-Hübsch T., du Montcel S.T., Baliko L. et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717–20. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
13. Schmitz-Hübsch T., Tezenas du Montcel S., Baliko L. et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord* 2006;21(5):699–704. DOI: 10.1002/mds.20781
14. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование: краткое руководство. М.: Мaska, 2010. 172 с. Skvortsov D.V. Stabilometric research: a quick guide. Moscow: Maska, 2010. 172 p. (In Russ.).
15. Manabe Y., Honda E., Shiro Y. et al. Fractal dimension analysis of static stabilometry in Parkinson's disease and spinocerebellar ataxia. *Neurol Res* 2001;23(4):397–404. DOI: 10.1179/016164101101198613
16. Слотина А.Е., Иконникова Е.С., Коцоев Г.А. и др. Анализ стратегии поддержания равновесия у пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2025;19(2):5–15. DOI: 10.17816/ACEN.1292
- Slotina A.E., Ikonnikova E.S., Kotsoev G.A. et al. Strategies for maintaining balance in patients with Parkinson's disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental* 2025;19(2):5–15. (In Russ.). DOI: 10.17816/ACEN.1292
17. Takei A., Hamada S., Homma S. et al. Difference in the effects of tandospirone on ataxia in various types of spinocerebellar degeneration: an open-label study. *Cerebellum* 2010;9(4):567–0. DOI: 10.1007/s12311-010-0199-0
18. Santos de Oliveira L.A., Martins C.P., Horszaruk C.H. et al. Decreasing fall risk in spinocerebellar ataxia. *J Phys Ther Sci* 2015;27(4):1223–5. DOI: 10.1589/jpts.27.1223
19. Fonteyn E.M., Schmitz-Hübsch T., Verstaappen C.C. et al. Prospective analysis of falls in dominant ataxias. *Eur Neurol* 2013;69(1):53–7. DOI: 10.1159/000342907
20. Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.C. et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000340. DOI: 10.1002/14651858.CD000340. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000340. DOI: 10.1002/14651858.CD000340.pub2
21. Podsiadlo D., Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142–8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
22. Feng H., Li C., Liu J. et al. Virtual reality rehabilitation *versus* conventional physical therapy for improving balance and gait in Parkinson's disease patients: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 2019;25:4186–92. DOI: 10.12659/MSM.916455
23. Gulcan K., Guclu-Gunduz A., Yasar E. et al. The effects of augmented and virtual reality gait training on balance and gait in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg* 2023;123(5):1917–25. DOI: 10.1007/s13760-022-02147-0
24. Molhemi F., Monjezi S., Mehravar M. et al. Effects of virtual reality vs conventional balance training on balance and falls in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102(2):290–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.395
25. Alghadir A.H., Al-Eisa E.S., Anwer S. et al. Reliability, validity, and responsiveness of three scales for measuring balance in patients with chronic stroke. *BMC Neurol* 2018;18(1):141. DOI: 10.1186/s12883-018-1146-9
26. Matsushima A., Maruyama Y., Mizukami N. et al. Gait training with a wearable curara® robot for cerebellar ataxia: a single-arm study. *Biomed Eng Online* 2021;20(1):90. DOI: 10.1186/s12938-021-00929-w
27. Ambrose A.F., Paul G., Hausdorff J.M. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas* 2013;75(1):51–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.02.009
28. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины* 2020;1:11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines “Senile asthenia”. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny* = *Russian Journal of Geriatric Medicine* 2020;1:11–46. (In Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
29. Shumway-Cook A., Brauer S., Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 2000;80(9):896–903. DOI: 10.1093/ptj/80.9.896
30. Bloem B.R., Marinus J., Almeida Q. et al. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2016;31(9):1342–55. DOI: 10.1002/mds.26572
31. Miyagawa D., Matsushima A., Maruyama Y. et al. Gait training with a wearable powered robot during stroke rehabilitation: a randomized parallel-group trial. *J Neuroeng Rehabil* 2023;20(1):54. DOI: 10.1186/s12984-023-01168-x
32. Santos G.M., Souza A.C., Virtuoso J.F. et al. Predictive values at risk of falling in physically active and no active elderly with Berg Balance Scale. *Rev Bras Fisioter* 2011;15(2):95–101. DOI: 10.1590/s1413-35552011000200003
33. Berg K., Wood-Dauphine S., Williams J.I., Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada* 1989;41(6):304–11. DOI: 10.3138/ptc.41.6.304
34. Watson M.J. Refining the Ten-metre Walking Test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy* 2002;88:386–97. DOI: 10.1016/S0031-9406(05)61264-3
35. Park S.H. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2018;30(1):1–16. DOI: 10.1007/s40520-017-0749-0
36. Elshafey M.A., Abdrabo M.S., Elnaggar R.K. Effects of a core stability exercise program on balance and coordination in children with cerebellar ataxic cerebral palsy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2022;22(2):172–8.
37. Yamauchi K., Kumagai K., Goto K. et al. Predictive validity of the scale for the assessment and rating of ataxia for medium-term functional status in acute ataxic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021;30(4):105631. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105631
38. Park J., Bremova-Ertl T., Brands M. et al. Assessment of the reliability, responsiveness, and meaningfulness of the scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) for lysosomal storage disorders. *J Neurol* 2024;271(10):6888–902. DOI: 10.1007/s00415-024-12664-y
39. Trouillas P., Takayanagi T., Hallett M. et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;145(2):205–11. DOI: 10.1016/s0022-510x(96)00231-6
40. Кубряк О.В., Гроховский С.С., Добродородный А.В. Исследование опорных реакций человека (постурография, стабилометрия) и биологическая обратная связь в программе STPL. М.: Мера-ТСП, 2018. 121 с. Kubryak O.V., Grokhovskiy S.S., Dobrorodnyy A.V. Study of human support reactions (posturography, stabilometry) and biofeedback in the STPL program. Moscow: Mera-TSP, 2018. 121 p. (In Russ.).
41. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование. М.: Мaska, 2010. 176 с. Skvortsov D.V. Stabilometric research. Moscow: Maska, 2010. 176 p. (In Russ.).
42. Гроховский С.С., Кубряк О.В. Двухфазный двигательно-когнитивный тест с биологической обратной связью по опорной реакции. Патент № 2530767. 8 с. Grokhovskiy S.S., Kubryak O.V. A two-phase motor-cognitive test with biofeedback on the ground reaction force. Patent No. 2530767. 8 p. (In Russ.).
43. Ayvat E., Doğan M., Ayvat F. et al. Usefulness of the Berg Balance Scale for prediction of fall risk in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2024;45(6):2801–5. DOI: 10.1007/s10072-024-07318-w

44. Fiedorová I., Mrázková E., Zádřapová M. et al. Receiver operating characteristic curve analysis of the Somatosensory Organization Test, Berg Balance Scale, and Fall Efficacy Scale-International for predicting falls in discharged stroke patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(15):9181. DOI:10.3390/ijerph19159181
45. Schniepp R., Huppert A., Decker J. et al. Fall prediction in neurological gait disorders: differential contributions from clinical assessment, gait analysis, and daily-life mobility monitoring. *J Neurol* 2021;268(9):3421–34. DOI: 10.1007/s00415-021-10504-x
46. Scholz M., Haase R., Trentzsch K. et al. Fear of falling and falls in people with multiple sclerosis: a literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2021;47:102609. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102609
47. Wang Y., Li Y., Liu S. et al. Gait characteristics related to fall risk in patients with cerebral small vessel disease. *Front Neurol* 2023;14:1166151. DOI: 10.3389/fneur.2023.1166151
48. Zakaria N.A., Kuwae Y., Tamura T. et al. Quantitative analysis of fall risk using TUG test. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2015;18(4):426–37. DOI: 10.1080/10255842.2013.805211
49. Barcellos I., Hansen C., Strobel G.K. et al. Spatiotemporal gait analysis of patients with spinocerebellar ataxia types 3 and 10 using inertial measurement units: a comparative study. *Cerebellum* 2024;23(5):2109–21. DOI: 10.1007/s12311-024-01709-7
50. Siddique U., Choudhury S., Chatterjee K. et al. A longitudinal quantitative analysis of gait in patients with SCA-12. *Clin Park Relat Disord* 2021;5:100102. DOI: 10.1016/j.prdoa.2021.100102
51. Rummey C., Harding I.H., Delatycki M.B. et al. Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(12):2041–6. DOI: 10.1002/acn.3.51686

#### Вклад авторов

О.А. Кириченко: разработка дизайна исследования, набор материала, клиническая и стабилметрическая оценка пациентов, первичная обработка данных, написание и редактирование текста рукописи;

А.Е. Слотина: разработка плана и концепции статьи, статистический анализ данных, анализ литературы, написание и редактирование текста рукописи;

Е.С. Иконникова: анализ данных;

Е.П. Нужный, Н.А. Супонева: написание и редактирование текста рукописи.

#### Authors' contributions

O.A. Kirichenko: research design development, subject recruitment, clinical and stabilometric patient assessment, primary data processing, article writing and editing;

A.E. Slotina: development of the article's plan and concept, statistical data analysis, literature review and analysis, article writing and editing;

E.S. Ikonnikova: data analysis;

E.P. Nuzhnyy, N.A. Suponeva: article writing and editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors:

О.А. Кириченко / O.A. Kirichenko: <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>

А.Е. Слотина / A.E. Slotina: <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Е.С. Иконникова / E.S. Ikonnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>

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

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках государственного задания ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук».

**Funding.** This research was conducted as part of the state assignment the Russian Center of Neurology and Neurosciences.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (протокол № 5-6/25 от 19.05.2025). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 5-6/25, May 19, 2025). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-38-46>

# Мишени эпигенетической регуляции при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: патогенетическая и клиническая целесообразность применения миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии

**Д.В. Влодавец**

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:** Дмитрий Владимирович Влодавец [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – наследственное X-сцепленное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ослаблением мускулатуры, потерей способности к самостоятельному передвижению и гибелью от кардиореспираторных осложнений. Отсутствие функционального белка дистрофина при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна опосредованно запускает каскад патологических событий, включающий хроническое воспаление, нарушение регенерации и заместительную фиброзно-жировую дистрофию. Подходы, направленные на восстановление или замещение синтеза дистрофина, позволили увеличить отсрочку потери амбулаторности, достигнутую стандартной терапией глюкокортикостероидами, однако сохраняется высокая потребность в терапии с отличным механизмом действия вне зависимости от варианта мутации в гене *DMD*. Гивиностат – первый ингибитор гистондеацетилазы для лечения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна, оказывающий положительный миопротективный эффект на ключевые патогенетические последствия дисфункции дистрофина вне зависимости от мутации в гене *DMD*. По данным клинических исследований, применение гивиностата улучшает моторную функцию, снижает воспалительную инфильтрацию и фиброзно-жировую дегенерацию мышечной ткани, а также позволяет отсрочить потерю амбулаторности почти на 3 года.

**Ключевые слова:** прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, миопротекция, антифиброзная терапия, гивиностат

**Для цитирования:** Влодавец Д.В. Мишени эпигенетической регуляции при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: патогенетическая и клиническая целесообразность применения миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3):38–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-38-46>

## Targets of epigenetic regulation in Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic and clinical background for myoprotective anti-inflammatory and antifibrotic therapy

**D. V. Vlodavets**

Y. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

**Contacts:** Dmitriy Vladimirovich Vlodavets [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

Duchenne muscular dystrophy is an inherited X-linked disorder characterized by progressive muscle wasting, loss of mobility, and death from cardiorespiratory complications. The absence of functional dystrophin triggers a cascade of pathological events in muscles including chronic inflammation, impaired regeneration, and substitutive fibroadipose

degeneration. New approaches aimed at restoring or replacing dystrophin synthesis increased the delay in loss of ambulation achieved with standard corticosteroid therapy, but high demand for a different mechanism of action regardless of the *DMD* mutation variant remains. Givinostat is the first histone deacetylase inhibitor for Duchenne muscular dystrophy treatment, showing a positive myoprotective effect on key pathogenetic consequences of dystrophin dysfunction regardless of the mutation in the *DMD* gene. In clinical studies, givinostat improves motor function, reduces inflammatory infiltration and fibroadipose degeneration of muscle tissue, and allows to delay the loss of ambulatory function by almost 3 years.

**Keywords:** progressive Duchenne muscular dystrophy, myoprotection, antifibrotic therapy, givinostat

**For citation:** Vlodavets D.V. Targets of epigenetic regulation in Duchenne muscular dystrophy: pathogenetic and clinical background for myoprotective anti-inflammatory and antifibrotic therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(3):38–46. (In Russ.).

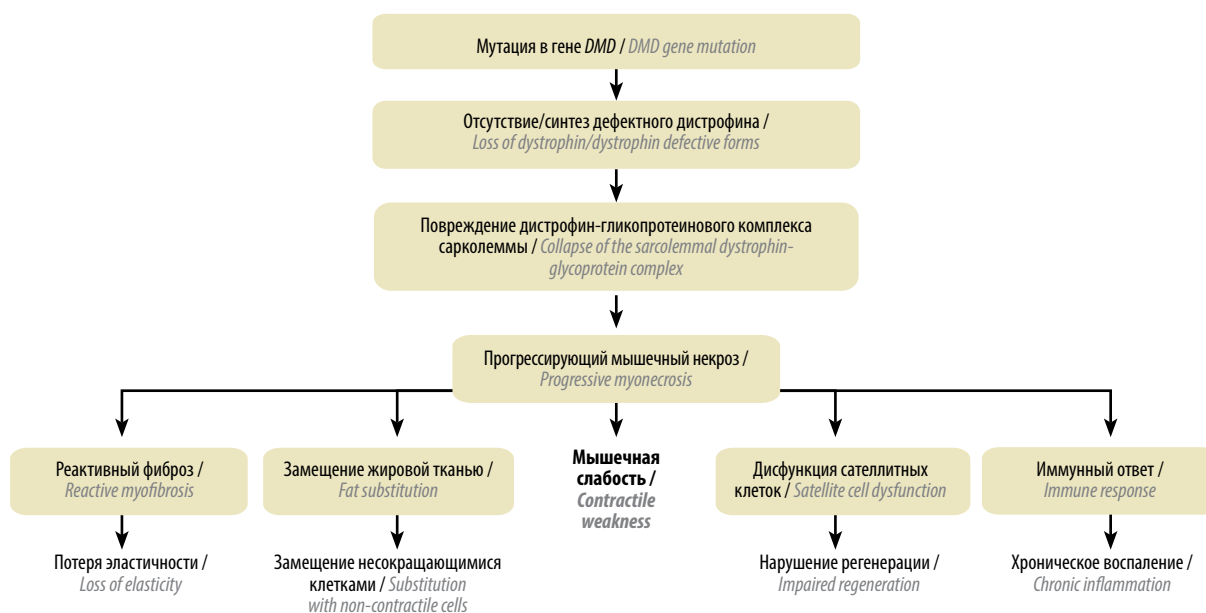
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-38-46>

## Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — наследственное X-сцепленное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ослаблением мускулатуры, потерей способности к самостоятельному передвижению и гибелью от кардиореспираторных осложнений [1]. В основе ПМД Дюшенна лежат различные мутации в гене *DMD*, расположенном на X-хромосоме, что приводит к нарушению синтеза белка дистрофина, соединяющего актин цитоскелета с сарколеммой. Мутации в гене *DMD*, приводящие к синтезу частично функционального белка дистрофина, определяют более мягкое клиническое течение — ПМД Беккера [2]. В реальной клинической практике при оценке прогрессирующего течения ПМД Дюшенна ключевой характеристикой пациента является амбулаторность, т. е. способность самостоятельно ходить без использования вспомогательных средств, а для прогноза ее динамики используются функциональные тесты оценки моторных навыков [1].

По данным большого эпидемиологического мета-анализа, проведенного в 2020 г. S. Crisafulli и соавт., объединившего 40 исследований, совокупная глобальная распространенность ПМД Дюшенна составила 7,1 случая (95 % доверительный интервал 5,0–10,1) на 100 тыс. мужчин, или 2,8 случая (95 % доверительный интервал 1,6–4,6) на 100 тыс. населения в целом, в то время как объединенная глобальная частота заболеваемости ПМД Дюшенна при рождении — 19,8 (95 % доверительный интервал 16,6–23,6) на 100 тыс. живорожденных мальчиков, что составляет примерно 1:5000 [3]. Частота заболеваемости ПМД Беккера в мире составляет 1:20 000 новорожденных мальчиков [1].

Отсутствие функционального белка дистрофина при ПМД Дюшенна опосредованно запускает каскад патологических событий, включающий хроническое воспаление, нарушение регенерации и заместительную фиброзно-жировую дистрофию (рис. 1) [4].



**Рис. 1.** Патогенез повреждения мышечных волокон при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Адаптировано из [4]

**Fig. 1.** Pathogenesis of muscle fiber damage in progressive Duchenne muscular dystrophy. Adapted from [4]

Мутация в гене *DMD* приводит к отсутствию или синтезу нефункционального белка дистрофина, что нарушает стабильность дистрофин-гликопротеинового комплекса сарколеммы; клеточная мембрана становится крайне хрупкой и часто повреждается при сокращениях мионов, что подтверждается высоким уровнем рабдомиолиза и повышением активности в крови ферментов: креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы. Нарушение целостности сарколеммы сопровождается дизрегуляцией NO-синтазы и кальциевого обмена, нарушается мембранный потенциал, происходят дизрегуляция митохондрий и снижение синтеза аденозинтрифосфорной кислоты. Этот процесс запускает дальнейший каскад патогенеза ПМД Дюшенна [4–6].

Скелетная мышца в норме имеет достаточно привилегированный иммунный статус с небольшим количеством антиген-презентирующих и провоспалительных клеток, с минимальной экспрессией главных комплексов гистосовместимости. Такой эволюционный механизм жесткого противовоспалительного контроля позволяет при травме мышечного волокна быстро ограничивать фагоцитарную функцию, сменяющуюся активацией фиброадипозных предшественников (ФАП) и сателлитных клеток и последующей регенерацией мышечных волокон и внеклеточного матрикса [4–6].

При ПМД Дюшенна и врожденный, и адаптивный иммунитет хронически напряжены в зонах повреждения мышечных волокон, наблюдается их инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами. Предполагаются нарастающая роль адаптивного иммунитета по мере прогрессирования заболевания, патологическое ремоделирование метаболического и эпигенетического ландшафта макрофагов, мигрирующих в зоны повреждения мышц [7].

### Существующие терапевтические опции

Несмотря на многолетние исследования, радикального лечения ПМД Дюшенна не существует. Системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) с противовоспалительной целью позволило замедлить у пациентов с ПМД Дюшенна утрату мышечной силы и функций и отсрочить потерю амбулаторности в среднем на 2–4 года, а новые поколения препаратов этой группы дали возможность снизить бремя нежелательных явлений [8, 9]. В настоящее время применение ГКС является «золотым стандартом» лечения пациентов с ПМД Дюшенна [1].

Поиск вариантов лечения, направленных на устранение первичной проблемы — дефекта гена *DMD* и восстановление синтеза белка дистрофина, привел к формированию новых патогенетических терапевтических подходов, таких как экзон-скиппинг (exon-skipping, пропуск экзонов), супрессия стоп-кодонов и генозаместительная терапия [10].

Для пропуска различных экзонов гена *DMD* применяются антисмысловые олигонуклеотиды. Механизм

их действия заключается в «изъятии» определенного экзона, что приводит к восстановлению рамки считывания при трансляции на рибосоме. Этот механизм позволяет оставшейся части гена участвовать в построении несколько укороченной, но функционирующей версии белка дистрофина. Препарат этеплирсен направлен на пропуск 51-го экзона, голодирсен и вилтолларсен — на пропуск 53-го экзона, касимерсен приводит к скиппингу 45-го экзона [10]. В Российской Федерации из препаратов данной группы зарегистрирован только вилтолларсен. В клинических исследованиях введение препаратов этой группы сопровождалось увеличением экспрессии белка дистрофина в биоптатах мышечной ткани пациентов с ПМД Дюшенна и замедлением угасания моторных навыков по сравнению с контрольной группой, получавшей базисную терапию ГКС. Для голодирсена и этеплирсена опубликованы данные по их влиянию на отсрочку потери амбулаторности [11, 12].

Терапия, направленная на супрессию стоп-кодонов препаратом аталурен при нонсенс-мутациях в гене *DMD*, зарегистрирована в Российской Федерации с 2020 г. Препарат действует на этапе трансляции белка в рибосоме, позволяя пропустить преждевременно возникший стоп-кодон и считать матричную РНК полностью, что приводит к синтезу полноразмерного белка дистрофина. В клинических исследованиях было показано, что применение аталурена приводит к частичному восстановлению экспрессии белка дистрофина в мышечных волокнах, а, по данным сравнительного исследования регистра STRIDE, у пациентов с ПМД Дюшенна, длительно находящихся на терапии аталуреном, и регистра CINRG DNHS пациентов с ПМД Дюшенна, получавших только стандартную терапию, отсрочка потери амбулаторности составила 5,4 года [13].

Существующая генозаместительная терапия ПМД Дюшенна основана на доставке гена микродистрофина с помощью специально отобранного аденоассоциированного вируса. Размер самого гена *DMD* примерно в 3 раза превышает емкость аденоассоциированного вируса, поэтому используется доставка укороченного гена, кодирующего укороченный вариант белка, с целью формирования более мягкого фенотипа — ПМД Беккера [10]. Единственным зарегистрированным в мире препаратом в настоящее время является деландистроген моксепарвовек. В клинических исследованиях он продемонстрировал высокую экспрессию микродистрофина в биоптатах мышечной ткани и улучшение моторной функции. Ожидается положительное влияние деландистрогена моксепарвовека на отсрочку потери амбулаторности [14].

Таким образом, при ПМД Дюшенна существующая в настоящее время концепция стандартной терапии при помощи ГКС, позволяющая отсрочить потерю амбулаторности на 3–5 лет, была дополнена новыми видами патогенетической терапии, направленными на повышение экспрессии дистрофина или синтез

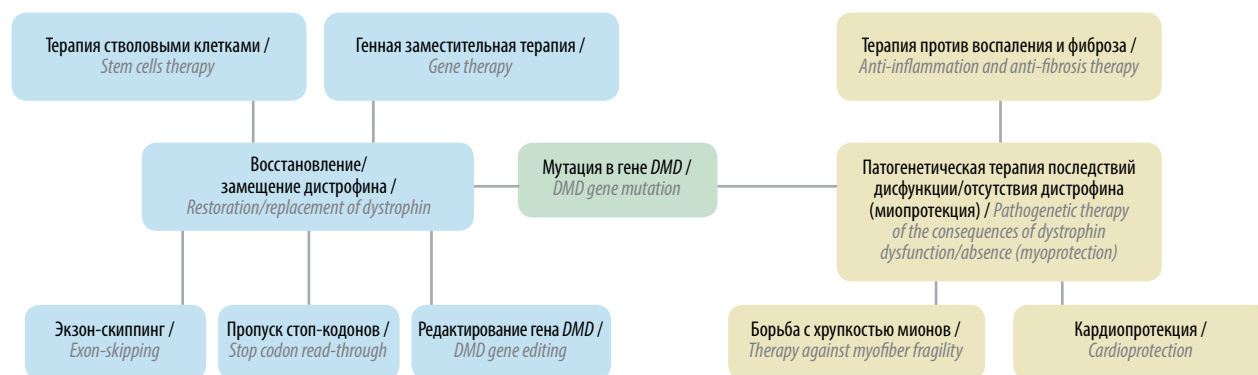


Рис. 2. Различные механизмы воздействия на звенья патогенеза при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

Fig. 2. Different mechanisms of pathogenetic paths influence in progressive Duchenne muscular dystrophy

микродистрофина, что позволило еще больше отсрочить утрату самостоятельной ходьбы у таких пациентов [1]. В то же время использование в клинических исследованиях суррогатных конечных точек и малых выборок вместе со сложностью стандартизации измерений и недостижением первичных конечных точек в исследованиях III фазы для отдельных препаратов продолжают быть причинами критики крупнейших регуляторов США и Евросоюза [15]. Это привело к различиям в регуляторном статусе препаратов для лечения ПМД Дюшенна на территории США и Евросоюза, часть препаратов зарегистрированы на территории Российской Федерации (аталурен и вилтоларсен)<sup>1</sup>.

Также хочется отметить, что в различных популяциях типы мутаций могут варьировать. В большинстве стран наиболее распространены делеции, которые составляют до 80 % мутаций [16–18]. В Европе и России делеции составляют около половины мутаций, имеется значимо высокое количество нонсенс-мутаций, также в России отмечается довольно поздняя молекулярно-генетическая верификация диагноза [18, 19]. Существующие в настоящее время виды экзон-скиппинг-терапии могут охватывать совокупно до 27 % пациентов с ПМД Дюшенна, до 18 % пациентов подходят для терапии методом пропуска стоп-кодонов [19, 20]. Генозаместительная терапия в настоящее время доступна по четко описанным критериям, включающим возраст, отсутствие антител к специфическому аденоассоциированному вирусу и отсутствие делеции 8–9-го экзонов гена *DMD*<sup>2</sup>. Таким образом, имеется значительная незакрытая потребность российских пациентов с ПМД Дюшенна в терапевтических подходах, действующих вне зависимости от мутации в гене *DMD*. Продолжаются поиски альтернативных видов терапии, большие

надежды возлагаются на новые виды антисмысловой терапии, варианты обхода ограничений размера аденовирусной векторной доставки и CRISPR-Cas9-платформы [10, 21].

С учетом высокой потребности в патогенетическом лечении ПМД Дюшенна вне зависимости от вариантов мутаций многочисленные исследования были направлены на изучение эпигенетической регуляции и каскада патологических изменений, происходящих в мышечной ткани вследствие отсутствия или дефекта белка дистрофина. В связи с этим, кроме препаратов патогенетической терапии, направленных на восстановление экспрессии белка дистрофина, большое количество препаратов с отличным механизмом действия исследуется с целью воздействия на вторичные патогенетические процессы [5, 10, 22]. Схематическое изображение механизмов целевой коррекции патогенетических звеньев ПМД Дюшенна представлено на рис. 2.

### Гистондеацетилаза – связующий эпигенетический регулятор ключевых звеньев патогенеза прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

Гистондеацетилаза (ГДАЦ) – регуляторный эпигенетический фермент, отрезающий ацетильные группы с лизиновых остатков гистонов, что приводит к сворачиванию структуры гистона и снижению доступности ДНК. И наоборот, ферменты гистонацетилтрансферазы добавляют такие группы, разворачивая структуры гистонов, делая ДНК более доступной для транскрипционных факторов. Соотношение модификаций гистонов активирует или ингибирует транскрипцию, обеспечивая доступность ДНК в нужное время и в нужном месте [5].

<sup>1</sup>По данным государственных реестров. Доступны по: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>; <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

<sup>2</sup>Фонд «Круг добра». Категории детей, которым показано назначение лекарственного препарата деландистроген моксепарвовек. Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей>.

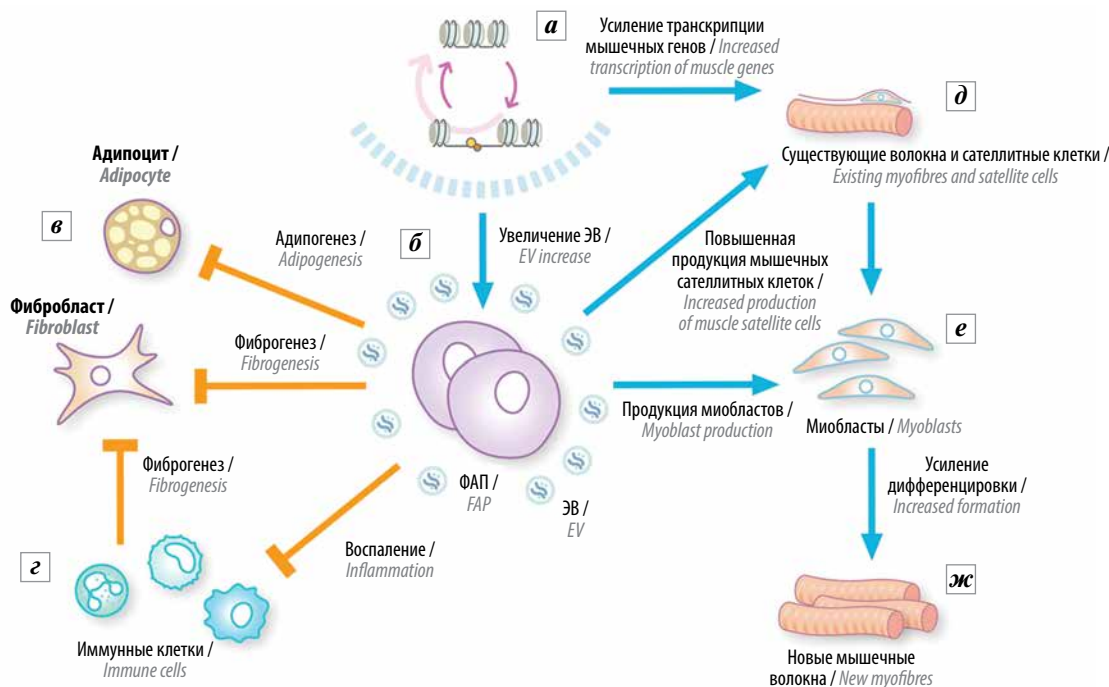
Нарушение структуры дистрофин-гликопротеинового комплекса сарколеммы сопровождается ингибированием связанного с ним фермента NO-синтазы, а низкий уровень оксида азота, в свою очередь, приводит к гиперактивации внутриклеточных гистондеацетилаз [23, 24]. Повышение активности ГДАЦ ассоциируется с подавлением регуляторных Т-лимфоцитов и снижением их супрессивной функции, что приводит к хроническому дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов и поддержанию воспаления в мышечной ткани [6, 25, 26]. В доклинических исследованиях продемонстрировано снижение моноцитарно-макрофагальной инфильтрации мышц на фоне применения ингибиторов ГДАЦ [27].

Гиперактивность ГДАЦ снижает уровень миогенных микрорибонуклеиновых кислот и стимулирует ФАП к дифференцировке в фибробласты и адипоциты и дальнейшей продукции соединительной и жировой ткани. Без вовлечения ФАП дифференцировка клеток-сателлитов в миоциты ограничена, кроме того, высокий уровень ГДАЦ снижает экспрессию миогенных факторов MyoD и MEF2 [24]. Таким образом, высокий

уровень ГДАЦ играет важную роль в патогенезе мышечной дистрофии Дюшенна и не только поддерживает хроническое воспаление, ограничивает мышечную регенерацию, но и стимулирует фиброзно-жировое замещение утраченной мышечной ткани [5].

### Гивиностат – первый ингибитор гистондеацетилазы для эпигенетического патогенетического лечения прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна

В доклинических исследованиях фармакологическая блокада ГДАЦ продемонстрировала снижение инфильтрации, фиброза и улучшение компенсаторной регенерации на мышинной модели, вместе с сокращением зон некроза [28]. Также было продемонстрировано положительное влияние ингибирования ГДАЦ на уровни миогенных микрорибонуклеиновых кислот, продуцируемых мезенхимальными ФАП, промотирующих регенераторную дифференцировку клеток-сателлитов миоцитов [29]. Множественные эффекты ингибирования ГДАЦ и их влияние на патогенез при ПМД Дюшенна представлены на рис. 3.



**Рис. 3.** Множественные эффекты ингибирования гистондеацетилазы и их влияние на патогенез прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна: а — снижение конденсации хроматина и восстановление транскрипции генов; б — увеличение количества ЭВ, продуцируемых ФАП, которые содержат микрорибонуклеиновые кислоты, влияющие на биологические процессы, контролирующие регенерацию мышц, фиброгенез и воспаление; в — снижение дифференциации ФАП в адипоциты и фибробласты; г — снижение хронического воспаления и продукции воспалительных цитокинов, что также снижает фиброз; д — увеличение транскрипции мышечных генов и уменьшение дегенерации/некроза миофибрилл; е — повышение слияния миобластов в дифференцированные миоциты; ж — повышение образования регенерирующих центронуклеарных миофибрилл. ЭВ — экстрацеллюлярные везикулы; ФАП — фиброадипогенный предшественник. Адаптировано из [5]

**Fig. 3.** Multiple effects of histone deacetylase inhibition on progressive Duchenne muscular dystrophy-related pathogenesis: a — reduction in condensation of chromatin and restoration of gene transcription; б — increase in the number of EVs produced by FAPs that contain microribonucleic acids that influence the biological processes controlling muscle regeneration, fibrogenesis, and inflammation; в — decrease in the differentiation of FAPs into adipocytes and fibroblasts; г — decrease in chronic inflammation and reduction in inflammatory cytokines production, which also reduces fibrosis; д — increasing transcription of muscle genes and decrease of degeneration/necrosis of myofibrils; е — increasing fusion of myoblasts into differentiated myotubes; ж — increasing formation of regenerating, center-nucleated myofibers. EV — extracellular vesicle; FAP — fibroadipogenic progenitor. Adapted from [5]

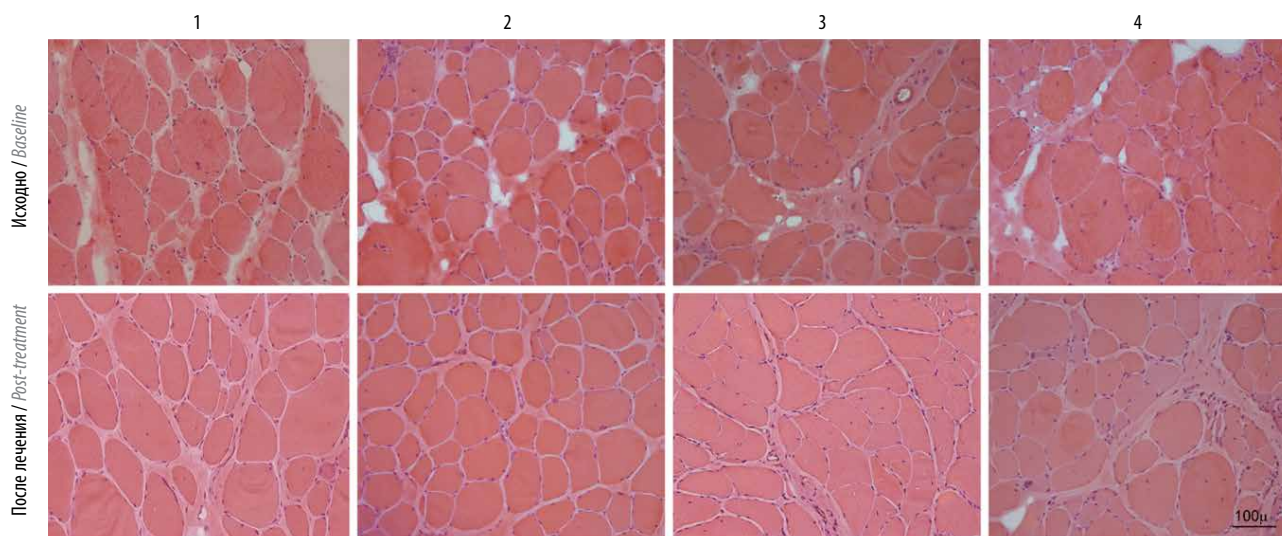
Препараты для ингибирования ГДАЦ исследуются в медицине достаточно давно, преимущественно для применения в онкогематологии. Их класс-специфические типичные эффекты и нежелательные явления известны и изучены. Ингибирование ГДАЦ оказывает положительный эффект на основные патогенетические последствия отсутствия или дисфункции белка дистрофина и имеет очевидные перспективы в лечении ПМД Дюшенна, однако препараты данного класса имеют относительно узкое терапевтическое окно, а постоянное применение их высоких доз ограничено типичными нежелательными явлениями в виде тошноты, рвоты и тромбоцитопении [27, 30].

Гивиностат — перспективный пероральный ингибитор ГДАЦ, разработанный для лечения ПМД Дюшенна, продемонстрировавший в переносимых дозах выраженные целевые миопротективные противовоспалительные и антифиброзные эффекты [27]. В доклинических исследованиях на мышинной модели гивиностат показал дозозависимое положительное влияние на моторную функцию, снизил воспалительную и жировую инфильтрацию и фиброз, также отмечалось благоприятное изменение уровня миогенных РНК, функционально связанных с развитием сердечной недостаточности [31].

В клиническом исследовании I фазы гивиностата были продемонстрированы безопасность доз 50 и 100 мг и снижение продукции провоспалительных цитокинов [32]. В исследовании II фазы первичная конечная точка гистологического эффекта лечения пациентов с ПМД Дюшенна гивиностатом была достигнута с увеличением размеров мионов и дополнительным снижением некроза, фиброза и жирового замещения (рис. 4) [33].

Гивиностат последовательно показал эффективность и в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы EPIDYS (Epigenetic Rescue of Dystrophin Dysfunction — эпигенетическая помощь при дисфункции дистрофина). В исследовании участвовал 41 центр, было включено 179 пациентов с ПМД Дюшенна с рандомизацией 2:1 в группы приема гивиностата и плацебо соответственно, на фоне приема ГКС в течение 72 нед [34]. Первичная конечная точка была достигнута — время подъема на 4 ступени было на 1,78 с статистически значимо меньше в группе гивиностата. Также были продемонстрированы положительные тренды других тестов оценки моторных функций: оценки по шкале «Северная Звезда», времени подъема из положения лежа на спине, теста 6-минутной ходьбы. Кроме того, в группе гивиностата по сравнению с плацебо зафиксировано снижение на 30 % жировой фракции в латеральной широкой мышце бедра (рис. 5) [35]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, которые отмечались у 1/3 пациентов, были диарея, тромбоцитопения и рвота. Нежелательные явления были дозозависимыми и управляемыми, не было обнаружено новых сигналов безопасности [34].

Долгосрочные данные эффективности и безопасности в сравнении с исторической когортой были представлены на конференции Ассоциации мышечной дистрофии (Muscular Dystrophy Association, MDA) в марте 2025 г. Медиана возраста потери амбулаторности в группе гивиностата была больше почти на 3 года. Профиль безопасности препарата оставался стабильным [36, 37]. Долгосрочные данные эффективности гивиностата демонстрируют замедление утраты форси-



**Рис. 4.** Результаты биопсии мышечной ткани у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (1–4) до и через 12 мес после терапии гивиностатом. Окрашивание гематоксилином и эозином. Оценка морфометрии и зон некроза, фиброза и замещения жировой тканью. Адаптировано из [33]  
**Fig. 4.** Muscle biopsy from Duchenne muscular dystrophy patients (1–4) before and after 12 months of givinostat therapy. Hematoxylin and eosin staining. The evaluation of morphometry and necrosis, fibrosis and fat replacement areas. Adapted from [33]

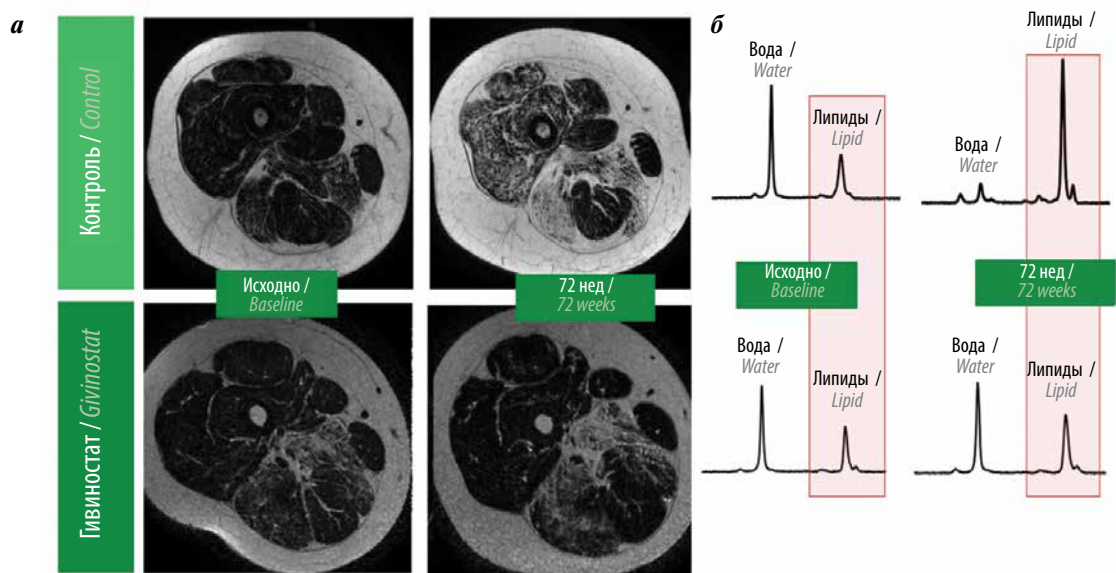


Рис. 5. Данные магнитно-резонансной томографии мышц бедра в режиме T1-взвешенных изображений (а) и магнитно-резонансной спектроскопии (б) у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в рамках клинического исследования EPIDYS. Адаптировано из [35]

Fig. 5. T1-weighted muscle magnetic resonance imaging (a) and magnetic resonance spectroscopy data (b) of thigh muscles in Duchenne muscular dystrophy patients during EPIDYS clinical trial. Adapted from [35]

рованной жизненной емкости легких до 2–3 % в год [38]. В исследовании EPIDYS также был продемонстрирован тренд замедления снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с ПМД Дюшенна до 1,2 % в группе гивиностата за 72 нед по сравнению с 3,4 % в группе плацебо [39].

Гивиностат в настоящее время является единственным лекарственным препаратом для патогенетического лечения мышечной дистрофии Дюшенна, имеющим регистрацию и в США, и Евросоюзе. Показания к применению, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Правительства США (Food and Drug Administration, FDA): для лечения ПМД Дюшенна у пациентов в возрасте 6 лет и старше [40]. Показания к применению, одобренные Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA): для лечения ПМД Дюшенна у амбулаторных пациентов в возрасте 6 лет и старше в сочетании с терапией ГКС [41].

### Перспективы применения миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии

Одобрение в США и Евросоюзе препарата гивиностат открывает возможности лечения пациентов с ПМД Дюшенна вне зависимости от вида мутации в гене *DMD*. Стабильность профиля безопасности позволяет рассматривать перспективы комбинации гивиностата с препаратами для увеличения продукции белка дистрофина. Предполагаем, что наилучший терапевтический эффект может быть достигнут при своевременном

применении гормональной, миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии в сочетании с терапией, направленной на синтез белка дистрофина или микродистрофина. Также необходим прием кардиопротективной терапии и высоких доз витамина D<sub>3</sub>.

Восстановление транскрипции гена *DMD*, сниженной при ПМД Дюшенна, может иметь синергизм с другими препаратами, восстанавливающими рамку считывания, такими как терапия методами пропуска экзонов и стоп-кодонов. Показано, что при ПМД Дюшенна транскрипция гена *DMD* подавлена из-за ремоделирования хроматина, а добавление гивиностата частично ее восстанавливает [5, 42]. В доклинических исследованиях был получен подтвержденный синергический эффект при использовании гивиностата с препаратами антисмысловой терапии [43].

Кардиореспираторные осложнения по-прежнему являются главной причиной смертности пациентов с ПМД Дюшенна и ПМД Беккера [1]. Внедрение стандартов ведения и новых методов патогенетической терапии позволило сместить кривые сохранения амбулаторности и выживаемости вправо. Для пациентов с ПМД Беккера не существует патогенетического лечения прогрессирующего поражения сердца, тогда как применение миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии могло бы рассматриваться в качестве одной из опций для лечения кардиомиопатии и поддержки скелетных мышц. При ПМД Дюшенна терапия с применением пропуска экзонов демонстрирует явный эффект для скелетной мускулатуры, однако влияние на сердечную мышцу ограниче-

но, тогда как новые препараты группы антисмысловых нуклеотидов и генная терапия имеют лучшую биодоступность к кардиомиоцитам [44]. Дальнейшие долгосрочные исследования позволят оценить влияние терапии гивиностатом на сердечно-сосудистую систему и выживаемость пациентов с ПМД Дюшенна.

## Заключение

Гивиностат — первый ингибитор ГДАЦ для лечения ПМД Дюшенна, оказывающий положительный эффект

на ключевые патогенетические последствия дисфункции дистрофина. Эпигенетический механизм действия позволяет использовать его для пациентов с любой мутацией в гене *DMD* для миопротективной противовоспалительной и антифиброзной терапии. По данным многочисленных клинических исследований, применение гивиностата улучшает моторную функцию, снижает воспалительную инфильтрацию и фиброзно-жировую дегенерацию мышечной ткани, а также позволяет отсрочить потерю амбулаторности почти на 3 года.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Дети». 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/773\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/773_1). Clinical guidelines “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy. Children”. 2023. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/773\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/773_1). (In Russ.).
2. 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
3. Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
4. Dowling P., Swandulla D., Ohlendieck K. Cellular pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy: progressive myofibre degeneration, chronic inflammation, reactive myofibrosis and satellite cell dysfunction. *Eur J Transl Myol* 2023;33(4):11856. DOI: 10.4081/ejtm.2023.11856
5. Aartsma-Rus A. Histone deacetylase inhibition with givinostat: a multi-targeted mode of action with the potential to halt the pathological cascade of Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol* 2025;12:1514898. DOI: 10.3389/fcell.2024.1514898
6. Bez Batti Angulski A., Hosny N., Cohen H. et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol* 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
7. Bhattarai S., Li Q., Ding J. et al. TLR4 is a regulator of trained immunity in a murine model of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun* 2022;13(1):879. DOI: 10.1038/s41467-022-28531-1
8. Kim S., Campbell K., Fox D. et al. Corticosteroid treatments in males with Duchenne muscular dystrophy: treatment duration and time to loss of ambulation. *J Child Neurol* 2015;30:1275–80. DOI: 10.1177/0883073814558120
9. Dang U., Damsker J., Guglieri M. et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled Trial. *Neurology* 2024;102:e208112. DOI: 10.1212/WNL.00000000000208112
10. Krishna L., Prashant A., Kumar Y. et al. Molecular and biochemical therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Int* 2024;16:731–60. DOI: 10.3390/neurolint16040055
11. Muntoni F., Seferian A., Straub V. et al. Six-year long-term safety and efficacy of golodisen in patients with DMD vs mutation-matched external controls. Available at: <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/550d636b-d4a0-4fc0-b2b6-4ebb5024a469>.
12. Mathews K., Grabich S., Dharmarajan S. et al. Comparative analysis of loss of ambulation in eteplirsen-treated patients with DMD in the EVOLVE Study and propensity score-weighted external controls. Available at: <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/861d1ee-c131-4e9f-9c8b-bb233cb81e91>.
13. Mercuri E., Muntoni F., Buccella F. et al. Age at loss of ambulation in patients with DMD from the STRIDE registry and the CINRG natural history study: a matched cohort analysis. *Neuromuscul Disord* 2022;32:S52. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.07.045
14. Mendell J., Muntoni F., McDonald C. et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025;31:332–41. DOI: 10.1038/s41591-024-03304-z
15. Mah J. Therapeutic options for Duchenne muscular dystrophy: hope or hype? *Ther Adv Neurol Disord* 2025;18:17562864251346326. DOI: 10.1177/17562864251346326
16. Gambetta K., McCulloch M., Lal A. et al. Diversity of dystrophin gene mutations and disease progression in a contemporary cohort of duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2022;43:855–67. DOI: 10.1007/s00246-021-02797-6
17. Ma P., Zhang S., Zhang H. et al. Comprehensive genetic characteristics of dystrophinopathies in China. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:109. DOI: 10.1186/s13023-018-0853-z
18. Neri M., Rossi R., Trabanello C. et al. The genetic landscape of dystrophin mutations in Italy: a nationwide study. *Front Genet* 2020;11:131. DOI: 10.3389/fgene.2020.00131
19. Sparber P., Zinina E., Shchagina O. et al. Molecular and genetic characteristics of patients from the National Registry of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in the Russian Federation: pilot analysis. *J Neuromuscul Dis* 2025;22:143602251356189. DOI: 10.1177/22143602251356189
20. Leckie J., Zia A., Yokota T. An updated analysis of exon-skipping applicability for Duchenne muscular dystrophy using the UMD-DMD Database. *Genes* 2024;15:1489. DOI: 10.3390/genes15111489
21. Bengtsson N., Tasfaout H., Chamberlain J. The road toward AAV-mediated gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther* 2025;33:2035–51. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.03.065
22. Bello L., Sansone V., Masson R. et al. The epigenetic rescue of dystrophin dysfunction study of givinostat in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients. *Acta Myol* 2024;43(3):114, 115. DOI: 10.36185/2532-1900-637
23. Kodippili K., Rudnicki M. Satellite cell contribution to disease pathophysiology in Duchenne muscular dystrophy. *Front Physiol* 2023;14:1180980. DOI: 10.3389/fphys.2023.1180980
24. Marrone A., Shcherbata H. Dystrophin orchestrates the epigenetic profile of muscle cells via miRNAs. *Front Genet* 2011;2:64. DOI: 10.3389/fgene.2011.00064
25. Licciardi P., Karagiannis T. Regulation of immune responses by histone deacetylase inhibitors. *ISRN Hematol* 2012;2012:1–10. DOI: 10.5402/2012/690901
26. Beier U., Akimova T., Liu Y. et al. Histone/protein deacetylases control Foxp3 expression and the heat shock response of T-regulatory cells. *Curr Opin Immunol* 2011;23:670–8. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.002
27. Mozzetta C., Sartorelli V., Puri P. HDAC inhibitors as pharmacological treatment for Duchenne muscular dystrophy: a discovery journey

- from bench to patients. *Trends Mol Med* 2024;30:278–94. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.01.007
28. Minetti G., Colussi C., Adami R. et al. Functional and morphological recovery of dystrophic muscles in mice treated with deacetylase inhibitors. *Nat Med* 2006;12:1147–50. DOI: 10.1038/nm1479
  29. Sandonà M., Consalvi S., Tucciarone L. et al. HDAC inhibitors tune miRNAs in extracellular vesicles of dystrophic muscle-resident mesenchymal cells. *EMBO Rep* 2020;21(9):e50863. DOI: 10.15252/embr.202050863
  30. Sandonà M., Cavioli G., Renzini A. et al. Histone deacetylases: molecular mechanisms and therapeutic implications for muscular dystrophies. *Int J Mol Sci* 2023;24:4306. DOI: 10.3390/ijms24054306
  31. Licandro S., Crippa L., Pomarico R. et al. The pan HDAC inhibitor Givinostat improves muscle function and histological parameters in two Duchenne muscular dystrophy murine models expressing different haplotypes of the *LTBP4* gene. *Skelet Muscle* 2021;11(1):19. DOI: 10.1186/s13395-021-00273-6
  32. Furlan A., Monzani V., Reznikov L. et al. pharmacokinetics, safety and inducible cytokine responses during a phase I trial of the oral histone deacetylase inhibitor ITF2357 (Givinostat). *Mol Med* 2011;17:353–62. DOI: 10.2119/molmed.2011.00020
  33. Bettica P., Petrini S., D'Oria V. et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26:643–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.07.002
  34. Mercuri E., Vilchez J., Boespflug-Tanguy O. et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2024;23:393–403. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X
  35. Bettica P. Givinostat effect on muscle fat fraction: confirmatory evidence in Duvyzat NDA approval. Available at: [https://isctm.org/public\\_access/21st\\_Annual/Presentation/Session1\\_Bettica.pdf](https://isctm.org/public_access/21st_Annual/Presentation/Session1_Bettica.pdf).
  36. Brandsema J., Acsadi G., Coceani N. et al. Long-term safety of givinostat in patients with Duchenne muscular dystrophy: results from an open-label extension study. MDA Clinical and Scientific Conference, 2025. Poster No. 275. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/long-term-safety-of-givinostat-in-patients-with-duchenne-muscular-dystrophy-results-from-an-open-label-extension-study/>.
  37. Gomes Andres D., Sansone V., Phan H. et al. Givinostat efficacy in Duchenne muscular dystrophy: natural history comparison applying propensity score matching. MDA Clinical and Scientific Conference, 2025. Poster No. 87. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/givinostat-efficacy-in-duchenne-muscular-dystrophy-natural-history-comparison-applying-propensity-score-matching/>.
  38. McDonald C., Lavery C., Finanger E. et al. Givinostat effect on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy before and after ambulation loss: results from EPIDYS, OLE, and PRO-DMD-01. MDA Clinical and Scientific Conference, 2025. Poster No. 80. Available at: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/givinostat-effect-on-respiratory-function-in-duchenne-muscular-dystrophy-before-and-after-ambulation-loss-results-from-epidys-ole-and-pro-dmd-01>.
  39. Mercury E., Byrne B., Niks E. et al. Cardiac safety data for givinostat in ambulant patients with Duchenne muscular dystrophy. EPNS 2025 Abstract Book. P. 678. Available at: [https://epns-congress.com/wp-content/uploads/2025/07/EPNS25\\_Abstractbook.pdf](https://epns-congress.com/wp-content/uploads/2025/07/EPNS25_Abstractbook.pdf).
  40. Givinostat FDA label for New Drug Application 217865. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/217865Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217865Orig1s000lbl.pdf).
  41. Duvyzat : EPAR – Medicine overview. Reference Number: EMA/155565/2025. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/duvyzat-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/duvyzat-epar-medicine-overview_en.pdf).
  42. García-Rodríguez R., Hiller M., Jiménez-Gracia L. et al. Premature termination codons in the *DMD* gene cause reduced local mRNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117:16456–64. DOI: 10.1073/pnas.1910456117.
  43. Bizot F., Goossens R., Tensorer T. et al. Histone deacetylase inhibitors improve antisense-mediated exon-skipping efficacy in mdx mice. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022;30:606–20. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.11.017
  44. Lupu M., Pintilie I., Teleanu R. et al. Early cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a case report and literature update. *Int J Mol Sci* 2025;26:1685. DOI: 10.3390/ijms26041685

**ORCID автора / ORCID of author**

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

**Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

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

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 11.08.2025. Принята к публикации: 18.09.2025. Опубликовано онлайн: 24.12.2025.

Article submitted: 11.08.2025. Accepted for publication: 18.09.2025. Published online: 24.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-47-63>

# Нейровизуализация при наследственных нервно-мышечных болезнях: обзор литературы с клиническими примерами

**Ф.М. Бостанова, И.В. Шаркова, А.Ф. Муртазина**

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

**Контакты:** Фатима Мунияминовна Бостанова [bostanova@med-gen.ru](mailto:bostanova@med-gen.ru)

Наследственные нервно-мышечные болезни (НМБ) – клинически и генетически гетерогенная группа, характеризующаяся поражением нейромоторного аппарата. Настоящая работа представляет собой обзор литературы, посвященной нейровизуализации при наследственных НМБ, с акцентом на изменения, выявляемые при магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Цель работы – обобщить магнитно-резонансные паттерны поражения белого вещества при наследственных НМБ на основе обзора литературы и клинических наблюдений, оценить возможные клинико-визуализационные корреляции.

Проведен обзор литературы, посвященной нейровизуализации при наследственных НМБ, в базе PubMed с 1984 г. по июль 2025 г. по следующим ключевым словам: (white matter lesion) AND (myotonic dystrophy), (white matter lesion) AND (hereditary neuropathy), (white matter lesion) AND (Charcot-Marie-Tooth), (white matter lesion) AND (muscular dystrophy), (white matter lesion) AND (myasthenic syndrome), (white matter lesion) AND (motor neuron disease). Всего в обзор по теме было включено 107 публикаций. Представлена серия клинических наблюдений, включая данные магнитно-резонансной томографии, со следующими верифицированными диагнозами: болезнь Шарко–Мари–Тута 1Х-типа, миотоническая дистрофия 1-го и 2-го типов и врожденная мерозин-дефицитная мышечная дистрофия, пояснично-конечностная мышечная дистрофия 23-го типа.

Изученные данные литературы свидетельствуют о том, что нейровизуализация при наследственных НМБ нередко выявляет характерные признаки поражения белого вещества головного мозга, которые имеют как диагностическое, так и прогностическое значение, особенно при миотонических дистрофиях, мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и болезни Шарко–Мари–Тута 1Х-типа. Серия клинических наблюдений иллюстрирует разнообразие магнитно-резонансных паттернов и их связь с клиническими проявлениями, что подтверждает необходимость интеграции нейровизуализации в диагностику НМБ.

**Ключевые слова:** наследственная нервно-мышечная болезнь, магнитно-резонансная томография, белое вещество, лейкоэнцефалопатия, болезнь Шарко–Мари–Тута, мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия, болезнь мотонейрона, врожденный миастенический синдром

**Для цитирования:** Бостанова Ф.М., Шаркова И.В., Муртазина А.Ф. Нейровизуализация при наследственных нервно-мышечных болезнях: обзор литературы с клиническими примерами. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3):47–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-47-63>

## Neuroimaging in hereditary neuromuscular disorders: a literature review and clinical case reports

**F.M. Bostanova, I.V. Sharkova, A.F. Murtazina**

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

**Contacts:** Fatima Muniyaminovna Bostanova [bostanova@med-gen.ru](mailto:bostanova@med-gen.ru)

Hereditary neuromuscular disorders (NMDs) comprise a clinically and genetically heterogeneous group of conditions characterized by the involvement of the peripheral nervous system and skeletal muscles. This work presents a literature review focusing on brain neuroimaging findings in hereditary NMDs detected by magnetic resonance imaging.

The aim of this work was to describe and synthesize current data on brain magnetic resonance imaging abnormalities across various hereditary NMDs, based on a literature review and a clinical case series, and to evaluate potential clinico-radiological correlations.

A literature search was conducted in the PubMed database from 1984 to 2025 July using keywords including (white matter lesion) AND (myotonic dystrophy), (white matter lesion) AND (hereditary neuropathy), (white matter lesion) AND

(Charcot–Marie–Tooth), (white matter lesion) AND (muscular dystrophy), (white matter lesion) AND (myasthenic syndrome), and (white matter lesion) AND (motor neuron disease). A total of 107 publications were included in the final review. A clinical case series with magnetic resonance imaging data is also presented, including Charcot–Marie–Tooth disease type 1X, myotonic dystrophy types 1 and 2, merosin-deficient congenital muscular dystrophy, and limb-girdle muscular dystrophy type 23.

The reviewed literature indicates that brain magnetic resonance imaging can have both diagnostic and prognostic clinical significance in some hereditary NMDs, especially in myotonic dystrophies, merosin-deficient muscular dystrophy, and Charcot–Marie–Tooth disease type 1X. The presented case series illustrates the variety of magnetic resonance imaging patterns and their association with clinical manifestations, underscoring the importance of integrating neuroimaging into the diagnostic workup for hereditary NMDs.

**Keywords:** hereditary neuromuscular disorder, magnetic resonance imaging, white matter, leukoencephalopathy, Charcot–Marie–Tooth disease, muscular dystrophy, myotonic dystrophy, motor neuron diseases, congenital myasthenic syndrome

**For citation:** Bostanova F.M., Sharkova I.V., Murtazina A.F. Neuroimaging in hereditary neuromuscular disorders: a literature review and clinical case reports. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(3):47–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-47-63>

## Введение

Наследственные нервно-мышечные болезни (НМБ) представляют собой гетерогенную группу расстройств, связанных с поражением периферических мотонейронов и нервов, нервно-мышечного синапса и/или мышечных волокон, что клинически часто проявляется слабостью, утомляемостью и/или нарушением чувствительности [1]. Масштаб генетического разнообразия наследственных НМБ иллюстрируют последние обзоры литературы: идентифицировано >1200 генетических форм, задействующих ≥680 генов/белков, что влияет на номенклатуру и классификацию [2].

Современные исследования, посвященные нейровизуализации при НМБ, демонстрируют комплексный подход, включающий одновременный анализ поражений нервно-мышечного аппарата и центральной нервной системы (ЦНС). В частности, эти исследования акцентируют внимание на выявлении паттернов поражения белого вещества (БВ) головного мозга (ГМ), что позволяет уточнить их связь с клиническими проявлениями. Лейкоэнцефалопатия — общий описательный термин, применяемый для обозначения патологических изменений БВ ГМ независимо от их этиологии (генетические или приобретенные) [3]. Данный термин преимущественно используется для указания локализации поражения на основе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и клинического обследования, без уточнения конкретной причины патологии. Лейкодистрофии, в отличие от лейкоэнцефалопатий, представляют собой редкие генетические болезни, связанные с первичным нарушением процессов миелинизации или поддержания миелина в ЦНС, приводящим к гипо- или демиелинизации [3, 4].

Цель работы — обобщить МРТ-паттерны поражения белого вещества при наследственных НМБ на основе обзора литературы и клинических наблюдений, оценить возможные клиничко-визуализационные корреляции.

Был проведен обзор литературы, посвященной нейровизуализации при наследственных НМБ, в базе PubMed с 1984 г. по июль 2025 г. по следующим ключевым словам: (white matter lesion) AND (myotonic dystrophy), (white matter lesion) AND (hereditary neuropathy), (white matter lesion) AND (Charcot–Marie–Tooth), (white matter lesion) AND (muscular dystrophy), (white matter lesion) AND (myasthenic syndrome), (white matter lesion) AND (motor neuron disease). Поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (myotonic dystrophy) выдал 75 статей, поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (hereditary neuropathy) — 47 статей, поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (Charcot–Marie–Tooth)—37 статей, поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (muscular dystrophy) — 91 статью, поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (motor neuron disease) — 89 статей. Поиск по ключевым словам (white matter lesion) AND (myasthenic syndrome) не дал прямых результатов, однако при ручном поиске были найдены и включены в обзор 2 статьи. После первичного скрининга заголовков, аннотаций и дальнейшей полной оценки публикаций в данный обзор литературы были включены 52 публикации. Ручной поиск литературы привел к включению дополнительно 55 статей, охватывающих данные нейровизуализации при наследственных НМБ (рис. 1). На этапе анализа собранной литературы после применения критериев исключения всего в обзор по теме было включено 107 публикаций. Критерии исключения: исследования *in vivo* на животных моделях, *in vitro*, *in silico*; статьи без данных о нейровизуализации при наследственных НМБ; исследования, не касающиеся интересующих нас нозологий/генов; статьи на языках, отличных от русского или английского; препринты; статьи с ограниченным доступом. Дубликаты статей после проведения ручного поиска также были исключены.

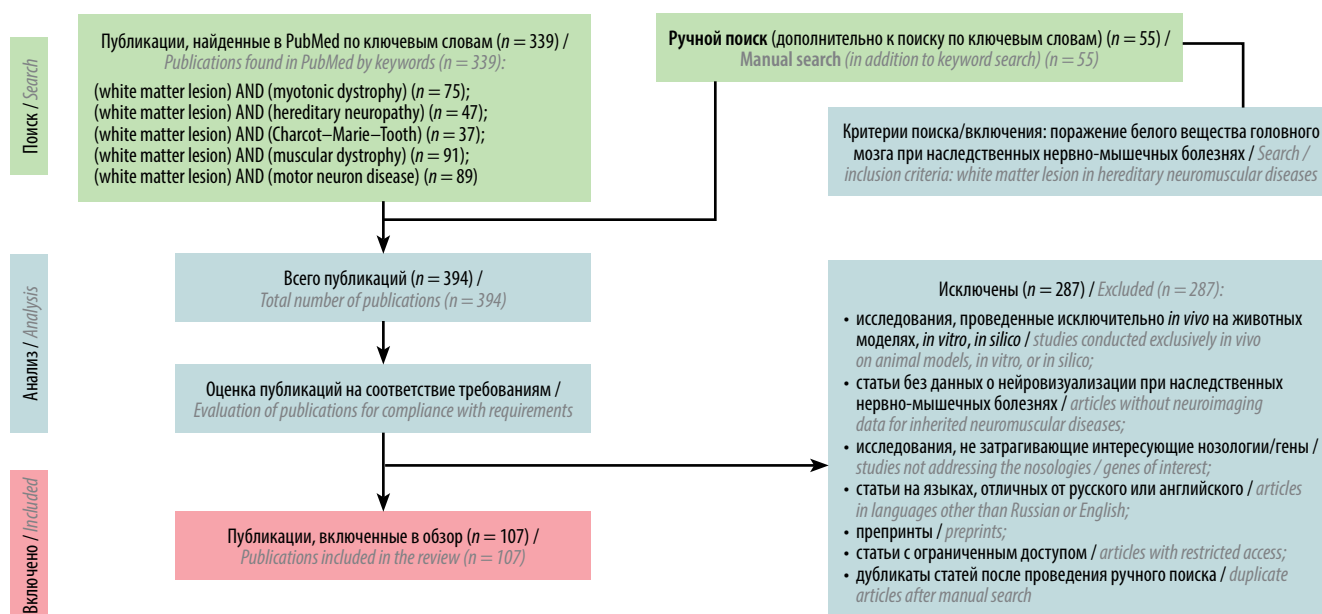


Рис. 1. Визуальное представление процесса поиска и отбора публикаций для настоящего обзора

Fig. 1. Flow diagram illustrating the search strategy and selection process for publications included in this review

### Изменения белого вещества головного мозга при первично-мышечном уровне поражения

На протяжении десятилетий основное внимание при изучении НМБ уделялось периферическим структурам, однако в последние годы все больше данных свидетельствует о вовлечении ЦНС, в частности ГМ [5]. Накапливаются сведения о наличии характерных МРТ-изменений при миотонических дистрофиях, врожденных мышечных дистрофиях и других распространенных наследственных миопатиях [6].

**Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1).** МД1 (ОМIM: 160900) — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное экспансией CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*, локализованного на хромосоме 19q13.3. Это мультисистемное заболевание, проявляющееся миотонией, мышечной слабостью, развитием катаракты, гипогонадизма, лобной алопецией, когнитивным дефицитом и нарушением сердечного ритма [7–9]. МД1 традиционно делят на 4 подтипа в зависимости от величины CTG-повторов и возраста манифестации: 1) врожденная; 2) инфантильная/ювенильная (детское начало); 3) взрослая; 4) позднее начало/латентное (бессимптомное) течение [10].

Фенотип МД1 чрезвычайно вариабелен — от тяжелой врожденной до бессимптомного носительства. Увеличение числа CTG-повторов в *DMPK* при МД1 варьирует от 50 до 4000 и обычно коррелирует с возрастом начала заболевания, тогда как у здоровых людей количество повторов составляет <50 [11, 12]. *DMPK* принадлежит к семейству протеиновых серин-треониновых киназ и локализуется в синаптической щели в мозжечке, среднем мозге, гиппокампе и продолго-

ватом мозге, на апикальной мембране эпендимы и хориоидного сплетения, постсинаптической мембране скелетных мышц, а также во вставочных дисках миокарда [13]. Экспансия CTG-повторов в гене *DMPK* вызывает накопление мутантных РНК-транскриптов, нарушая альтернативный сплайсинг генов пре-мРНК и приводя к синтезу аномальных изоформ тау-белка, который, снижая связывание с микротрубочками, склонен к гиперфосфорилированию и агрегации, в результате чего образует нейрофибриллярные клубки в нейронах и нарушает их функцию [14–20].

Поражение ЦНС при МД1 встречается часто и варьирует по выраженности клинических проявлений. Более тяжелые нарушения наблюдаются у пациентов с ранним началом [21–24]. При взрослом дебюте когнитивные нарушения более «тонкие»: может отмечаться нарушение памяти, исполнительных функций, вербальной и зрительно-пространственной сферы; также пациенты нередко отмечают апатию, изменение личности, анозогнозию и дневную сонливость, что снижает их качество жизни [25–28]. В ряде исследований подтверждена тенденция к ухудшению когнитивных функций с течением болезни [29–32].

Результаты первых компьютерных томографий, опубликованные в 1980-х гг., показали морфологическое поражение у пациентов с МД1, характеризующееся вентрикуломегалией и церебральной атрофией [33–36]. Исследования с применением МРТ ГМ показали наличие вентрикуломегалии и гиперинтенсивность в перивентрикулярных областях [23, 37–39]. Другой распространенной находкой в дополнение к церебральной атрофии является расширение пространств

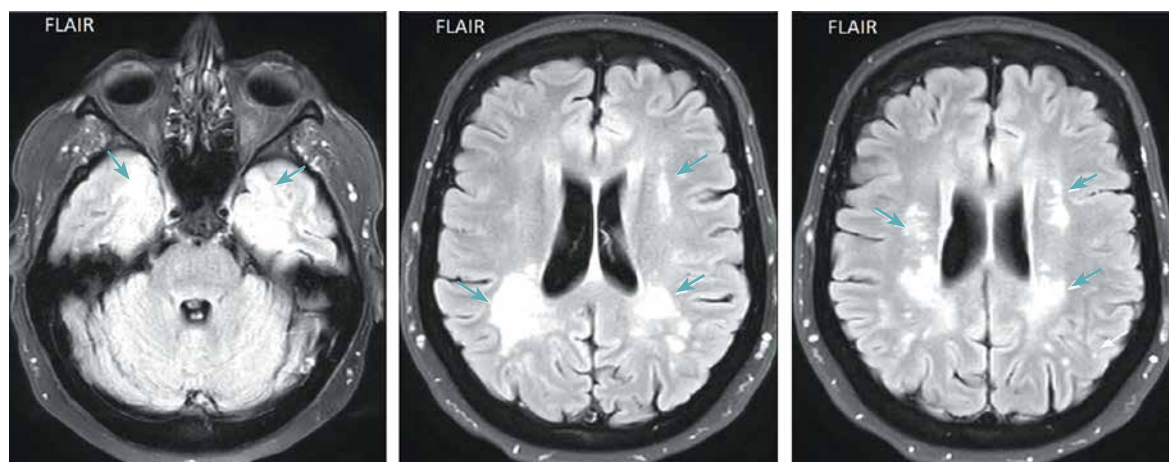
Вирхова—Робина [39–41]. Колокализация расширенных пространств Вирхова—Робина с поражением БВ была выявлена в некоторых случаях, часть очагов в БВ имели каплевидную, овальную или пальцевидную форму, точно соответствующую ориентации пространств Вирхова—Робина; другие очаги имели линейный характер, тогда как ряд поражений проявлялись в виде штриховидных или точечных изменений [42]. В ряде работ отмечалось выраженное уменьшение объема ГМ у пациентов с МД1 с началом во взрослом возрасте, в то время как изменение структуры БВ наблюдалось одинаково в разных возрастных группах [23, 43, 44]. В исследовании G. Bachmann и соавт. (1996) у 40 пациентов с МД1 помимо диффузной атрофии полушарий ГМ (68 %) и наличия расширенных пространств Вирхова—Робина (38 %) также отмечались подкорковые поражения БВ (65 %) и утолщение черепа (35 %) [45]. S.J. Huber и соавт. (1989) впервые описали «необычные» изменения БВ в передних и медиальных отделах височных долей: участки с высоким сигналом, линейной или пальцевидной формы, без сопутствующей атрофии [46]. Похожие изменения в передней височной доле обнаружены во многих других исследованиях [41, 43, 47–53]. При МД1 поражение передней височной доли отличается от поражения других долей ГМ и, по-видимому, захватывает дугообразные волокна [54]. Согласно исследованию M. O'Sullivan и соавт. (2001), гиперинтенсивность передней височной доли является радиологическим маркером синдрома CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными

инфарктами и лейкоэнцефалопатией; OMIM: 125310), обусловленного гетерозиготными патогенными вариантами в гене *NOTCH3* [55]. Однако исследования показали, что вовлечение передней височной доли также нередко встречается и при МД1, следовательно, результаты МРТ ГМ при подобных проявлениях должны быть интерпретированы исключительно при сопоставлении с данными тщательного клинического обследования. Ниже мы приводим собственное клиническое наблюдение, где первоначально на основании картины МРТ был заподозрен синдром CADASIL.

### Клинический случай 1

*Пробанд — женщина 39 лет, обратившаяся с подозрением на синдром CADASIL, с жалобами на нарушение походки, частые падения, слабость в ногах (не может долго ходить и стоять) и руках, онемение в конечностях и невозможность встать на носки и пятки. Заболевание манифестировало примерно с 25 лет в виде нарушения ходьбы (часто спотыкалась и падала). С 30 лет возникла слабость в руках (не могла открыть банку, завязать узел), с 35–36 лет появилась слабость в ногах, с 39 лет речь стала немного невнятной. По данным МРТ ГМ выявлена перивентрикулярная гиперинтенсивность БВ, в том числе с вовлечением передней височной доли (рис. 2).*

*По данным электронейромиографии выявлен первично-мышечный тип поражения. При клиническом осмотре обращали на себя внимание наличие слабости круговых мышц глаз в виде симптома ресниц, частичный птоз верхних век, снижение силы дистальных мышц ног до 4 баллов, отсутствие миотонических феноменов с рук, снижение сухожильных рефлексов с рук, отсутствие коленных*



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при миотонической дистрофии 1-го типа. Обращают на себя внимание перивентрикулярная гиперинтенсивность белого вещества и вовлечение передней височной доли на снимках в режиме FLAIR<sup>1</sup> (стрелки)

**Fig. 2.** Brain magnetic resonance imaging in myotonic dystrophy type 1. Periventricular white matter hyperintensity and anterior temporal lobe involvement are noted on FLAIR<sup>1</sup> images (arrows)

<sup>1</sup>Fluid Attenuated Inversion Recovery — инверсия—восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

и ахилловых рефлексов, снижение болевой чувствительности по типу «носков», нарушение походки с элементами стетпажа, невозможность ходьбы на пятках и носках. Известно, что для МРТ-картины при CADASIL помимо гиперинтенсивности БВ характерны лакунарные кисты, церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина и атрофия мозга, среди которых количество лакунарных кист и атрофия мозга являются чувствительными маркерами [56]. Однако этих МРТ-проявлений у пробанда не отмечалось, и диссоциация клинических и МРТ-проявлений ставила диагноз CADASIL под сомнение. При тщательном сборе семейного анамнеза было выяснено, что у родного брата, отца, дяди и дедушки пробанда отмечалось нарушение походки. По данным МРТ ГМ у родного брата пробанда выявлены изменения БВ (без дополнительного уточнения), и ему ранее был проведен частичный анализ гена NOTCH3, при котором патогенных вариантов не было обнаружено. Было представлено фото и видео брата и отца пробанда, где отмечены птоз, стетпаж, а у отца также лобная алопеция. Таким образом, с учетом клинических и генеалогических данных у пробанда была заподозрена МД1, подтвердившаяся при дальнейшем молекулярно-генетическом анализе (выявлено увеличенное число копий CTG-повтора ( $n^2 > 50$ ) в 3'-нетранслируемой области гена DMPK). Аналогичное изменение обнаружено у брата, а остальные родственники не были доступны для проведения ДНК-диагностики.

Представленное клиническое наблюдение наглядно подчеркивает необходимость комплексного клинического обследования и тщательной дифференциальной диагностики с целью корректной интерпретации данных нейровизуализации и определения тактики молекулярно-генетического обследования для установления диагноза.

Следует учитывать, что хотя МРТ-картина при МД1 и CADASIL может быть схожей, патологические механизмы, лежащие в основе этих 2 заболеваний, различны. Изменения БВ по данным МРТ при МД1 могут быть проявлением нейродегенерации, связанной с накоплением тау-белка, а при CADASIL связаны со специфической артериопатией, поражающей главным образом мелкие перфорирующие и лептоменингеальные артерии ГМ по причине накопления в них гранулированного осmioфильного материала [57]. Уязвимость передней височной доли при CADASIL может быть связана с расширением периваскулярного пространства, обусловленным уникальной структурой последнего и васкуляризацией ветвями передней височной артерии [58]. Исследование Н. Kim и соавт. (2018), включавшее 29 пациентов с МД1 и 68 пациентов

с CADASIL, выявило, что лобные и теменно-затылочные доли, наружная капсула и базальные ганглии были вовлечены при МД1 в меньшей степени, чем при CADASIL, а церебральные микрокровоизлияния не наблюдались ни на одном из изображений МРТ пациентов с МД1, тогда как у 69 % пациентов с CADASIL микрокровоизлияния были зафиксированы [59].

Частота и выраженность поражения БВ, выявленные с использованием шкал Fazekas<sup>2</sup>/ARWMC<sup>3</sup>, коррелируют с нейропсихологическим дефицитом, возрастом, скоростью прогрессирования МД1 и размерами экспансии CTG-повторов при МД1 [23, 25, 39, 43, 45, 60]. Т. Sabada и соавт. (2021) в когорте из 33 пациентов показали, что у 16 (48,5 %) отмечалось прогрессирование поражения белого и серого вещества с сопутствующим ухудшением когнитивных нарушений [61]. Диффузионно-тензорная визуализация и иные современные методы показывают микроструктурные изменения БВ, а динамические наблюдения указывают на прогрессирование изменений БВ и атрофии у части пациентов [61, 62]. Несмотря на то что церебральная атрофия и степень поражения БВ достоверно коррелировали с нарушением интеллектуального развития, ряд работ не выявили четкой связи между прогрессированием МРТ-изменений и возрастом, нейропсихологическими отклонениями или выраженностью поражения нервно-мышечного аппарата [24, 26, 38, 49, 63].

У детей с МД1 еще в неонатальном периоде обнаруживают аномалии БВ: перивентрикулярную лейкоэнцефалопатию, корковую атрофию, вентрикуломегалию и истончение мозолистого тела [64–68]. Однако некоторые пациенты с врожденной МД1 демонстрируют нормальную картину МРТ и интеллектуальное развитие [69].

**Миотоническая дистрофия 2-го типа (МД2).** МД2 (OMIM: 602668) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное экспансией CCTG в интроне 1 гена CNBP (ZNF9), локализованного на хромосоме 3q21 [12, 70, 71]. Механизмы МД2 схожи с таковыми при МД1 [72]. В клинической картине отмечаются медленно прогрессирующая проксимальная слабость, миалгия, миотония, катаракта, возможны сердечные и эндокринные нарушения. Есть свидетельства о вовлечении ЦНС и сопутствующих когнитивных нарушениях [73]. Первое исследование визуализации мозга у пациентов с МД2 было проведено в 1997 г., и в последующем для рутинной визуализации мозга у пациентов с МД2 использовали МРТ 1,0/1,5 Т, где основными общими находками были диффузные перивентрикулярные изменения БВ [27, 60, 74–76]. Результаты исследований варьировали от легких, неоднородных и асимметричных

<sup>2</sup>Шкала для оценки степени выраженности изменений белого вещества головного мозга.

<sup>3</sup>Age-Related White Matter Changes scale – визуальная шкала оценки возрастных изменений белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

поражений подкоркового и перивентрикулярного БВ до крупных лейкодистрофических изменений [39, 60, 76].

### Клинический случай 2

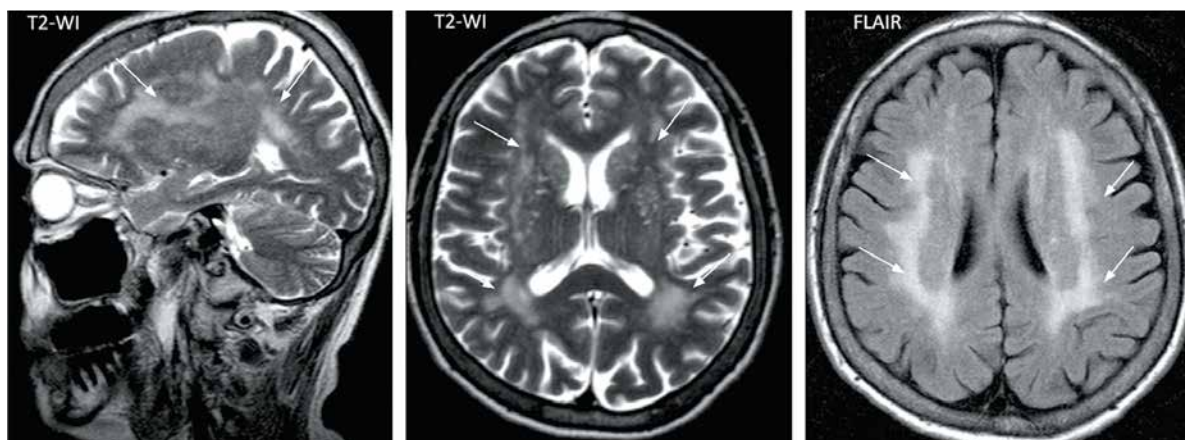
*Пробанд — женщина 49 лет с жалобами на птоз век, ощущение комка в горле, гнусавость, слабость ног (в виде трудности подъема и спуска по лестнице, подкашивания ног при ходьбе), дряблость мышц рук и ног, скованность при желании быстро встать, преходящие спазмы в животе, недержание мочи. Семейный анамнез отягощен, у отца и у деда по отцовской линии отмечалась слабость мышц ног. Из анамнеза известно, что первые симптомы возникли после 30 лет в виде слабости мышц шеи, женщине приходилось поддерживать голову при наклонах вперед и при попытке подъема головы в положении лежа. В 39 лет появилась слабость мышц туловища, приходилось поворачиваться на бок, чтобы встать с кровати. После 40 лет присоединились птоз век и трудности при проглатывании пищи, слабость мышц прогрессировала. Среди сопутствующих состояний отмечались гипотиреоз, пароксизмальная тахикардия, маточные кровотечения. Уровень сывороточной креатинкиназы не отличался от референсных значений (174–240 Ед/л). По данным игольчатой электромиографии выявлены признаки первично-мышечного поражения, редкие миотонические разряды. МРТ ГМ выявила перивентрикулярную гиперинтенсивность БВ (рис. 3). Объективно в неврологическом статусе отмечены слабость круговых мышц глаз, птоз, дисфония, слабость мышц сгибателей шеи (пациентка не может оторвать голову от кушетки), приемы Говерса при вставании с корточек; миотонических феноменов не обнаружено; сухожильные рефлексы оживлены, симметричны, чувствительных нарушений нет, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. С учетом*

*клинико-anamнестических данных и семейного анамнеза дифференциальный диагноз проводился с МД1/МД2, при поиске экспансии повторов в гене ZNF9 выявлено увеличенное число копий CCTG-повтора ( $n2 > 75$ ).*

В целом можно сделать вывод о том, что при МД2 поражение БВ встречается реже и менее обширно, чем при МД1, чаще выявляются перивентрикулярные очаги, преимущественно в лобных и теменно-затылочных областях, поражение височной доли встречается редко [27, 39, 60, 74, 76]. Атрофия белого и серого вещества ГМ при МД2 описана, однако ее патогенетическая природа остается неясной [77].

**Мышечные дистрофии.** Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — клинически и генетически гетерогенная группа НМБ, проявляющихся уже с рождения или в первые месяцы жизни. Для них характерны диффузная мышечная гипотония, задержка моторного развития, прогрессирующая мышечная слабость, а также морфологические признаки дистрофического процесса в мышечной ткани.

Наиболее распространенной формой является **мерозин-дефицитная мышечная дистрофия**. Она характеризуется генетической гетерогенностью и спектром фенотипов от тяжелой ВМД 1А-типа (OMIM: 607855) до более легкой поздней формы пояснично-конечностной мышечной дистрофии 23-го типа (OMIM: 618138). Болезнь обусловлена биаллельными патогенными вариантами в гене *LAMA2*, кодирующем  $\alpha 2$ -цепь ламинина 211 (мерозин) [78]. Мерозин является белком экстрацеллюлярного матрикса скелетных мышц. Ламинины выполняют ключевую структурно-функциональную роль, формируя первичный сетчатый каркас базальной мембраны, на котором обеспечивается прикрепление внеклеточного матрикса к поверхности клеток. Ламинин  $\alpha 2$  экспрессируется преимущественно в базальных пластинках



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при миотонической дистрофии 2-го типа. Обращает на себя внимание обширное поражение белого вещества головного мозга в виде перивентрикулярной гиперинтенсивности на снимках в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR (стрелки)

**Fig. 3.** Brain magnetic resonance imaging in myotonic dystrophy type 2. Extensive white matter lesions presenting as periventricular hyperintensity are noted on T2-weighted images and FLAIR images (arrows)

скелетных и сердечной мышц, но также содержится в шванновских клетках, коже, синаптической базальной мембране периферических нервов, трофобласте [79]. Отсутствие ламинина  $\alpha 2$  может нарушить связь между субсарколеммальным цитоскелетом и внеклеточным матриксом, что приводит к нестабильности сарколеммы и некрозу мышечных волокон [80].

Помимо характерного скелетно-мышечного поражения, у значительной части пациентов при МРТ ГМ выявляют изменения БВ, напоминающие лейкодистрофию. Первоначальные изменения на томограммах проявляются в виде очаговых или диффузных зон гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-взвешенных изображений, преимущественно в перивентрикулярной и супратенториальной областях БВ, а при компьютерной томографии эти изменения соответствуют участкам сниженной плотности [81–87]. Изменения БВ также включают гиперинтенсивность в режиме FLAIR и гипоинтенсивность в режиме T1В в подкорковых и перивентрикулярных областях с сохранностью областей миелинизации (мозолистого тела и внутренней капсулы) на более поздних стадиях болезни [85, 88]. Эти изменения, стабильно выявляемые в течение первого года жизни, не связаны с демиелинизацией, а скорее являются вторичными и обусловлены повышенной проницаемостью базальных мембран из-за дефицита ламинина  $\alpha 2$ , что способствует увеличению содержания воды в тканях мозга [89].

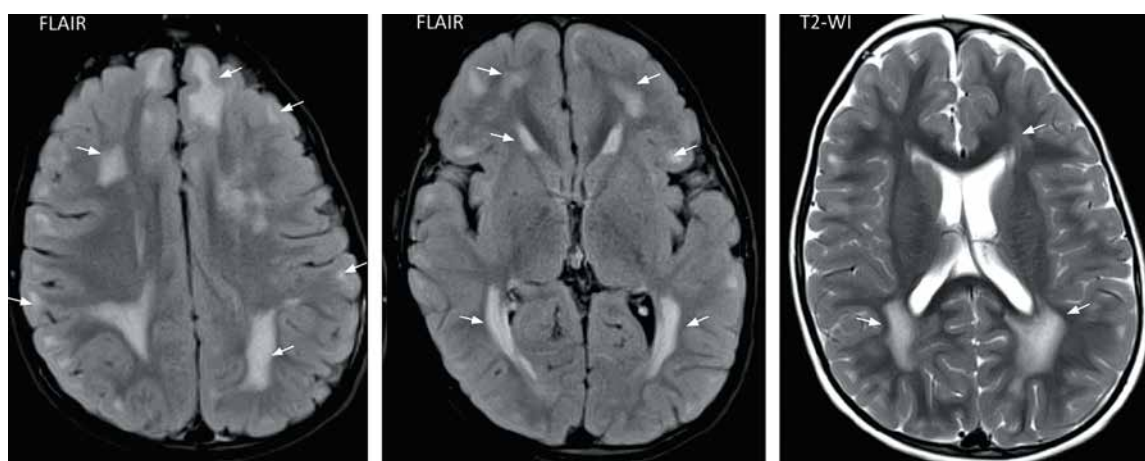
В крупном когортном исследовании, включившем 130 китайских пациентов (116 с ВМД и 14 с пояснично-конечностной мышечной дистрофией), у 95 (92,2 %) из 103 пациентов с ВМД выявлена диффузная гиперинтенсивность БВ на T2-взвешенных изображениях, тогда как у 8 пациентов, обследованных в возрасте от 5 дней до 4 мес, при МРТ либо не было выявлено

изменений, либо отмечались единичные очаговые изменения [90]. Ранние исследования также демонстрируют высокую частоту поражения БВ. По данным исследования F. Geranmayeh и соавт. (2010), изменения БВ ГМ выявлены у 18 (85,7 %) пациентов из 21, причем у 3 пациентов МРТ была выполнена в неонатальном периоде, когда признаки могли еще отсутствовать [88]. J. Philpot и соавт. (1999) и S. Lamer и соавт. (1998) обнаружили изменения у всех 14 и 15 обследованных пациентов соответственно, возраст обследуемых был преимущественно старше 6 мес [85, 91].

Подобные изменения БВ ГМ выявлены у нашего пациента; представляем ниже данный клинический случай.

### Клинический случай 3

Пробанд — мальчик 4 лет 11 мес из инбредной семьи, с подтвержденным диагнозом ВМД 1А-типа, обусловленной патогенным вариантом (NM\_000426.3:c.1893\_1897del, p.(Asp631GlufsTer8)) в гене LAMA2 в гомозиготном состоянии. С рождения отмечались мышечная слабость и затруднения сосания, задержка моторного развития: начал удерживать голову и самостоятельно сидеть с 2 лет 11 мес; к 4 годам 11 мес самостоятельной ходьбы не было. В неврологическом статусе отмечались диффузная мышечная гипотония, гипотрофия, сухожильная арефлексия, контрактуры коленных и голеностопных суставов, затруднены повороты в постели. При электрокардиографии выявлена умеренно выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений — 102 уд./мин). Уровень креатинкиназы — 191 Ед/л. При МРТ ГМ обнаружены признаки перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии, умеренной гипоплазии червя мозжечка с локальным расширением субарахноидального пространства (рис. 4).



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при врожденной мерозин-дефицитной мышечной дистрофии 1А-типа. Обращают на себя внимание признаки перивентрикулярной несимметричной лейкоэнцефалопатии на снимках в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR (стрелки)

**Fig. 4.** Brain magnetic resonance imaging in congenital merosin-deficient muscular dystrophy type 1A. Asymmetric periventricular leukoencephalopathy is noted on T2-weighted images and FLAIR images (arrows)

Хотя изменения БВ в основном носят диффузный характер, у небольшой подгруппы пациентов наблюдаются слабо выраженные очаговые изменения [78, 92]. С. Y. Tsao и соавт. (1998) описали 2 пациентов с полным дефицитом ламинина  $\alpha 2$ , у которых помимо очагового или диффузного изменения БВ на T2-взвешенных изображениях также наблюдалась полимикрогирия в лобной доле, сходная с таковой у пациентов с ВМД Фукуяма, синдромом Уокера–Варбурга и мышечно-глазо-мозговым синдромом [93]. Структурные аномалии мозга включают кортикальную дисплазию, лиссэнцефалию (агирию или пахигирию) и полимикрогирию [88, 94, 95]. Исследование, включившее 25 пациентов в возрасте от 9 мес до 34 лет, выявило корреляцию между наличием полимикрогирии и эпилепсией [96]. Отсутствие отклонений по данным МРТ ГМ у детей младенческого возраста не исключает диагноз мерозин-дефицитной ВМД, в таких ситуациях ряд авторов рекомендуют проведение повторной МРТ в возрасте старше 2 лет [84].

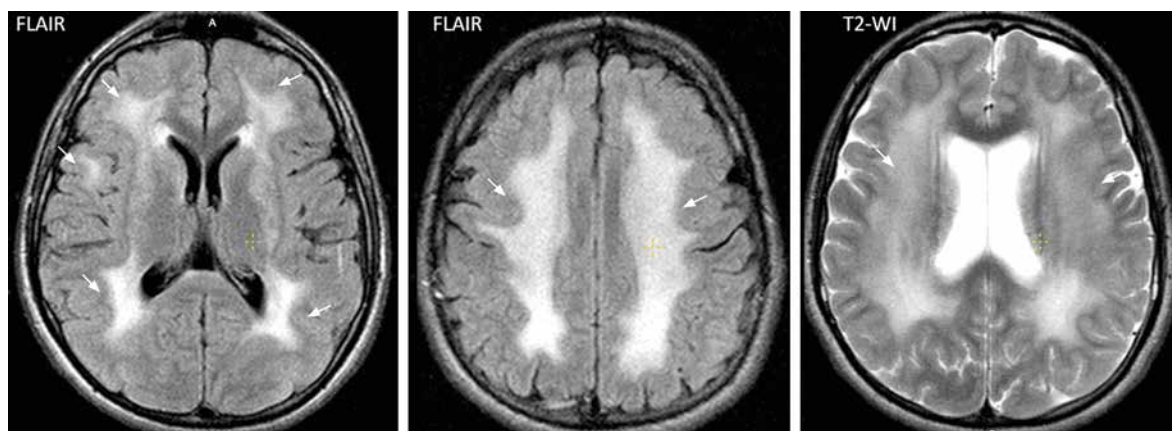
**Поясно-конечностная мышечная дистрофия 23-го типа** (OMIM: 618138), также обусловленная патогенными вариантами в гене *LAMA2*, характеризуется более поздним дебютом, начиная с раннего детства и до зрелого возраста. У больных могут наблюдаться мышечная гипотрофия, синдром ригидного позвоночника с контрактурами суставов, обычно локтевых, а также прогрессирующая дыхательная недостаточность, сколиоз и кардиомиопатия [97–99]. В когорте D. Тан и соавт. (2021) среди 14 пациентов с поясно-конечностной мышечной дистрофией диффузная гиперинтенсивность БВ на T2-взвешенных изображениях отмечалась у 9 (64,3 %) пациентов, а у 4 (28,6 %) обнаружены менее выраженные очаговые изменения (преимущественно в области передних/задних рогов боковых желудочков), т.е. суммарно изменения обнаружены у 13 (92,9 %) из 14 пациентов [90]. В других описаниях небольших когорт пациентов признаки поражения БВ ГМ отме-

чались у всех обследованных [100, 101]. При этом у некоторых пациентов могут наблюдаться незначительные очаговые изменения БВ, интерпретируемые как неспецифические признаки [102, 103].

#### Клинический случай 4

**Пробанд** — юноша 19 лет с подтвержденным диагнозом поясно-конечностной мышечной дистрофии 23-го типа, с патогенными вариантами в гене *LAMA2* в компаунд-гетерозиготном состоянии (*NM\_000426.3:c.6584T>C, p.(Leu2195Pro)*) и дупликацией экзонов 2–9 гена *LAMA2*. Заболевание дебютировало в 6 лет в виде утомляемости при физической нагрузке и нарушения походки. С 8 лет пациент стал ходить на носках, прогрессировала слабость проксимальных отделов ног. Уровень креатинкиназы составил 2900 Ед/л. При проведении электромиографии выявлен первично-мышечный тип поражения. МРТ мышц показала картину жировой инфильтрации преимущественно мышц бедер. При МРТ ГМ выявлены диффузные изменения БВ в обоих полушариях (рис. 5). При осмотре отмечены слабость круговых мышц глаз (3,5 балла), легкая слабость нижней порции мимических мышц (трудность удержания надутых щек), слабость передней группы мышц бедер (3,5 балла), слабость большой ягодичной мышцы (3 балла) и средней ягодичной мышцы (4 балла), гипертрофия икроножных мышц, пальпаторно — уплотнение мышц ног, их контурированность, снижение сухожильных рефлексов с рук и коленных рефлексов, отсутствие ахилловых и брюшных рефлексов, походка преимущественно на носках, приемы Говерса, крыловидные лопатки, ретракции ахилловых сухожилий, контрактуры голеностопных суставов.

Таким образом, изменения БВ при *LAMA2*-ассоциированной ВМД представляют собой преимущественно смешанный фенотип, обусловленный нарушением структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера с увеличением содержания



**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при поясно-конечностной мышечной дистрофии 23-го типа. Обращает на себя внимание диффузная симметричная перивентрикулярная гиперинтенсивность на снимках в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR (стрелки)

**Fig. 5.** Brain magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy type 23. Diffuse, symmetric periventricular hyperintensities are noted on T2-weighted images and FLAIR images (arrows)

меж- и внеклеточной воды, а также вторичным нарушением миелинизации вследствие дефицита ламинина  $\alpha 2$ , влияющего на выживаемость и дифференцировку олигодендроцитов.

**Наследственные нейропатии.** Считается, что наследственные моторно-сенсорные нейропатии, известные также как болезнь Шарко—Мари—Тута (ШМТ), представляют собой генетически разнообразную группу прогрессирующих заболеваний, затрагивающих преимущественно периферическую нервную систему, однако описаны формы, при которых поражается и ЦНС. Клинически ШМТ подразделяют на демиелинизирующую (ШМТ 1-го типа), аксональную (ШМТ 2-го типа) и промежуточные формы на основании скорости проведения по моторным волокнам срединного нерва на уровне предплечья [104]. Известно, что >80 генов ассоциированы с ШМТ с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или сцепленным с X-хромосомой наследованием [105].

Болезнь ШМТ 1X-типа (OMIM: 302800) является второй по распространенности наследственной нейропатией после ШМТ 1A-типа. Болезнь обусловлена гетеро- или гемизиготными вариантами в гене *GJB1*, кодирующем белок коннексин 32, и наследуется X-сцепленно доминантно. У пациентов с ШМТ 1X-типа отмечается поражение как периферической, так и ЦНС, что, вероятно, связано с высокой экспрессией коннексина 32 в шванновских клетках периферических нервов и олигодендроцитах ГМ [106, 107]. Описаны транзиторные пароксизмальные поражения ЦНС с симптомами в виде головокружения, гемипареза, афазии, дизартрии, дисфагии, эпилептических приступов, атаксии, которые часто полностью или частично регрессируют в течение от нескольких минут до месяцев, с возможными рецидивами в последующие годы [59, 108–118]. При МРТ ГМ эти эпизоды сопровождаются гиперинтенсивными сигналами в БВ в режимах T2-взвешенных изображений/FLAIR (иногда в режиме диффузионно-взвешенных изображений) в перивентрикулярной области, внутренней капсуле, мозолистом теле, а также в полуовальных центрах. Во многих наблюдениях данные изменения также носили транзиторный характер и разрешались в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев, иногда с имитацией острого рассеянного энцефаломиелита или лейкодистрофии [59, 108–111, 113–115, 117, 118]. Несмотря на то что в ряде случаев изменения по данным МРТ полностью исчезали в течение 26–100 дней, в отдельных наблюдениях оставались незначительные резидуальные изменения, коррелирующие с легкими клиническими проявлениями [108, 110, 112, 113].

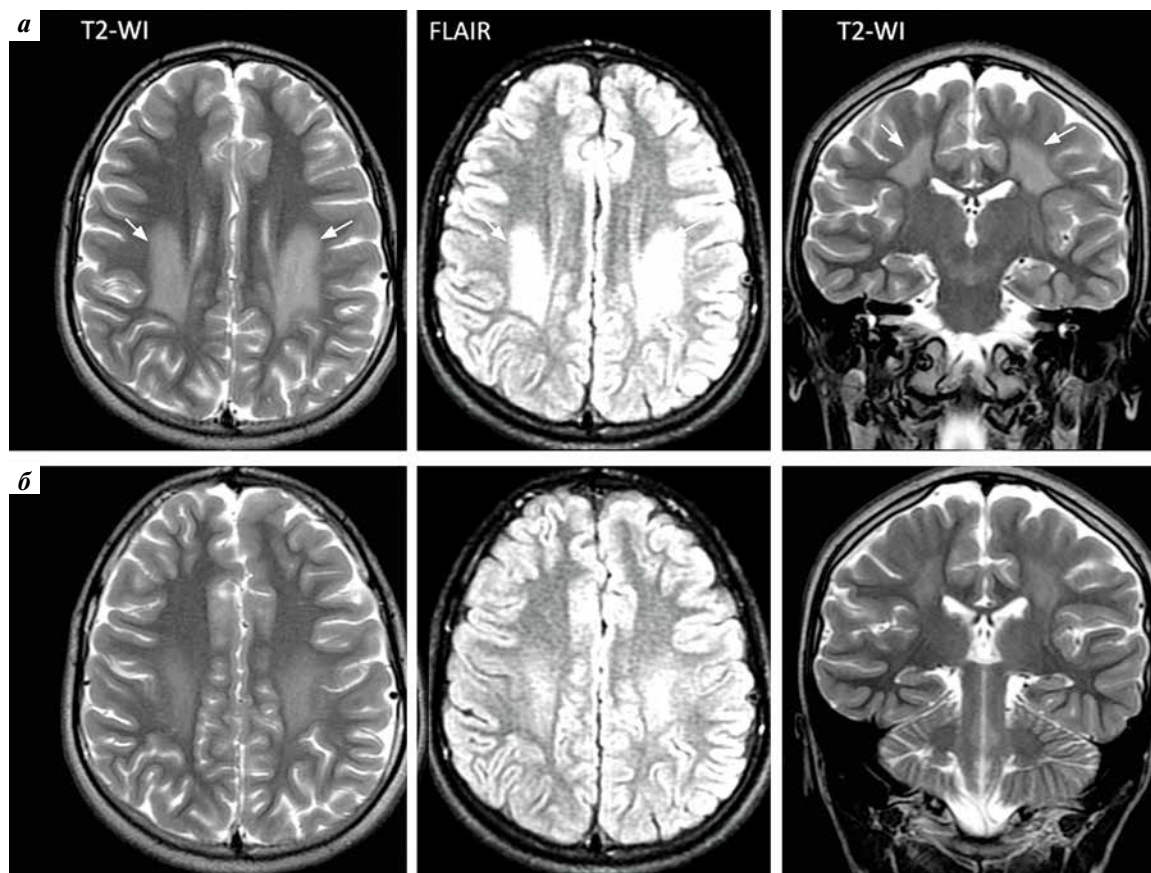
### Клинический случай 5

*Пробанд — юноша 16 лет с подтвержденным диагнозом ШМТ 1X-типа (NM\_000166.6:c.548G>A, p.(Arg183His)) и типичными проявлениями наследственной*

*нейропатии в виде нарушения походки (степпаж), гипотрофии мышц кистей, атрофии мышц стоп, высокого свода стоп и гиперестезии. По данным стимуляционной электромиографии в ногах моторные и сенсорные ответы не получены, скорость проведения импульса по моторным волокнам срединного нерва составила 32 м/с. В анамнезе 2 инсультоподобных состояния по типу транзиторных ишемических атак в течение 2 дней в виде онемения и постепенно развившегося тетрапареза. Оба эпизода прошли самостоятельно в течение нескольких часов. При МРТ ГМ в момент тетрапареза отмечены признаки симметричной перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии с темменно-затылочным паттерном, которая частично регрессировала в течение 10 дней (рис. 6).*

Семейные случаи и отдельные наблюдения с рецидивирующими транзиторными инсультоподобными эпизодами описаны преимущественно у пациентов мужского пола в возрасте от 7 до 41 года, при этом у больных имеются типичные признаки наследственной нейропатии [108, 109, 114–116]. Женщины с ШМТ 1X-типа реже страдают выраженными инсультоподобными эпизодами, как правило, они кратковременные и рецидивирующие без явных провоцирующих факторов [59, 112, 115, 118].

Изменения БВ ГМ редко могут быть обнаружены и при других типах наследственных моторно-сенсорных нейропатий. К примеру, ШМТ аксональная 2N-типа (OMIM: 613287), ассоциированная с геном *AARS1*, была диагностирована у китайского мальчика 8 лет с рецидивирующими острыми инсультоподобными эпизодами, которые сопровождались симметричными обратимыми очагами в БВ в режимах T2-взвешенных изображений/FLAIR и полным клинико-радиологическим восстановлением после лечения [119]. Примечательно, что клинико-нейровизуализационные данные демонстрируют значительное сходство с признаками при ШМТ 1X-типа, что требует дифференциальной диагностики между этими типами нейропатий. При дупликации *PMP22* (ШМТ 1A-типа; OMIM: 118220) и делеции *PMP22* (наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; OMIM: 162500) описаны сопутствующие МРТ-изменения БВ, которые могут протекать бессимптомно и оставаться стабильными в динамике [120, 121]. Проспективная МРТ ГМ у 18 пациентов с ранним началом ШМТ 2A-типа, ассоциированной с геном *MFN2*, выявила МРТ-изменения в 7 (39 %) случаях [122]. Изменения представляли собой множественные рассеянные или сливные поражения с вовлечением как БВ, так и серого вещества. Кроме того, описан пациент с подтвержденным диагнозом ШМТ 1A-типа, также ассоциированной с геном *MFN2*, у которого при МРТ выявлены изолированные двусторонние поражения средних ножек мозжечка [123]. При аутосомно-рецессивной форме ШМТ 4D-типа (OMIM: 601455) также могут быть выявлены МРТ-изменения. У 2 детей из итальянской



**Рис. 6.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при болезни Шарко–Мари–Тута IX-типа: а – симметричные очаговые поражения белого вещества обеих гемисфер большого мозга в теменно-затылочной области в день инсультоподобного эпизода на снимках в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR (стрелки); б – в динамике через 10 дней отмечается уменьшение очагов в белом веществе головного мозга

**Fig. 6.** Brain magnetic resonance imaging in Charcot–Marie–Tooth disease type IX: a – symmetric focal white matter lesions in both cerebral hemispheres in the parieto-occipital region on the day of the stroke-like episode on T2-weighted images and FLAIR images (arrows); б – follow-up MRI after 10 days shows a reduction of the white matter lesions

семьи с гомозиготным вариантом R148X в гене *NDRG1* на T2-взвешенных изображениях выявлены единичные гиперинтенсивные очаги преимущественно в подкорковом лобном БВ [124].

В совокупности представленные наблюдения демонстрируют, что поражение БВ может встречаться при разных типах ШМТ, принимая форму бессимптомных, транзиторных либо стойких МРТ-аномалий, и в отдельных случаях предшествовать клиническим проявлениям или совпадать с ними. Учет возможности церебральных изменений при наследственных моторно-сенсорных нейропатиях важен для дифференциальной диагностики, планирования генетического тестирования и динамического МРТ-контроля.

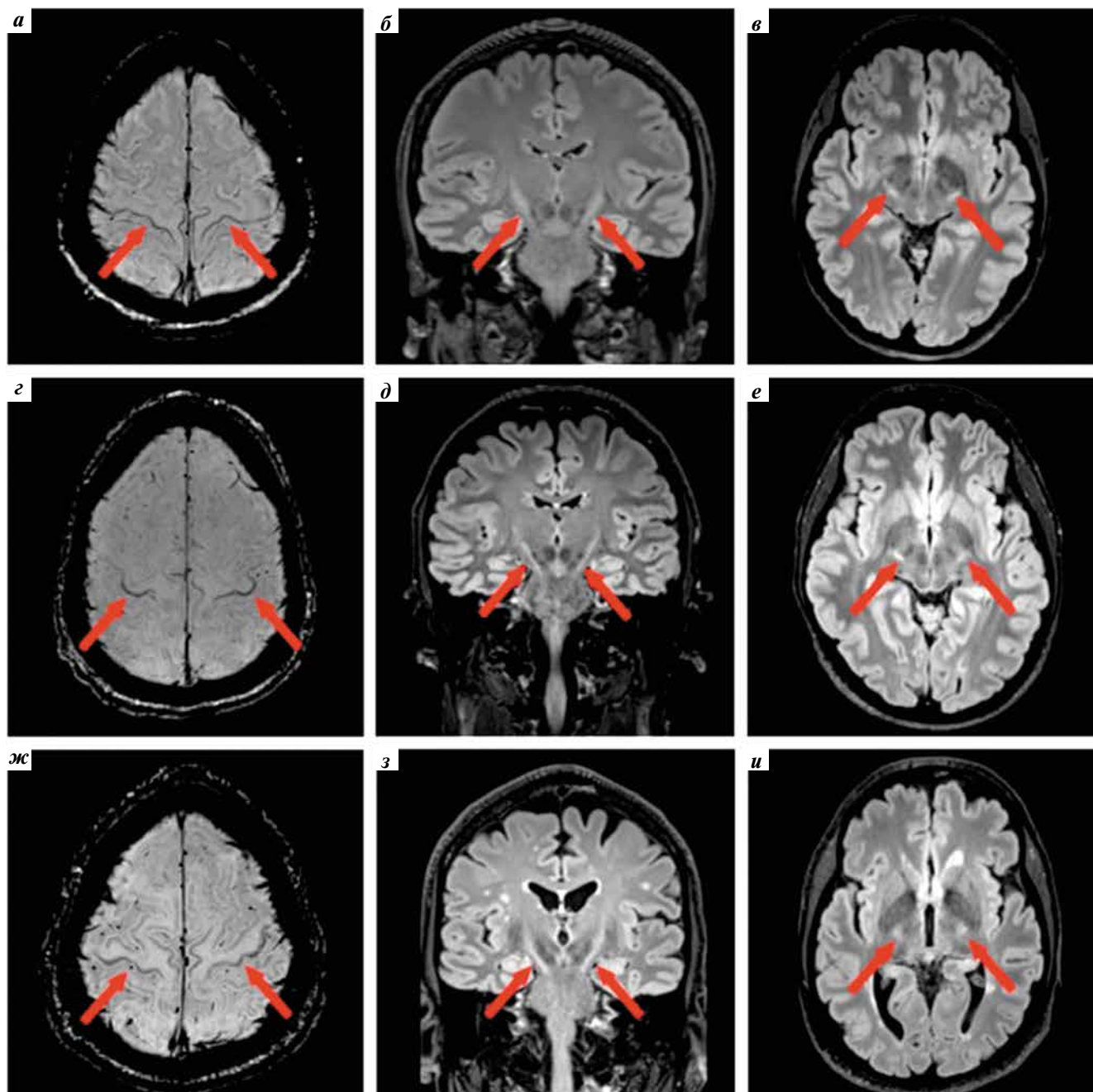
**Болезни мотонейрона.** Болезни мотонейрона – группа нейродегенеративных заболеваний с преимущественным поражением двигательных нейронов. Самой частой и изученной формой является боковой амиотрофический склероз (БАС), который характеризуется поражением как верхних, так и нижних мотонейронов и клинически проявляется слабостью, атрофией, фасцикуляциями мышц, гиперрефлексией, наличием па-

тологических знаков и нарушением бульбарных функций. У части пациентов могут отмечаться когнитивные и поведенческие нарушения в спектре фронтотемпоральной деменции [125]. Современные представления трактуют БАС как мультисистемное заболевание: помимо гибели мотонейронов в патогенезе ключевую роль играют глиальная, митохондриальная и аксональная дисфункции, нарушение РНК-метаболизма, а также дефекты внутриклеточного и межклеточного транспорта и протеостаза/аутофагии [125, 126]. БАС является генетически гетерогенным заболеванием и ассоциирован с более чем 40 генами.

Поражение БВ ГМ при БАС – нередкое явление; помимо классической дегенерации кортикоспинальных путей могут выявляться изменения подкоркового БВ. Е. Andreadou и соавт. (1998) в ретроспективном исследовании выявили у 10 из 32 пациентов с достоверным или вероятным БАС асимметричные двусторонние гиперинтенсивные очаги в режиме T2-взвешенных изображений не только в кортикоспинальных трактах, но и в подкорковом БВ лобных долей, что указывает на более диффузное поражение ЦНС [127].

При этом у 2 пациентов отмечена изолированная кортикальная лобная атрофия с умеренной дилатацией желудочков. Исследования, посвященные нейровизуализации, описывают структурные «сигнатуры», ассоциированные с генетическими вариантами: у носителей экспансии повторов в *C9orf72* отмечаются диффузные аномалии БВ [128, 129]. Описана пациентка 42 лет

с экспансией GGGGCC-повторов в гене *C9orf72*, у которой при типичной клинической картине БАС при МРТ выявлены множественные юстакортикальные и перивентрикулярные демиелинизирующие очаги, имитирующие рассеянный склероз, но при отсутствии клинических проявлений рассеянного склероза и нормальных результатах исследования спинномозговой



**Рис. 7.** Магнитно-резонансная томография головного мозга при боковом амиотрофическом склерозе [133]: а, г, ж — гипointенсивность двигательной коры (также называемая симптомом двигательной полосы) на снимках в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (стрелки); б, в, д, е, з, и — гиперинтенсивность на снимках в режиме FLAIR (стрелки)

**Fig. 7.** Brain magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis [133]: а, г, ж — hypointensity of the motor cortex (also referred to as the motor band sign) on susceptibility-weighted imaging sequences (arrows); б, в, д, е, з, и — cortical hyperintensity on FLAIR images (arrows)

жидкости был рассмотрен диагноз радиологически изолированного синдрома [130]. Авторы также предполагают, что экспансия повторов в *C9orf72* может быть связана с активацией сигнального пути NF-κB, что потенциально способствует демиелинизации и представляет терапевтическую мишень. При БАС, вызванном патогенными вариантами в гене *SOD1*, режим диффузионно-тензорной визуализации показывает относительную сохранность кортикоспинальных трактов, т. е. такой БАС, вероятно, в первую очередь затрагивает спинной мозг по сравнению со спорадическими формами БАС [131, 132]. В крупном систематическом обзоре литературы по МРТ головного и спинного мозга при БАС показано, что гиперинтенсивность в режиме T2-взвешенных изображений вдоль кортикоспинальных трактов и гипоинтенсивность в режиме T2 в области моторной коры (motor band sign, или симптом двигательной полосы) встречаются у больных БАС значительно чаще, чем у здоровых, хотя эти признаки неспецифичны (рис. 7) [133]. J. Kassubek и соавт. (2007), применив воксельно-ориентированную морфометрию, выявили обширные изменения БВ у пациентов с болезнью Кеннеди (OMIM: 313200) во фронтальных областях и стволе ГМ [134]. Последующие исследования с использованием режима диффузионно-тензорной визуализации обнаружили локальные нарушения преимущественно в кортикоспинальных трактах и стволе ГМ. Однако крупное сравнительное исследование с включением 25 пациентов с болезнью Кеннеди и 25 пациентов со спорадическим БАС показало относительную сохранность БВ у большинства пациентов с болезнью Кеннеди и подтвердило информативность показателей диффузионно-тензорной визуализации для дифференциации быстро и медленно прогрессирующих типов болезни мотонейронов [135].

**Врожденные миастенические синдромы.** Врожденные миастенические синдромы — гетерогенная группа наследственных заболеваний с нарушениями функции нервно-мышечной передачи, обусловленными патогенными вариантами в генах, кодирующих пресинаптические, синаптические или постсинаптические белки. Клинически выявляются слабость и патологическая утомляемость мышц, птоз, офтальмоплегия и дыхательная недостаточность в тяжелых случаях, тогда как первичные поражения ЦНС нехарактерны. Поражения БВ ГМ при врожденных миастенических синдромах встречаются крайне редко и чаще интерпретируются

как следствие сопутствующих состояний (гипоксия, метаболические нарушения, осложнения перинатального периода). Поиск в базе данных PubMed по ключевым словам, касающимся поражения БВ при врожденных миастенических синдромах, не дал результатов, однако при ручном анализе литературы обнаружены 2 публикации. Небольшие участки повышения сигнала в БВ теменных долей в режиме T2-взвешенных изображений описаны у новорожденного с генерализованной мышечной слабостью, у которого впоследствии был подтвержден врожденный миастенический синдром 2С-типа (OMIM: 616314), ассоциированный с геном *CHRNA1* [136]. Однако эти изменения были расценены как признаки гипоксически-ишемической энцефалопатии. В свою очередь, G. Helman и соавт. (2019) описали 4 пациентов из 2 неродственных семей с проксимальной мышечной слабостью и нарушением походки: в одной семье у обоих новорожденных отмечался респираторный дистресс-синдром, в другой — эпизодические клинические ухудшения [137]. В биоптате мышц выявлены «рванные» красные волокна и тубулярные агрегаты, а при МРТ ГМ — признаки лейкоэнцефалопатии в виде обширных участков гиперинтенсивного сигнала в БВ ГМ в режиме T2-взвешенных изображений с избирательным поражением средней пластинки мозолистого тела. Полногеномное секвенирование выявило гомозиготные вероятно патогенные/патогенные варианты в гене *GFPT1*, ассоциированные с врожденной миастенией 12-го типа с тубулярными агрегатами (OMIM: 610542), а декремент-тест подтвердил миастенический компонент. Авторы пришли к выводу о ранее не описанной связи *GFPT1* с лейкоэнцефалопатией и выдвинули гипотезу о возможном вкладе митохондриальной дисфункции в патогенез.

### Выводы

Полученные данные литературы свидетельствуют о том, что МРТ ГМ при различных наследственных НМБ выявляет порой характерные изменения, обладающие как диагностическим, так и прогностическим значением. Серия клинических наблюдений иллюстрирует разнообразие МРТ-паттернов и их связь с клиническими проявлениями, что подтверждает необходимость интеграции нейровизуализации в диагностику НМБ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение динамики МРТ-изменений и их взаимосвязи с клинической картиной и молекулярно-генетическими изменениями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goutman S.A., Callaghan B.C., Feldman E. A 2020 centenary perspective on neuromuscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:791–2. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324327
- Wu Y.-F., Chen J.-A., Jong, Y.-J. Treating neuromuscular diseases: unveiling gene therapy breakthroughs and pioneering future applications. *J Biomed Sci* 2025;32:30. DOI: 10.1186/s12929-025-01123-z
- Vanderver A., Prust M., Tonduti D. et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab* 2015;114:494–500. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.01.006
- Van der Knaap M.S., Schiffmann R., Mochel F., Wolf N.I. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 2019;18:962–72. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30143-7
- Reimann J., Kornblum C. Towards central nervous system involvement in adults with hereditary myopathies. *J Neuromuscul Dis* 2020;7:367–93. DOI: 10.3233/JND-200507.
- Angelini C., Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419845567. DOI: 10.1177/1756286419845567
- Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11:891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1
- Lee J.E., Cooper T.A. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1281–6. DOI: 10.1042/BST0371281
- Turner C., Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358–67. DOI: 10.1136/jnnp.2008.158261
- De Antonio M., Dogan C., Hamroun D. et al. French Myotonic Dystrophy Clinical Network unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:572–80. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.003
- Johnson N.E., Heatwole C.R. Myotonic dystrophy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 2012;32:246–54. DOI: 10.1055/s-0032-1329202
- Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: an update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:594–606. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.019
- Harper P.S. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child* 1975;50:505–13. DOI: 10.1136/adc.50.7.505
- Cailliet-Boudin M.-L., Fernandez-Gomez F.-J., Tran H. et al. Brain pathology in myotonic dystrophy: when tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Front Mol Neurosci* 2014;6:57. DOI: 10.3389/fnmol.2013.00057
- Conforti R., de Cristofaro M., Cristofano A. et al. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: a longitudinal case series study. *Neuroradiol J* 2016;29:36–45. DOI: 10.1177/1971400915621325
- Itoh K., Mitani M., Kawamoto K. et al. Neuropathology does not correlate with regional differences in the extent of expansion of CTG repeats in the brain with myotonic dystrophy type 1. *Acta Histochem Cytochem* 2010;43:149–56. DOI: 10.1267/ahc.10019
- Dhaenens C.M., Tran H., Frandemichie M.-L. et al. Mis-splicing of tau exon 10 in myotonic dystrophy type 1 is reproduced by overexpression of CELF2 but not by MBNL1 silencing. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:732–42. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.03.010
- Mietelska-Porowska A., Wasik U., Goras M. et al. Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction. *Int J Mol Sci* 2014;15:4671–713. DOI: 10.3390/ijms15034671
- Sergeant N., Sablonniere B., Schraen-Maschke S. et al. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001;10:2143–55. DOI: 10.1093/hmg/10.19.2143
- Vermersch P., Sergeant N., Ruchoux M.M. et al. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1996;47:711–7. DOI: 10.1212/wnl.47.3.711
- Modoni A., Silvestri G., Pomponi M.G. et al. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004;61:1943–7. DOI: 10.1001/archneur.61.12.1943
- Ekström A.-B., Hakenäs-Plate L., Samuelsson L. et al. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:918–26. DOI: 10.1002/ajmg.b.30698
- Caso F., Agosta F., Peric S. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PloS One* 2014;9:e104697. DOI: 10.1371/journal.pone.0104697
- Cabada T., Iridoy M., Jericó I. et al. Brain involvement in myotonic dystrophy type 1: a morphometric and diffusion tensor imaging study with neuropsychological correlation. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32:401–12. DOI: 10.1093/arclin/axx008
- Baldanzi S., Cecchi P., Fabbri S. et al. Relationship between neuropsychological impairment and grey and white matter changes in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* 2016;12:190–7. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.06.011
- Meola G., Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007;36:294–306. DOI: 10.1002/mus.20800
- Weber Y.G., Roebeling R., Kassubek J. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74:1108–17. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c35f
- Baldanzi S., Bevilacqua F., Lorio R. et al. Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: an observational cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:34. DOI: 10.1186/s13023-016-0417-z
- Sansone V., Gandossini S., Cotelli M. et al. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol Sci* 2007;28:9–15. DOI: 10.1007/s10072-007-0742-z
- Modoni A., Silvestri G., Vita M.G. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2008;255:1737–42. DOI: 10.1007/s00415-008-0017-5
- Winblad S., Samuelsson L., Lindberg C., Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016;23:1471–6. DOI: 10.1111/ene.13062
- Peric S., Rakocevic Stojanovic V. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurol Sci* 2017;38:415–23. DOI: 10.1007/s10072-016-2778-4
- Bird T.D., Follett C., Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:971–80. DOI: 10.1136/jnnp.46.11.971
- Pires M.M., Nunes B., Monteiro L. Computed tomographic findings of brain and skull in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1387–8. DOI: 10.1136/jnnp.50.10.1387-a
- Cornacchia L., Marina R., Ballanini V., Sozzi G. Computed tomographic findings of brain and skull in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1463, 1464. DOI: 10.1136/jnnp.51.11.1463
- Walker G.L., Rosser R., Mastaglia F.L., Walton J.N. Psychometric and cranial CT study in myotonic dystrophy. *Clin Exp Neurol* 1984;20:161–7.
- Glantz R.H., Wright R.B., Huckman M.S. et al. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy.

- Arch Neurol 1988;45:36, 37.  
DOI: 10.1001/archneur.1988.00520250042017
38. Di Costanzo A., Di Salle F., Santoro L. et al. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscul Disord* 2002;12:476–83.  
DOI: 10.1016/S0960-8966(01)00324-8
  39. Minnerop M., Weber B., Schoene-Bake J.-C. et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain J Neurol* 2011;134:3530–46. DOI: 10.1093/brain/awr299
  40. Serra L., Petrucci A., Spanò B. et al. How genetics affects the brain to produce higher-level dysfunctions in myotonic dystrophy type 1. *Funct Neurol* 2015;30:21–31.
  41. Di Costanzo A., Di Salle F., Santoro L. et al. Dilated virchow-robin spaces in myotonic dystrophy: frequency, extent and significance. *Eur Neurol* 2001;46:131–9.  
DOI: 10.1159/000050786
  42. Renard D., Taieb G. White matter lesions in myotonic dystrophy type 1 co-locate with dilated perivascular spaces. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;126:93–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.08.016
  43. Zanigni S., Evangelisti S., Giannoccaro M.P. et al. Relationship of white and gray matter abnormalities to clinical and genetic features in myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* 2016;11:678–85. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.04.012
  44. Franc D.T., Muetzel R.L., Robinson P.R. et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22:483–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.01.003
  45. Bachmann G., Damian M.S., Koch M. et al. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1996;38:629–35. DOI: 10.1007/s002340050322
  46. Huber S.J., Kissel J.T., Shuttleworth E.C. et al. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1989;46:536–40.  
DOI: 10.1001/archneur.1989.00520410070026
  47. Miaux Y., Chiras J., Eymard B. et al. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1997;39:166–70.  
DOI: 10.1007/s002340050385
  48. Abe K., Fujimura H., Soga, F. The fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence in assessment of central nervous system involvement in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1998;40:32–5.  
DOI: 10.1007/s002340050534
  49. Ogata A., Terae S., Fujita M., Tashiro K. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study. *Neuroradiology* 1998;40:411–5. DOI: 10.1007/s002340050613
  50. Naka H., Imon Y., Ohshita T. et al. Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2002;193:111–6.  
DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00652-9
  51. Jakkani R., Jyoti S., Ahmed M., Thomas M.M. Magnetic resonance imaging findings in adult-form myotonic dystrophy type 1. *Singapore Med J* 2012;53:e150–2.
  52. Rollnik J.D., Heinz U., Lenz O. Myotonic dystrophy type 1 presenting with stroke-like episodes: a case report. *BMC Res Notes* 2013;6:243. DOI: 10.1186/1756-0500-6-243
  53. Ерохина Е.К., Шамтиева К.В., Мельник Е.А. и др. Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(2):12–24.  
DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24
  - Erokhina E.K., Shamtieva K.V., Melnik E.A. et al. Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):12–24. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24
  54. Ebeling U., von Cramon D. Topography of the uncinate fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;115:143–8. DOI: 10.1007/BF01406373
  55. O'Sullivan M., Jarosz J.M., Martin R.J. et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001;56:628–34.  
DOI: 10.1212/wnl.56.5.628
  56. Ling Y., De Guio F., Jouvent E. et al. Clinical correlates of longitudinal MRI changes in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019;39:1299–305. DOI: 10.1177/0271678X18757875
  57. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M. et al. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
  58. Yamamoto Y., Ihara M., Tham C. et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke* 2009;40:2004–11.  
DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528299.
  59. Kim H., Lim Y.-M., Oh Y.J. et al. Comparison of brain magnetic resonance imaging between myotonic dystrophy type 1 and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *PloS One* 2018;13:e0208620.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0208620.
  60. Romeo V., Pegoraro E., Ferrati C. et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol* 2010;57:1246–55.  
DOI: 10.1007/s00415-010-5498-3
  61. Cabada T., Diaz J., Iridoy M. et al. Longitudinal study in patients with myotonic dystrophy type 1: correlation of brain MRI abnormalities with cognitive performances. *Neuroradiology* 2021;63:1019–29. DOI: 10.1007/s00234-020-02611-9
  62. Labayru G., Diez I., Sepulcre J. et al. Regional brain atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* 2019;24:102078.  
DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102078
  63. Bajrami A., Azman F., Yayla V. et al. MRI findings and cognitive functions in a small cohort of myotonic dystrophy type 1: retrospective analyses. *Neuroradiol J* 2017;30:23–27.  
DOI: 10.1177/1971400916678223
  64. Peglar L.M., Nagaraj U.D., Tian C., Venkatesan C. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging in neonates and children with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 2019;96:64–9.  
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.004
  65. Kuo H.-C., Hsiao K.-M., Chen C.-J. et al. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain Dev* 2005;27:291–6.  
DOI: 10.1016/j.braindev.2004.09.002
  66. Hashimoto T., Tayama M., Miyazaki M. et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy. I. Magnetic resonance imaging of the brain. *Brain Dev* 1995;17:24–7. DOI: 10.1016/0387-7604(94)00096-g
  67. Mutchnick I.S., Thatikunta M.A. Congenital myotonic dystrophy: ventriculomegaly and shunt considerations for the pediatric neurosurgeon. *Childs Nerv Syst* 2016;32:609–16.  
DOI: 10.1007/s00381-015-2993-y
  68. Bosemani T., Jasien J., Johnston M.V. et al. Neonatal neuroimaging findings in congenital myotonic dystrophy. *J Perinatol* 2014;34:159, 160. DOI: 10.1038/jp.2013.142
  69. Falsaperla R., Praticò A.D., Ruggieri M. et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital J Pediatr* 2016;42:78.  
DOI: 10.1186/s13052-016-0289-9
  70. Liquori C.L., Ricker K., Moseley M.L. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of *ZNF9*. *Science* 2001;293:864–7. DOI: 10.1126/science.1062125
  71. Wenninger S., Montagnese F., Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol* 2018;9:303.  
DOI: 10.3389/fneur.2018.00303
  72. Karatzikou M., Bakirtzis C., Nikolaidis J. et al. White matter hyperintensities in myotonic dystrophy type 2: not always another expression of the disease. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:117–9.  
DOI: 10.1016/j.msard.2018.06.020
  73. Peric S., Gunjic I., Delic N. et al. Cognitive assessment in patients with myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscul Disord* 2022;32:743–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.06.011
  74. Hund E., Jansen O., Koch M.C. et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. *Neurology* 1997;48:33–7. DOI: 10.1212/wnl.48.1.33

75. Meola G., Sansone V., Perani D. et al. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999;53:1042–50. DOI: 10.1212/wnl.53.5.1042
76. Kornblum C., Reul J., Kress W. et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004;251:710–4. DOI: 10.1007/s00415-004-0408-1
77. Peric S., Rakocevic-Stojanovic V., Meola G. Cerebral involvement and related aspects in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscul Disord* 2021;31:681–94. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.06.002
78. Oliveira J., Gruber A., Cardoso M. et al. *LAMA2* gene mutation update: toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha$ 2 variome and its related phenotypes. *Hum Mutat* 2018;39:1314–37. DOI: 10.1002/humu.23599
79. Allamand V., Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, *LAMA2* gene coding for alpha2 chain of laminin). *Eur J Hum Genet* 2002;10:91–4. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200743
80. Matsumura K., Campbell K.P. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1994;17:2–15. DOI: 10.1002/mus.880170103
81. Vainzof M., Marie S.K., Reed U.C. et al. Deficiency of merosin (laminin M or alpha 2) in congenital muscular dystrophy associated with cerebral white matter alterations. *Neuropediatrics* 1995;26:293–7. DOI: 10.1055/s-2007-979777
82. Minetti C., Bado M., Morreale G. et al. Disruption of muscle basal lamina in congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *Neurology* 1996;46:1354–8. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1354
83. Reed U.C., Marie S.K., Vainzof M. et al. Congenital muscular dystrophy with cerebral white matter hypodensity. Correlation of clinical features and merosin deficiency. *Brain Dev* 1996;18:53–8. DOI: 10.1016/0387-7604(95)00095-x
84. Trevisan C.P., Martinello F., Ferruzza E. et al. Brain alterations in the classical form of congenital muscular dystrophy. Clinical and neuroimaging follow-up of 12 cases and correlation with the expression of merosin in muscle. *Childs Nerv Syst* 1996;12:604–10. DOI: 10.1007/BF00261655
85. Lamer S., Carlier R.Y., Pinard J.M. et al. Congenital muscular dystrophy: use of brain MR imaging findings to predict merosin deficiency. *Radiology* 1998;206:811–6. DOI: 10.1148/radiology.206.3.9494506
86. Echenne B., Pages M., Marty-Double C. Congenital muscular dystrophy with cerebral white matter spongiosis. *Brain Dev* 1984;6:491–5. DOI: 10.1016/S0387-7604(84)80032-7
87. Bonati U., Bechtel N., Heinimann K. Congenital muscular dystrophy with dropped head phenotype and cognitive impairment due to a novel mutation in the *LMNA* gene. *Neuromuscul Disord* 2014;24:529–32. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.004
88. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H. et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with *LAMA2* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20:241–50. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.02.001
89. Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V. The extracellular matrix protein laminin  $\alpha$ 2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J Neurosci* 2014;34:15260–80. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014
90. Tan D., Ge L., Fan Y. et al. Natural history and genetic study of *LAMA2*-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:319. DOI: 10.1186/s13023-021-01950-x
91. Philpot J., Cowan F., Pennock J. et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord* 1999;9:81–5. DOI: 10.1016/S0960-8966(98)00110-2
92. Leite C.C., Reed U.C., Otaduy M.C.G. et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005;235:190–6. DOI: 10.1148/radiol.2351031963
93. Tsao C.Y., Mendell J.R., Rusin J., Luquette M. Congenital muscular dystrophy with complete laminin-alpha2-deficiency, cortical dysplasia, and cerebral white-matter changes in children. *J Child Neurol* 1998;13:253–6. DOI: 10.1177/088307389801300602
94. Mercuri E., Gruter-Andrew J., Philpot J. et al. Cognitive abilities in children with congenital muscular dystrophy: correlation with brain MRI and merosin status. *Neuromuscul Disord* 1999;9:383–7. DOI: 10.1016/S0960-8966(99)00034-6
95. Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C. et al. *LAMA2* stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:72–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.01.010
96. Natera-de Benito D., Muchart J., Itzep D. et al. Epilepsy in *LAMA2*-related muscular dystrophy: an electro-clinico-radiological characterization. *Epilepsia* 2020;61:971–83. DOI: 10.1111/epi.16493
97. He Y., Jones K.J., Vignier N. et al. Congenital muscular dystrophy with primary partial laminin alpha2 chain deficiency: molecular study. *Neurology* 2001;57:1319–22. DOI: 10.1212/wnl.57.7.1319
98. Carboni N., Marrosu G., Porcu M. et al. Dilated cardiomyopathy with conduction defects in a patient with partial merosin deficiency due to mutations in the laminin- $\alpha$ 2-chain gene: a chance association or a novel phenotype? *Muscle Nerve* 2011;44:826–8. DOI: 10.1002/mus.22228
99. Marques J., Duarte S.T., Costa S. et al. Atypical phenotype in two patients with *LAMA2* mutations. *Neuromuscul Disord* 2014;24:419–24. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.01.004
100. Gavassini B.F., Carboni N., Nielsen J.E. et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to *LAMA2* mutations. *Muscle Nerve* 2011;44:703–9. DOI: 10.1002/mus.22132
101. Magri F., Brusa R., Bello L. et al. Limb girdle muscular dystrophy due to *LAMA2* gene mutations: new mutations expand the clinical spectrum of a still challenging diagnosis. *Acta Myol* 2020;39:67–82. DOI: 10.36185/2532-1900-009
102. Chan S.H.S., Foley A.R., Phadke R. et al. limb girdle muscular dystrophy due to *LAMA2* mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2014;24:677–83. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.05.008
103. Saredi S., Gibertini S., Matalonga L. et al. Exome sequencing detects compound heterozygous nonsense *LAMA2* mutations in two siblings with atypical phenotype and nearly normal brain MRI. *Neuromuscul Disord* 2019;29:376–80. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.04.001
104. Pareyson D., Saveri P., Pisciotto C. New developments in Charcot–Marie–Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol* 2017;30:471–80. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000474
105. Beijer D., Baets J. The expanding genetic landscape of hereditary motor neuropathies. *Brain J Neurol* 2020;143:3540–63. DOI: 10.1093/brain/awaa311
106. Wang Y., Yin F. A review of X-linked Charcot–Marie–Tooth disease. *J Child Neurol* 2016;31:761–72. DOI: 10.1177/0883073815604227
107. Abrams C.K., Freidin M. *GJB1*-associated X-linked Charcot–Marie–Tooth disease, a disorder affecting the central and peripheral nervous systems. *Cell Tissue Res* 2015;360:659–73. DOI: 10.1007/s00441-014-2014-6
108. Hanemann C.O., Bergmann C., Senderek J. et al. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003;60:605–9. DOI: 10.1001/archneur.60.4.605
109. Goto H., Matsuo H., Ohnishi A. et al. X-linked motor and sensory neuropathy with pyramidal signs and cerebral white matter lesions. *Muscle Nerve* 2003;28:623–5. DOI: 10.1002/mus.10442
110. Sato K., Kubo S., Fujii H. et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy of transient cerebral white matter lesions in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease. *J Neurol Sci* 2012;316:178–80. DOI: 10.1016/j.jns.2012.01.017
111. Taylor R.A., Simon E.M., Marks H.G., Scherer S.S. The CNS phenotype of X-linked Charcot–Marie–Tooth disease: more

- than a peripheral problem. *Neurology* 2003;61:1475–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000095960.48964.25
112. Basri R., Yabe I., Soma H. et al. X-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMTX) in a severely affected female patient with scattered lesions in cerebral white matter. *Intern Med Tokyo Jpn* 2007;46:1023–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0047
  113. Zhao Y., Xie Y., Zhu X. et al. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease with novel mutation of gap junction protein beta 1 gene in China: a case report. *BMC Neurol* 2014;14:156. DOI: 10.1186/s12883-014-0156-5
  114. Shu X.M., Tian M.Q., Li J. et al. X-linked hereditary motor sensory neuropathy type 1 (CMTX1) in a three-generation Gelao Chinese family. *Neuropediatrics* 2015;46:424–7. DOI: 10.1055/s-0035-1564619
  115. Hu G., Zhang L., Zhang M. et al. Novel gap junction protein beta-1 gene mutation associated with a stroke-like syndrome and central nervous system involvement in patients with X-linked Charcot–Marie–Tooth type 1: a case report and literature review. *Clin. Neurol. Neurosurg* 2019;180:68–73. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.03.018
  116. Zhan F., Tian W., Cao Y. et al. Episodic neurological dysfunction in X-linked Charcot–Marie–Tooth disease: expansion of the phenotypic and genetic spectrum. *J Clin Neurol* 2024;20:59–66. DOI: 10.3988/jcn.2023.0104
  117. Almarzooqi A. Charcot–Marie–Tooth disease with leukodystrophy: an atypical presentation. *Cureus* 2024;16:e64335. DOI: 10.7759/cureus.64335
  118. Yoshimoto Y., Yoshimoto S., Kakiuchi K. et al. Spatial fluctuation of central nervous system lesions in X-linked charcot-marie-tooth disease with a novel *GJB1* mutation. *Intern Med Tokyo Jpn* 2024;63:571–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.1713-23
  119. Huang H., Zhang Y., Yang M. et al. Case report: early-onset Charcot–Marie–Tooth 2N with reversible white matter lesions repeatedly mimicked stroke or encephalitis. *Front Pediatr* 2022;10:935721. DOI: 10.3389/fped.2022.935721
  120. Sacco S., Totaro R., Bastianello S. et al. Brain white matter lesions in an Italian family with Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur Neurol* 2004;51:168–71. DOI: 10.1159/000077664.
  121. Sanahuja J., Franco E., Rojas-García R. et al. Central nervous system involvement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of a large family with this association. *Arch Neurol* 2005;62:1911–4. DOI: 10.1001/archneur.62.12.1911
  122. Chung K.W., Suh B.C., Cho S.Y. et al. Early-onset Charcot–Marie–Tooth patients with mitofusin 2 mutations and brain involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1203–16. DOI: 10.1136/jnnp.2009.181669
  123. Oh J.-H., Lee H.S., Cha D.M., Kang, S.-Y. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with bilateral middle cerebellar peduncle involvement. *Exp Neurol* 2014;23:266–9. DOI: 10.5607/en.2014.23.3.266
  124. Echaniz-Laguna A., Degos B., Bonnet C. et al. *NDRG1*-linked Charcot–Marie–Tooth disease (CMT4D) with central nervous system involvement. *Neuromuscul Disord* 2007;17:163–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.10.002
  125. Nijs M., Van Damme P. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2024;37:560–9. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001294
  126. Lorente Pons A., Higginbottom A., Cooper-Knock J. et al. Oligodendrocyte pathology exceeds axonal pathology in white matter in human amyotrophic lateral sclerosis. *J Pathol* 2020;251:262–71. DOI: 10.1002/path.5455
  127. Andreadou E., Sgouropoulos P., Varelas P. et al. Subcortical frontal lesions on MRI in patients with motor neurone disease. *Neuroradiology* 1998;40:298–302. DOI: 10.1007/s002340050588
  128. Bede P., Bokde A.L.W., Byrne S. et al. Multiparametric MRI study of ALS stratified for the *C9orf72* genotype. *Neurology* 2013;81:361–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5eee
  129. Agosta F., Ferraro P.M., Riva N. et al. Structural and functional brain signatures of *C9orf72* in motor neuron disease. *Neurobiol Aging* 2017;57:206–19. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.024
  130. Oliveira Santos M., Caldeira I., Gromicho M. Brain white matter demyelinating lesions and amyotrophic lateral sclerosis in a patient with *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:1–4. DOI: 10.1016/j.msard.2017.06.010
  131. Stanton B.R., Shinhmar D., Turner M.R. et al. Diffusion tensor imaging in sporadic and familial (D90A SOD1) forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:109–15. DOI: 10.1001/archneur.2008.527
  132. Agosta F., Spinelli E.G., Marjanovic I.V. et al. Unraveling ALS due to SOD1 mutation through the combination of brain and cervical cord MRI. *Neurology* 2018;90:e707–16. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005002
  133. Zejlou C., Nakhostin D., Winklhofer S. et al. Structural magnetic resonance imaging findings and histopathological correlations in motor neuron diseases – a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2022;13:947347. DOI: 10.3389/fneur.2022.947347
  134. Kassubek J., Juengling F.D., Sperfeld A.-D. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1209–12. DOI: 10.1136/jnnp.2006.112532
  135. Spinelli E.G., Agosta F., Ferraro P.M. et al. Brain MRI shows white matter sparing in Kennedy's disease and slow-progressing lower motor neuron disease. *Hum Brain Mapp* 2019;40:3102–12. DOI: 10.1002/hbm.24583
  136. Congenital Myasthenic Syndrome Type 2C in a Neonate: Redefining the Phenotype of *CHRNA1*-related Myasthenic Syndromes. Wiley Online Library 2023. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cns3.20045>.
  137. Helman G., Sharma S., Crawford J. et al. Leukoencephalopathy due to variants in GFPT1-associated congenital myasthenic syndrome. *Neurology* 2019;92:e587–93. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006886

**Вклад авторов**

Ф.М. Бостанова: написание статьи, обзор литературы, сбор и анализ материалов;

И.В. Шаркова: сбор и анализ материалов;

А.Ф. Муртазина: сбор и анализ материалов, редактирование текста статьи.

**Authors' contributions**

F.M. Bostanova: writing the article, literature review, collection and analysis of materials;

I.V. Sharkova: collection and analysis of materials;

A.F. Murtazina: collection and analysis of materials, article text editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 25-65-00031).

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-65-00031).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71>

# Разнообразие клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с геном *RFC1*

Е.П. Нужный, Д.О. Земляная, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

**Контакты:** Евгений Петрович Нужный [enuzhny@mail.ru](mailto:enuzhny@mail.ru)

Биаллельная пентануклеотидная экспансия AAGGG-повторов в гене *RFC1* является молекулярно-генетической основой синдрома мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, CANVAS) – одной из самых распространенных причин атаксий с дебютом во взрослом возрасте. В последние годы фенотипический спектр *RFC1*-ассоциированных патологий значительно расширился и включает поражение мотонейронов, паркинсонизм, когнитивные нарушения, а также изолированные проявления компонентов синдрома CANVAS (полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, хронический кашель). В данном обзоре обобщены актуальные сведения о фенотипическом разнообразии *RFC1*-ассоциированных заболеваний, которые меняют представления о диагностической тактике и дифференциально-диагностических алгоритмах при CANVAS и ряде других форм нейродегенеративной патологии.

**Ключевые слова:** ген *RFC1*, синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии, полиневропатия, двусторонняя вестибулопатия, паркинсонизм, болезнь мотонейрона, кашель, фенотип

**Для цитирования:** Нужный Е.П., Земляная Д.О., Иллариошкин С.Н. Разнообразие клинических проявлений заболеваний, ассоциированных с геном *RFC1*. Нервно-мышечные болезни 2025;15(3):64–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71>

## Diversity of clinical manifestations of diseases associated with the *RFC1* gene

E.P. Nuzhnyy, D.O. Zemlyanaya, S.N. Illarioshkin

Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

**Contacts:** Evgeniy Petrovich Nuzhnyy [enuzhny@mail.ru](mailto:enuzhny@mail.ru)

Biallelic pentanucleotide AAGGG expansion in the *RFC1* gene is the molecular basis of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS), one of the most common causes of late-onset ataxias. The phenotypic spectrum of *RFC1*-associated pathology has significantly expanded in recent years: it includes motor neuron disease, parkinsonism, cognitive impairment, and isolated manifestations of CANVAS symptoms (polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, and chronic cough). This review summarizes current information on the phenotypic diversity of *RFC1*-associated diseases, which changes the understanding of diagnostic tactics and differential diagnostic algorithms for CANVAS and a number of other forms of neurodegenerative pathology.

**Keywords:** *RFC1* gene, cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, polyneuropathy, bilateral vestibulopathy, parkinsonism, motor neuron disease, cough, phenotype

**For citations:** Nuzhnyy E.P., Zemlyanaya D.O., Illarioshkin S.N. Diversity of clinical manifestations of diseases associated with the *RFC1* gene. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(3):64–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-3-64-71>

### Введение

В последние годы активно изучается фенотипический спектр, ассоциированный с биаллельной AAGGG-экспансией в гене *RFC1*, известной как молекулярная основа синдрома мозжечковой атаксии, невропатии

и вестибулярной арефлексии (cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, CANVAS). Клинические проявления *RFC1*-ассоциированных заболеваний (*RFC1*-A3) разнообразны и могут имитировать другие нейродегенеративные и приобретенные болезни,

что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза.

### Ген *RFC1*

Ген *RFC1* локализован в хромосомном локусе 4p14–p13 и кодирует субъединицу 1 фактора репликации C (replication factor C subunit 1) – самую крупную из составляющих его 5 субъединиц. *RFC1* представляет собой ДНК-зависимую АТФазу и является вспомогательным белком пентамерной ДНК-полимеразы, необходимым для скоординированного синтеза обеих цепей ДНК во время репликации [1–3]. Помимо этого, к функциям белка *RFC1* относятся участие в поддержании стабильности и обновлении теломер [4, 5], а также обеспечение выживания клеток и остановки клеточного цикла после повреждения ДНК [6].

В 2019 г. было доказано, что носительство биаллельной экспансии пентануклеотидных AAGGG-повторов во 2-м интроне гена *RFC1* является молекулярной основой распространенной атаксии с поздним дебютом, в частности CANVAS. Область экспансии расположена на 3'-конце элемента AluSx3 и увеличивает размер поли(А)-хвоста с 11 до более чем 400 повторяющихся единиц, а также изменяет его последовательность [1, 7]. В исследовании R. Cignò и соавт. показано существование обратной корреляции между размером экспансии как меньшего, так и большего аллеля и клиническими характеристиками заболевания: большая длина экспансии, особенно меньшего аллеля, связана с более ранним возрастом начала неврологических проявлений, использования вспомогательных средств при ходьбе, а также наличием дизартрии и дисфагии [8].

Локус *RFC1*-повторов отличается высокой степенью полиморфизма и значительной вариативностью. Изначально были обнаружены 4 разные конфигурации интронных повторов: последовательность «дикого» типа AAAAG<sub>(11)</sub>, непатогенные экспансии AAAAG<sub>(n)</sub> и AAAGG<sub>(n)</sub>, а также патогенная AAGGG<sub>(n)</sub> – единственная вызывающая заболевание конфигурация экспансии, размер которой варьирует от 600 до 2000 повторов [1]. Позже были описаны более редкие структуры экспансий AAGAG<sub>(n)</sub>, AGAGG<sub>(n)</sub> [9] и AACGG<sub>(n)</sub> [10]. В разных популяциях были зарегистрированы и другие патогенные экспансии с вариациями в последовательности пентануклеотидных повторов. S.J. Veeragoot и соавт. (2021) выявили у представителей народа маори специфичную конфигурацию аллелей AAAGG<sub>(10–25)</sub> AAGGG<sub>(exp)</sub> AAAGG<sub>(4–6)</sub>, при этом фенотипических различий с заболеванием, вызванным AAGGG<sub>(n)</sub>-повторами, не наблюдалось [11]. Кроме того, в азиатских и азиатско-тихоокеанских семьях в нескольких исследованиях, а также у 3 голландских пациентов с CANVAS была выявлена новая патогенная конфигурация ACAGG<sub>(n)</sub> в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном с AAGGG<sub>(n)</sub> состоянии с более частым

поражением нижнего мотонейрона в клинической картине [12–16]. Реже встречается компаунд-гетерозиготное носительство экспансии и других мутаций (точковые, делеции) [17–19].

В настоящее время патофизиологические механизмы *RFC1*-А3, приводящие к гибели нейронов, изучены не до конца. Снижения экспрессии *RFC1* на уровне мРНК или белка, а также явных признаков потери функции гена не наблюдается [1]. Предполагают, что имеет место нарушение структуры и функции элемента AluSx3, в котором и развивается патогенная экспансия [20].

Для молекулярной диагностики биаллельной интронной AAGGG-экспансии применяется метод полимеразной цепной реакции длинных фрагментов и полимеразной цепной реакции с использованием праймеров, специфичных к повторам, с последующим секвенированием по Сэнгеру области повторов. Определение размера экспансии возможно при помощи Саузерн-блоттинга и секвенирования длинных фрагментов ДНК [1, 21].

### Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии

Самым частым *RFC1*-ассоциированным фенотипом является CANVAS. Данное заболевание диагностируется в 22 % случаев атаксий с поздним дебютом, что делает его одной из самых распространенных причин наследственных атаксий среди пациентов взрослого возраста [1]. Впервые о связи двусторонней вестибулопатии (ДВ) с мозжечковой атаксией было сообщено в 1991 г. [22], а в 2004 г. был выделен отдельный синдром с характерным и поддающимся измерению клиническим признаком – отсутствием вестибулоокулярного рефлекса [23]. В 2011 г. в когорте из 18 пациентов были описаны специфические проявления и предложено название нового синдрома – “CANVAS” [24], для которого позже были разработаны первые клинические и патоморфологические критерии диагностики [25]. Ядром клинической картины CANVAS является облигатное наличие сенсорной полиневропатии (ПНП), или ганглионопатии, которой в большинстве случаев сопутствуют прогрессирующая мозжечковая атаксия, ДВ, хронический кашель и автономная дисфункция [26–28]. Средний возраст начала заболевания, за исключением кашля, составляет 54 (47–60) года. Сенсорный дефицит развивается преимущественно по дистальному типу (снижение болевой и вибрационной чувствительности), примерно в половине случаев отмечается снижение или отсутствие ахиллова рефлекса [27]. Клинически значимым является тот факт, что при CANVAS не поражаются слуховой нерв и кортиев орган, хотя распространенные причины потери слуха, такие как пресбиакузис, могут сопутствовать заболеванию [21, 29].

Кашель часто является первым симптомом CANVAS [30]; напротив, дизавтономия (ортостатическая

гипотензия, нарушения мочеиспускания, ангидроз), а также мозжечковая дизартрия (52 %) и дисфагия (27 %), как правило, развиваются на более поздних стадиях [21]. Мозжечковая атаксия представлена также глазодвигательными нарушениями (центральный нистагм, нарушение плавных следящих движений глаз, дисметрия саккад).

Отоневрологические методы диагностики (калорическая проба, проба на динамическую остроту зрения, проба с встряхиванием головы, проба Хальмаги) выявляют признаки ДВ, которая клинически проявляется осциллопсией (иллюзия движения окружающих предметов во время движения головы).

«Полный» CANVAS с характерной триадой (мозжечковая атаксия, ПНП, вестибулярная арефлексия) встречается в 2/3 случаев, из «неполных» фенотипов чаще всего наблюдаются изолированная сенсорная ПНП (15 %) и сочетание ПНП с мозжечковой атаксией (16 %) [26].

### Изолированная полиневропатия

Сенсорная ПНП является неотъемлемой частью полной клинической картины *RFC1*-ассоциированного CANVAS, симптомы которой в большинстве случаев проявляются с самого начала заболевания, в то время как поражение других систем присоединяется позже или выявляется только при инструментальном обследовании [27]. В 2021 г. R. Currò и соавт. провели генотипирование 225 пациентов с хронической идиопатической аксональной ПНП и обнаружили у 34,4 % пациентов с сенсорной ПНП биаллельную экспансию AAGGG-повторов в гене *RFC1*, при этом у пациентов с сенсомоторной ПНП экспансии выявлено не было. У 23,3 % пациентов сенсорная ПНП была изолированной, а у 18,6 % — сочеталась с хроническим кашлем. В то же время вестибулярные и/или мозжечковые нарушения, часто субклинические, были выявлены при обследовании у 58 % пациентов [31]. В исследовании M. Taglia Pietra и соавт. среди 234 пациентов с хронической идиопатической аксональной ПНП биаллельная экспансия AAGGG-повторов была обнаружена у 15 % пациентов: в 53 % случаев ПНП была чисто сенсорной, реже — преимущественно сенсорной (18 %) или сенсомоторной (2 %). Клинически у носителей патогенной экспансии чаще наблюдалось вовлечение нижних конечностей с относительной сохранностью глубоких рефлексов на фоне чувствительных нарушений, а также парестезии, вегетативная симптоматика и положительная проба Ромберга.

Патоморфологическое исследование биоптата икроножного нерва выявило диффузную гибель крупных миелиновых волокон у всех пациентов (100 %) и мелких миелиновых волокон — у большинства (97 %), в то время как вовлечение немиелиновых волокон наблюдалось реже (85 %) [32], что сопоставимо с результатами ранее проведенного качественного анализа

в меньшей выборке [27]. Отсутствие признаков дегенерации аксонов [27, 31, 32], а также выявленная ранее гибель нейронов спинномозговых ганглиев задних корешков [33] позволяют предположить, что в основе периферического сенсорного дефицита при *RFC1*-ассоциированной патологии в первую очередь лежит сенсорная ганглионопатия (нейронопатия). Тем не менее описаны случаи выявления биаллельной экспансии в гене *RFC1* у пациентов с верифицированными дизиммунными невропатиями, что позволяет рассматривать демиелинизацию как один из возможных патогенетических механизмов [34] или независимое сочетание данных заболеваний (double trouble).

Таким образом, периферическая сенсорная ПНП является наиболее частым проявлением *RFC1*-АЗ, и в случае изолированного течения ее можно рассматривать как предиктор развития комплексных фенотипов при присоединении мозжечковой атаксии, вестибулопатии и др.

### Изолированный кашель

Хронический кашель может за несколько десятилетий предшествовать появлению неврологических симптомов при CANVAS [27, 35]. По данным A. Träschütz и соавт., кашель появлялся у пациентов с CANVAS в среднем возрасте 35 лет и предшествовал развитию атаксии у 28 (80 %) из 35 пациентов на срок до 36 лет [26]. Патологические механизмы кашля неизвестны, однако считается, что они связаны с нейропатией *n. vagus* или гибелью С-волокон сенсорных нервов, иннервирующих дыхательные пути и пищевод, что приводит к денервационной гиперактивности ядра одиночного пути [27, 35]. Кашель в большинстве случаев перманентный, сухой и усиливается в ответ на раздражители, которые обычно его не вызывают (речь, стресс) [35, 36]. Исследование когорты пациентов с рефрактерным хроническим кашлем на протяжении 12 мес и более показало, что у 16,2 % пациентов наблюдалась биаллельная экспансия AAGGG-повторов в *RFC1* без атаксии или вестибулярного синдрома, и лишь у небольшой части пациентов отмечалась сенсорная ПНП [37]. В аналогичном по дизайну исследовании распространенность патогенной экспансии составила 6,1 % [38]. В исследовании B. Hiron и соавт. патогенная экспансия выявлена у 8 % пациентов с продолжительностью кашля в среднем 13 лет, причем жалобы на парестезии в конечностях встречались среди этих пациентов чаще по сравнению с носителями «дикого» аллеля [39]. В настоящее время трудно сказать, возможно ли фенотипическое проявление патогенной AAAAG-экспансии исключительно в виде изолированного хронического кашля без развития неврологической симптоматики в будущем. Учитывая отсутствие патогномоничных клинических характеристик *RFC1*-ассоциированного кашля и относительно частый дебют CANVAS с кашлем задолго до появления неврологической симптоматики,

следует рассмотреть возможность генетического тестирования в качестве методики скрининга у пациентов с подобной жалобой, особенно при наличии сопутствующих сенсорных, мозжечковых и/или вестибулярных нарушений.

### Изолированная вестибулопатия

В самой крупной когорте носителей патогенной экспансии в гене *RFC1* инструментально подтвержденная ДВ наблюдалась в 91 % случаев. Осциллопия выявлялась у 32 % пациентов, причем у 6 % — с самого начала болезни [27]. Было показано, что изолированная вестибулярная арефлексия может выступать информативным клиническим синдромом для проведения поиска экспансий в гене *RFC1*. В исследовании среди 20 носителей патогенной экспансии сообщалось о 3 пациентах, у которых наблюдалась изолированная ДВ, а у 1/3 обследованных пациентов на момент первого визита не было мозжечковой атаксии. У 4/5 пациентов, наблюдавшихся в динамике, в течение болезни появились мозжечковые симптомы [40]. А. Träschütz и соавт. обследовали 168 пациентов с идиопатической ДВ, из которых у 2 % пациентов с вероятным диагнозом и 8 % пациентов с полным набором диагностических критериев Общества Барани была обнаружена биаллельная патогенная экспансия. При этом изолированная ДВ без сопутствующей сенсорной ПНП и/или мозжечковых симптомов определялась только у 1 пациента, что делает изолированную вестибулопатию возможным, но редким проявлением *RFC1*-А3 [41]. Возможность выявления ДВ при проведении видеопробы Хальмаги на ранних стадиях вестибулопатии может способствовать более раннему выявлению заболевания и мониторингу его прогрессирования [42, 43].

### Автономная дисфункция

Автономная дисфункция является частым проявлением *RFC1*-А3 с вовлечением как симпатической, так и парасимпатической нервной системы, ее связывают с поражением постганглионарных вегетативных волокон или ганглионопатией [44–46]. V.M. Souza и соавт. выявили уменьшение объема гипоталамуса у пациентов с CANVAS, что указывает на его возможную роль в патофизиологии вегетативных нарушений [47]. Описан также случай выраженной вегетативной недостаточности со смешанным пре- и постганглионарным уровнем поражения, с прогрессирующими сердечно-сосудистыми нарушениями, судомоторной дисфункцией и паркинсонизмом, что затрудняет проведение дифференциального диагноза с мультисистемной атрофией [48]. В 2 исследованиях с наибольшей выборкой автономная дисфункция выявлялась у 62 % [26] и 65 % [27] носителей патогенных экспансий и включала ортостатическую гипотензию, эректильную дисфункцию, запоры, нарушение мочеиспускания и ангидроз, при этом данные нарушения возникали примерно че-

рез 5 лет после дебюта атаксии [26]. Сообщалось также о частом гастроэзофагеальном рефлюксе и нарушении моторики пищевода у пациентов с CANVAS, которые были подтверждены инструментальными методами (рН-метрия, манометрия пищевода) [49, 50]. Исследований по поводу носительства патогенной экспансии ААGGG-повторов среди лиц с изолированной автономной дисфункцией не проводилось, однако она, безусловно, является одним из основных компонентов *RFC1*-А3.

### Поражение верхнего и нижнего мотонейронов

Клинические признаки поражения верхнего и нижнего мотонейронов в различных сочетаниях неоднократно выявлялись у пациентов с *RFC1*-А3 [51, 52]. У 30 % больных на фоне сенсорной ПНП отмечались гиперрефлексия, патологические рефлексии и спастический тонус в ногах. У 18 % пациентов наблюдаются признаки гибели спинальных мотонейронов и моторной нейропатии (вялые парезы, гипотрофии, фасцикуляции, нейрогенные изменения на электромиограмме) [53]. Гибель спинальных мотонейронов и двигательных нейронов ядра подъязычного нерва также была продемонстрирована при патоморфологическом исследовании [54], однако признаков поражения кортикоспинальных трактов в проведенных исследованиях обнаружено не было [53, 54]. При генотипировании 107 пациентов с болезнью двигательного нейрона у 3 (2,8 %) была выявлена биаллельная патогенная экспансия ААGGG-повторов в гене *RFC1* (у 2 пациентов верифицирован боковой амиотрофический склероз, у 1 — первичный латеральный склероз). У всех из них была обнаружена сенсорная ПНП, у 2 — вестибулопатия и мозжечковая атаксия [55]. Кроме того, биаллельная экспансия ААGGG-повторов была выявлена у пациента 64 лет с клинически установленным боковым амиотрофическим склерозом (согласно критериям Gold Coast, 2020) с сопутствующей сенсорной аксональной ПНП и пресбивибулопатией [56]. Признаки поражения нижнего мотонейрона (мышечные гипотрофии, фасцикуляции, повышение активности креатинкиназы в крови) также отмечались у ряда пациентов из Тихоокеанского региона и Японии — гомозиготных и компаунд-гетерозиготных носителей редкой экспансии АСAGG-повторов в гене *RFC1* [12, 14]. Таким образом, при *RFC1*-А3 возможно формирование смешанных фенотипов с преобладанием симптомов поражения кортикоспинальных трактов и спинальных мотонейронов, клинически соответствующих болезни двигательного нейрона, однако наличие сенсорной ПНП (в ряде случаев — субклинической), вероятнее всего, является облигатным признаком. Приведенные выше данные целесообразно использовать при обследовании пациентов с атипичными проявлениями болезни двигательного нейрона и планировании ДНК-диагностики.

### Паркинсонизм

В 2020 г. G. da Silva Schmitt и соавт. впервые сообщили о случае сочетания паркинсонизма с характерными для CANVAS проявлениями (осциллопия, сенсорная ПНП, ДВ, кашель) у пациентки с биаллельной AAGGG-экспансией в гене *RFC1* [57]. В последующих исследованиях были представлены данные о наличии симптомов паркинсонизма среди пациентов с патогенной экспансией в гене *RFC1* [53, 58]. При генотипировании 2 когорт пациентов с болезнью Паркинсона (БП) биаллельная экспансия AAGGG-повторов была обнаружена у 3 (0,53 %) из 569 пациентов финского происхождения [59] и у 4 (0,43 %) из 903 пациентов нефинского европейского происхождения [60]. В китайской популяции среди обследованных 1445 пациентов с паркинсонизмом различной этиологии патологическую экспансию удалось выявить у 2 (0,14 %) пациентов с БП на ранней стадии, при этом среди пациентов с мультисистемной атрофией, прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальной дегенерацией носители биаллельной экспансии выявлены не были [60]. У обоих пациентов с БП в китайской когорте не было обнаружено отложений фосфорилированного альфа-синуклеина в кожных нервных волокнах [61], что позволяет предположить отличный от идиопатической БП механизм нейродегенерации. Описано также развитие субклинической нигростриарной дисфункции по результатам DaT-сканирования у 9 из 13 пациентов с патогенной *RFC1*-экспансией, при этом паркинсонизм определялся только у 3 пациентов [62].

Высказано предположение, что фенотип *RFC1*-A3 может имитировать мультисистемную атрофию на ранних стадиях. Из 270 пациентов с диагнозом «возможной» и «вероятной» мультисистемной атрофии у 3 (1,1 %) была выявлена биаллельная экспансия AAGGG-повторов [63], при этом в ряде последующих исследований у пациентов с данным заболеванием патогенной экспансии в гене *RFC1* выявлено не было [64, 65]. Вышеописанные наблюдения позволяют рассматривать БП как новый редкий фенотип *RFC1*-A3. В случае сочетания проявлений атипичного паркинсонизма с вегетативной дисфункцией наблюдается фенотипическое сходство *RFC1*-A3 с мультисистемной атрофией, что определяет необходимость внедрения новых алгоритмов ДНК-диагностики для данных пациентов.

### Когнитивные и психические нарушения

Когнитивные нарушения описаны в нескольких исследованиях у пациентов с *RFC1*-A3 [15, 26, 53, 66, 67]. В моноцентровом исследовании К. Dujardin и соавт. у 71 % пациентов с *RFC1*-A3 балл по шкале MoCA (Montreal Cognitive Assessment) был ниже порогового значения, у 33 % участников были выявлены умеренные когнитивные нарушения, а у 13 % больных когнитивные нарушения соответствовали деменции. При этом корреляция между степенью выраженности когнитивных нарушений и другими симптомами (сенсорная ПНП, мозжечковая атаксия и др.) отсутствовала [66]. Среди пациентов с болезнью Альцгеймера и лобно-височной деменцией патогенная *RFC1*-экспансия не определялась [67].

Связь между психическими расстройствами и *RFC1* не является определенной [30]. F. Colucci и соавт. описали итальянскую семью с биаллельной экспансией в *RFC1*, у членов которой отмечались поведенческие и психические симптомы (тревожность, панические атаки, злоупотребление алкоголем) до проявления характерного мультисистемного поражения [68]. Описан также случай генетически подтвержденного CANVAS у 82-летней пациентки с вегетативными нарушениями и слуховыми галлюцинациями (колыбельные песни), которые сами авторы связывают с возможной сопутствующей синуклеинопатией [69]. Таким образом, пациентам с *RFC1*-A3 необходима рутинная оценка когнитивных функций. Когнитивный дефицит можно рассматривать как возможный компонент спектра *RFC1*-A3, а описанные психические нарушения, наиболее вероятно, являются казуистикой.

### Заключение

Спектр *RFC1*-A3 является достаточно гетерогенным и варьирует от изолированных неврологических проявлений (в первую очередь, сенсорной ПНП) до тяжелых мультисистемных и полисиндромных состояний. Дальнейшее изучение фенотипического разнообразия этой патологии позволит в перспективе выявлять некоторые нейродегенеративные заболевания на стадии их моносимптомных проявлений, а также выстроить новые дифференциально-диагностические алгоритмы.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cortese A., Simone R., Sullivan R. et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 2019;51(4):649–58. DOI: 10.1038/s41588-019-0372-4
2. Zhang G., Gibbs E., Kelman Z. et al. Studies on the interactions between human replication factor C and human proliferating cell nuclear antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(5):1869–74. DOI: 10.1073/pnas.96.5.1869
3. Luckow B., Bunz F., Stillman B. et al. Cloning, expression, and chromosomal localization of the 140-kilodalton subunit of replication factor C from mice and humans. *Mol Cell Biol* 1994;14(3):1626–34. DOI: 10.1128/mcb.14.3.1626-1634.1994
4. Uchiyama F., Ohta T., Tanuma S. et al. Replication factor C recognizes 5'-phosphate ends of telomeres. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229(1):310–5. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1798
5. Dilley R.L., Verma P., Cho N.W. et al. Break-induced telomere synthesis underlies alternative telomere maintenance. *Nature* 2016;539(7627):54–8. DOI: 10.1038/nature20099
6. Pennaneach V., Salles-Passador I., Munshi A. et al. The large subunit of replication factor C promotes cell survival after DNA damage in an LxCxE motif- and Rb-dependent manner. *Mol Cell* 2001;7(4):715–27. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00217-9
7. Rafehi H., Szmulewicz D.J., Bennett M.F. et al. Bioinformatics-based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in *RFC1* causes CANVAS. *Am J Hum Genet* 2019;105(1):151–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.016
8. Currò R., Dominik N., Facchini S. et al. Role of the repeat expansion size in predicting age of onset and severity in *RFC1* disease. *Brain* 2024;147(5):1887–98. DOI: 10.1093/brain/awad436
9. Akçimen F., Ross J.P., Bourassa C.V. et al. Investigation of the *RFC1* repeat expansion in a Canadian and a Brazilian ataxia cohort: identification of novel conformations. *Front Genet* 2019;10:1219. DOI: 10.3389/fgene.2019.01219
10. Abramzon Y., Dewan R., Cortese A. et al. Investigating *RFC1* expansions in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2021;430:118061. DOI: 10.1016/j.jns.2021.118061
11. Beecroft S.J., Cortese A., Sullivan R. et al. A Māori specific *RFC1* pathogenic repeat configuration in CANVAS, likely due to a founder allele. *Brain* 2020;143(9):2673–80. DOI: 10.1093/brain/awaa203
12. Scriba C.K., Beecroft S.J., Clayton J.S. et al. A novel *RFC1* repeat motif (ACAGG) in two Asia-Pacific CANVAS families. *Brain* 2020;143(10):2904–10. DOI: 10.1093/brain/awaa263
13. Tsuchiya M., Nan H., Koh K. et al. *RFC1* repeat expansion in Japanese patients with late-onset cerebellar ataxia. *J Hum Genet* 2020;65(12):1143–7. DOI: 10.1038/s10038-020-0807-x
14. Miyatake S., Yoshida K., Koshimizu E. et al. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Brain* 2022;145(3):1139–50. DOI: 10.1093/brain/awab363
15. Watanabe K., Nakashima M., Wakatsuki R. et al. Cognitive impairment in a complex family with AAGGG and ACAGG repeat expansions in *RFC1* Detected by ExpansionHunter Denovo. *Neurol Genet* 2022;8(3):e682. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000682
16. Van de Pol M., O'Gorman L., Corominas-Galbany J. et al. Detection of the ACAGG repeat motif in *RFC1* in two Dutch ataxia families. *Mov Disord* 2023;38(8):1555, 1556. DOI: 10.1002/mds.29441
17. Artech-López A., Avila-Fernandez A., Damian A. et al. New cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome cases are caused by the presence of a nonsense variant in compound heterozygosity with the pathogenic repeat expansion in the *RFC1* gene. *Clin Genet* 2023;103(2):236–41. DOI: 10.1111/cge.14249
18. Benkirane M., Da Cunha D., Marelli C. et al. *RFC1* nonsense and frameshift variants cause CANVAS: clues for an unsolved pathophysiology. *Brain* 2022;145(11):3770–5. DOI: 10.1093/brain/awac280
19. Ronco R., Perini C., Currò R. et al. Truncating variants in *RFC1* in cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2023;100(5):e543–54. DOI: 10.1212/WNL.000000000000201486
20. Paisán-Ruiz C., Jen J.C. CANVAS with cerebellar/sensory/vestibular dysfunction from *RFC1* intronic pentanucleotide expansion. *Brain* 2020;143(2):386–90. DOI: 10.1093/brain/awaa015
21. Davies K., Szmulewicz D.J., Corben L.A. et al. *RFC1*-related disease: molecular and clinical insights. *Neurol Genet* 2022;8(5):e200016. DOI: 10.1212/NXG.000000000000200016
22. Bronstein A.M., Mossman S., Luxon L.M. The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. *Brain* 1991;114(Pt 1A):1–11.
23. Migliaccio A.A., Halmagyi G.M., McGarvie L.A. et al. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004;127(Pt 2):280–93. DOI: 10.1093/brain/awh030
24. Szmulewicz D.J., Waterston J.A., Halmagyi G.M. et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76(22):1903–10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d746e
25. Szmulewicz D.J., Roberts L., McLean C.A. et al. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6(1):61–8. DOI: 10.1212/CJP.0000000000000215
26. Traschütz A., Cortese A., Reich S. et al. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic *RFC1* disease. *Neurology* 2021;96(9):e1369–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011528
27. Cortese A., Tozza S., Yau W.Y. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to *RFC1* repeat expansion. *Brain* 2020;143(2):480–90. DOI: 10.1093/brain/awz418
28. Нужный Е.П., Иллариошкин С.Н. Синдром мозжечковой атаксии, невропатии и вестибулярной арефлексии (CANVAS): обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):27–34. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34
29. Nuzhnyy E.P., Illarioshkin S.N. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-27-34
30. Szmulewicz D.J., Merchant S.N., Halmagyi G.M. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;32(8):e63–5. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b719
31. Delforge V., Tard C., Davion J.B. et al. *RFC1*: motifs and phenotypes. *Rev Neurol (Paris)* 2024;180(5):393–409. DOI: 10.1016/j.neurol.2024.03.006
32. Currò R., Salvalaggio A., Tozza S. et al. *RFC1* expansions are a common cause of idiopathic sensory neuropathy. *Brain* 2021;144(5):1542–50. DOI: 10.1093/brain/awab072
33. Tagliapietra M., Cardellini D., Ferrari M. et al. *RFC1* AAGGG repeat expansion masquerading as chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *J Neurol* 2021;268(11):4280–90. DOI: 10.1007/s00415-021-10552-3
34. Szmulewicz D.J., McLean C.A., Rodriguez M.L. et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014;82(16):1410–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000352
35. Hirano M., Kuwahara M., Yamagishi Y. et al. CANVAS-related *RFC1* mutations in patients with immune-mediated neuropathy. *Sci Rep* 2023;13(1):17801. DOI: 10.1038/s41598-023-45011-8
36. Infante J., García A., Serrano-Cárdenas K.M. et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS)

- with chronic cough and preserved muscle stretch reflexes: evidence for selective sparing of afferent Ia fibres. *J Neurol* 2018;265(6):1454–62. DOI: 10.1007/s00415-018-8872-1
36. Magy L., Chazelas P., Richard L. et al. Early diagnosis in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS) by focusing on major clinical clues: beyond ataxia and vestibular impairment. *Biomedicines* 2022;10(8):2046. DOI: 10.3390/biomedicines10082046
  37. Guilleminault L., Chazelas P., Melloni B. et al. Repeat expansions of *RFC1* in refractory chronic cough: a missing piece of the puzzle? *Chest* 2023;163(4):911–5. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.014
  38. Palones E., Plaza V., Gonzalez-Quereda L. et al. Chronic cough and cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS): screening for mutations in replication factor C subunit 1 (*RFC1*). *Arch Bronconeumol* 2024;60(8):468–74. DOI: 10.1016/j.arbres.2024.04.028
  39. Hirons B., Cho P.S.P., Rhatigan K. et al. Repeat expansions in *RFC1* gene in refractory chronic cough. *ERJ Open Res* 2025;11(1):00584–2024. DOI: 10.1183/23120541.00584-2024
  40. Borsche M., Tadic V., König I.R. et al. Head impulse testing in bilateral vestibulopathy in patients with genetically defined CANVAS. *Brain Behav* 2022;12(6):e32546. DOI: 10.1002/brb3.2546
  41. Traschütz A., Heindl F., Bilal M. et al. Frequency and phenotype of *RFC1* repeat expansions in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2023;101(10):e1001–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207553
  42. Szymanska Heydel M., Heindl F., Hartmann A. et al. The spectrum of peripheral-vestibular deficits and their change over time in CANVAS/*RFC1*-related ataxia: systematic review and meta-analysis of quantitative head-impulse testing. *Cerebellum*. 2025;24(3):67. DOI: 10.1007/s12311-025-01825-y
  43. Нужный Е.П., Белякова-Бодина А.И., Абрамычева Н.Ю. и др. Фенотипическое разнообразие и трудности диагностики синдрома CANVAS. Российский неврологический журнал. 2024;29(5):31–6. DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36  
Nuzhnyy E.P., Belyakova-Bodina A.I., Abramychева N.Yu. et al. Phenotypic diversity and difficulties in CANVAS diagnosis. *Rossiyskiy nevrologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal* 2024;29(5):31–6. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-5-31-36
  44. Schmitt G.D.S., Lima F.D., Matos P.C.A.A.P. et al. Dysautonomia in *RFC1*-related disorder: clinical and neurophysiological evaluation. *Clin Neurophysiol* 2022;142:68–74. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.07.501
  45. Umeh C.C., Polydefkis M., Chaudhry V. et al. Sweat gland denervation in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Mov Disord Clin Pract* 2016;4(1):46–8. DOI: 10.1002/mdc3.12355
  46. Wu T.Y., Taylor J.M., Kilfoyle D.H. et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia “CANVAS” syndrome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2649–56. DOI: 10.1093/brain/awu196
  47. Souza V.M., Lobo C.C., Rezende T.J.R. et al. Hypothalamic atrophy in CANVAS/*RFC1*. *J Neurol* 2025;272(7):465. DOI: 10.1007/s00415-025-13194-x
  48. Record C.J., Alsukhni R.A., Curro R. et al. Severe distinct dysautonomia in *RFC1*-related disease associated with Parkinsonism. *J Peripher Nerv Syst* 2022;27(4):311–5. DOI: 10.1111/jns.12515
  49. Palones E., Curto E., Plaza V. et al. Clinical and functional characteristics, possible causes, and impact of chronic cough in patients with cerebellar ataxia, neuropathy, and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *J Neurol* 2024;271(3):1204–12. DOI: 10.1007/s00415-023-12001-9
  50. Tatinen S., Jarrouj G., Gomez C.M. et al. Characterization of a chronic cough in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2023;8(3):730–8. DOI: 10.1002/lio2.1067
  51. Malaquias M.J., Braz L., Santos Silva C. et al. Multisystemic *RFC1*-related disorder: expanding the phenotype beyond cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome. *Neurol Clin Pract* 2023;13(5):e200190. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200190
  52. Izumi R., Warita H., Niihori T. et al. Comprehensive analysis of a Japanese pedigree with biallelic ACAGG expansions in *RFC1* manifesting motor neuronopathy with painful muscle cramps. *Cerebellum* 2024;23(4):1498–508. DOI: 10.1007/s12311-024-01666-1
  53. Huin V., Coarelli G., Guemy C. et al. Motor neuron pathology in CANVAS due to *RFC1* expansions. *Brain* 2022;145(6):2121–32. DOI: 10.1093/brain/awab449
  54. Reyes-Leiva D., Aldecoa I., Gelpi E. et al. Motor neuron involvement expands the neuropathological phenotype of late-onset ataxia in *RFC1* mutation (CANVAS). *Brain Pathol* 2022;32(4):e13051. DOI: 10.1111/bpa.13051
  55. Schaub A., Erdmann H., Scholz V. et al. Analysis and occurrence of biallelic pathogenic repeat expansions in *RFC1* in a German cohort of patients with a main clinical phenotype of motor neuron disease. *J Neurol* 2024;271(9):5804–12. DOI: 10.1007/s00415-024-12519-6
  56. Schoeberl F., Abicht A., Kuepper C. et al. Sensory neuropathy due to *RFC1* in a patient with ALS: more than a coincidence? *J Neurol* 2022;269(5):2774–7. DOI: 10.1007/s00415-021-10835-9
  57. Da Silva Schmitt G., Martinez A.R.M., da Graça F.F. et al. DOPA-responsive parkinsonism in a patient with homozygous *RFC1* expansions. *Mov Disord* 2020;35(10):1889, 1890. DOI: 10.1002/mds.28286
  58. Ando M., Higuchi Y., Yuan J.H. et al. Genetic and clinical features of cerebellar ataxia with *RFC1* biallelic repeat expansions in Japan. *Front Neurol* 2022;13:952493. DOI: 10.3389/fneur.2022.952493
  59. Kytövuori L., Sipilä J., Doi H. et al. Biallelic expansion in *RFC1* as a rare cause of Parkinson’s disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8(1):6. DOI: 10.1038/s41531-021-00275-7
  60. Alvarez Jerez P., Daida K., Miano-Burkhardt A. et al. Profiling complex repeat expansions in *RFC1* in Parkinson’s disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024;10(1):108. DOI: 10.1038/s41531-024-00723-0
  61. Liu P., Zhang F., Chen X. et al. Long-read sequencing revealed complex biallelic pentanucleotide repeat expansions in *RFC1*-related Parkinson’s disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2025;11(1):21. DOI: 10.1038/s41531-025-00868-6
  62. Azevedo M.P.C., Lobo C.C., Schmitt G.S. et al. Nigrostriatal dysfunction in *RFC1*-related disorder/CANVAS. *Parkinsonism Relat Disord* 2023;115:105854. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2023.105854
  63. Sullivan R., Yau W.Y., Chelban V. et al. *RFC1*-related ataxia is a mimic of early multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(4):444–6. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325092
  64. Sullivan R., Yau W.Y., Chelban V. et al. *RFC1* intronic repeat expansions absent in pathologically confirmed multiple systems atrophy. *Mov Disord* 2020;35(7):1277–9. DOI: 10.1002/mds.28074
  65. Fan Y., Zhang S., Yang J. et al. No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in *RFC1* was found in patients with late-onset ataxia and MSA. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;73:1, 2. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.017
  66. Dujardin K., Tard C., Diglé E. et al. Cognitive impairment is part of the phenotype of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Mov Disord* 2024;39(5):892–7. DOI: 10.1002/mds.29750
  67. Korpioja A., Krüger J., Hurme-Niiranen A. et al. Cognitive impairment is not uncommon in patients with biallelic *RFC1* AAGGG repeat expansion, but the expansion is rare in patients with cognitive disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;103:98–101. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.034
  68. Colucci F., Di Bella D., Pisciotto C. et al. Beyond canvas: behavioural onset of *RFC1*-expansion disease in an Italian family-causal or casual? *Neurol Sci* 2022;43(8):5095–8. DOI: 10.1007/s10072-022-06137-1
  69. Nakamura H., Doi H., Mitsuhashi S. et al. Long-read sequencing identifies the pathogenic nucleotide repeat expansion in *RFC1* in a Japanese case of CANVAS. *J Hum Genet* 2020;65(5):475–80. DOI: 10.1038/s10038-020-0733-y

#### Вклад авторов

Е.П. Нужный: планирование рукописи и ее структуры, сбор данных, анализ литературы, написание текста статьи;

Д.О. Земляная: анализ литературы, написание текста статьи;

С.Н. Иллариошкин: редактирование текста статьи.

#### Authors' contributions

E.P. Nuzhnyy: planning the manuscript and its structure, data collection, literature review, article writing;

D.O. Zemlyanaya: literature review, article writing;

S.N. Illarioshkin: article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Д.О. Земляная / D.O. Zemlyanaya: <https://orcid.org/0009-0007-5009-8607>

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

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-15-00209).

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-15-00209).

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

## Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

## Материалы для публикации принимаются по адресу:

neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.