

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Особенности клинических проявлений  
и генетических характеристик синдрома  
Шаафа–Янга у российских пациентов**

**Подходы к патогенетической терапии  
спинальной мышечной атрофии у детей  
и новорожденных**

**Сравнительное мультимодальное  
сенсорное тестирование при мульти-  
фокальной моторной нейропатии  
и мультифокальном варианте хронической  
воспалительной демиелинизирующей  
полирадикулонейропатии**

**Лазерная конфокальная микроскопия  
нервных волокон роговицы у пациентов  
с синдромом жжения глаз и синдромом  
сухого глаза**

NEUROMUSCULAR

Том 14  
Vol. 14

2 0 2 4

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

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

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1  
ТОМ 14  
'24

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115522 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15

**Адрес редакции:**  
115522, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять на e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

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

**Служба подписки и распространения**  
И.В. Шургаева, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

**Руководитель проекта**  
А.Г. Прилепская, [alla@abvpress.ru](mailto: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.  
2024. Том 14. № 1. 1–96.

© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Лайдер Принт».  
142104 Подольск,  
ул. Свердлова, 26.

Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

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

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Куимова Елена Леонидовна** (Москва, Россия)

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Бардаков Сергей Николаевич**, к.м.н., невролог, специалист по функциональной диагностике, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» 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» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

**Сухоруков Владимир Сергеевич**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Гринь Андрей Анатольевич**, д.м.н., руководитель отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

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

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

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

FOUNDED IN 2011

1  
Vol. 14  
'24

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

**Publisher**  
PH "ABV-Press", 24 Kashirskoe  
Shosse, Build. 15, Moscow 115522

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115522.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](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**  
**I.V. Shurgaeva, [base@abvpress.ru](mailto:base@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  
(PI No. FS77-44264  
dated 17 March 2011).*

**If materials are reprinted in whole or in part,  
reference must necessarily be made  
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".  
The editorial board is not responsible  
for advertising content. The authors' point  
of view given in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.  
2024. Volume 14. No. 1. 1-96.

© Design, making-up.  
PH "ABV-Press", 2024

Pressa Rossii catalogue index: 90986

Printed at the printing house  
"LIDER PRINT", 26 Sverdlova St.,  
Podolsk 142104, Russia.  
7,500 copies. Free distribution.

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

### EDITOR-IN-CHIEF

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

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Polyakov, Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of 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,** Head of the Division of Emergency Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Nikolaev, Sergey G., MD, PhD,** 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

**Urtizbera, 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

- Т.А. Тумилович, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, П.А. Федин*  
**Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии. . . . .**10
- О.А. Тихонова, Д.С. Дружинин, О.П. Тучина, А.В. Виноградова, С.А. Докторова, М.И. Долгалева, А.М. Тынтерова*  
**Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией . . . . .**25
- Т.Н. Сафонова, З.В. Сурнина, Е.С. Медведева*  
**Лазерная конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза . . . . .**34
- Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, Ф.М. Бостанова, А.С. Кучина, Л.А. Бессонова, Е.А. Мельник, В.В. Забненкова, О.П. Рыжкова, О.Е. Агранович*  
**Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа—Янга у российских пациентов. . . . .**42

### ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- К.С. Кочергин-Никитский, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров*  
**Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I: период до внедрения этиотропных подходов . . . . .**51
- О.Е. Агранович, И.А. Комолкин*  
**Транспозиция нервов у детей с острыми вялыми миелитами для восстановления функции верхней конечности (обзор литературы). . . . .**63
- С.Н. Морозова, Д.А. Гришина, В.А. Орлов, С.И. Карташов, В.В. Синькова, Д.С. Царегородцев, М.В. Кротенкова, Н.А. Супонева*  
**Количественные МРТ-методики оценки периферических нервов. . . . .**76

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Е.Д. Белоусова, О.Ю. Германенко, Д.В. Влодавец*  
**Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных. . . . .**86



## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- T.A. Tumulovich, D.A. Grishina, N.A. Suponeva, P.A. Fedin*  
**Comparative multimodal sensory testing in multifocal motor neuropathy and multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy** ..... 10
- O.A. Tikhonova, D.S. Druzhinin, O.P. Tuchina, A.V. Vinogradova, S.A. Doktorova, M.I. Dolgaleva, A.M. Tynterova*  
**Small fiber damage in patients with chemo-induced polyneuropathy** ..... 25
- T.N. Safonova, Z.V. Surnina, E.S. Medvedeva*  
**Laser confocal microscopy of corneal nerve fibers in patients with burning eye syndrome and dry eye disease** ..... 34
- E.L. Dadali, T.V. Markova, F.M. Bostanova, A.S. Kuchina, L.A. Bessonova, E.A. Melnik, V.V. Zabnenkova, O.P. Ryzhkova, O.E. Agranovich*  
**Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients** ..... 42

### LECTURES AND REVIEWS

- K.S. Kochergin-Nikitskiy, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov*  
**Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part I: the period before etiotropic approaches introduction** ..... 51
- O.E. Agranovich, I.A. Komolkin*  
**Nerve transfer in children with acute flaccid myelitis for restoration of upper limb function (literature review)** ..... 63
- S.N. Morozova, D.A. Grishina, V.A. Orlov, S.I. Kartashov, V.V. Sinkova, D.S. Tsaregorodtsev, M.V. Krotenkova, N.A. Suponeva*  
**Quantitative MRI assessment of peripheral nerves** ..... 76

### CLINICAL CASE

- S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakova, E.D. Belousova, O.Yu. Germanenko, D.V. Vlodayets*  
**Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns** ..... 86

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-10-24>

# Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии

Т.А. Тумилович, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева, П.А. Федин

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

**Контакты:** Таисия Александровна Тумилович [tumilovich.taisiya@bk.ru](mailto:tumilovich.taisiya@bk.ru)

**Введение.** Одним из принципиальных различий между мультифокальной моторной нейропатией (ММН) и мультифокальным вариантом хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (мХВДП) является наличие или отсутствие чувствительных нарушений. Тем не менее данные литературы свидетельствуют о том, что при ММН также возможно поражение сенсорных волокон периферических нервов. В связи с этим проблема дифференциальной диагностики ММН и мХВДП по-прежнему актуальна.

**Цель исследования** – оценить спектр и тяжесть объективных сенсорных и автономных нарушений при ММН и мХВДП, определить дифференциально-диагностические маркеры.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 65 пациентов: 30 с диагнозом ММН и 35 с диагнозом мХВДП. Проведены ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик, клиническая оценка сенсорных нарушений (в том числе по шкале NTSS-9), оценка тяжести вегетативных расстройств с помощью опросника COMPASS-31, нейрофизиологическое мультимодальное сенсорное тестирование (электронейромиография, компьютерная паллестезиометрия, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы).

**Результаты.** У пациентов с мХВДП достоверно чаще выявлялись субъективные (по данным шкалы NTSS-9 и опросника COMPASS-31) и объективные (по данным клинического осмотра) чувствительные и автономные нарушения ( $p < 0,05$ ). Треть пациентов с ММН предъявляли сенсорные жалобы, однако объективного подтверждения нарушений болевой чувствительности обнаружено не было. При клинической оценке вибрационной чувствительности изменения выявлялись одинаково часто в обеих группах ( $p > 0,05$ ). По данным электронейромиографии амплитуды потенциала действия сенсорных нервов рук в группе мХВДП оказались достоверно ниже, чем у больных с ММН ( $p < 0,05$ ). В то же время у трети пациентов с ММН с катамнезом болезни 13 [10,0; 16,0] лет также регистрировались низкие амплитуды потенциала действия сенсорных нервов рук. Среднее значение порога вегетативной реакции, а также порог кожной вибрационной чувствительности при исследовании рук оказались значимо выше при мХВДП по сравнению с ММН ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Дифференциальная диагностика ММН и мХВДП в дебюте и на ранних сроках болезни (до 5 лет) не вызывает затруднений. Однако показано, что треть пациентов с ММН в отдаленном катамнезе заболевания имеют те или иные сенсорные нарушения, что может затруднять дифференциальный диагноз ММН с мХВДП. В подобных случаях проведение компьютерной паллестезиографии с измерением порогового значения вибрационной чувствительности может помочь в уточнении диагноза и определении оптимальной тактики лечения.

**Ключевые слова:** мультифокальная моторная нейропатия, мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, чувствительные нарушения, сенсорные волокна, дифференциальный диагноз

**Для цитирования:** Тумилович Т.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А., Федин П.А. Сравнительное мультимодальное сенсорное тестирование при мультифокальной моторной нейропатии и мультифокальном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):10–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-10-24>

## Comparative multimodal sensory testing in multifocal motor neuropathy and multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

T.A. Tumilovich, D.A. Grishina, N.A. Suponeva, P.A. Fedin

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

**Contacts:** Taisiya Aleksandrovna Tumilovich [tumilovich.taisiya@bk.ru](mailto:tumilovich.taisiya@bk.ru)

**Background.** One of the key distinctions between multifocal motor neuropathy (MMN) and multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (mCIDP) lies in the presence or absence of sensory deficits. Nevertheless, existing literature suggests that MMN can also involve sensory fibers of peripheral nerves, complicating the differential diagnosis of MMN and mCIDP, which remains a relevant issue.

**Aim.** To evaluate the profile and intensity of objective sensory deficits and autonomic dysfunction in MMN and mCIDP, as well as to identify differential diagnostic markers.

**Materials and methods.** Out of 65 patients followed up in the study, 30 were diagnosed with MMN and 35 were diagnosed with mCIDP. A retrospective analysis of clinical and epidemiological characteristics was carried out. The evaluation encompassed clinical assessments of sensory symptoms (including on the NTSS-9 scale), assessments of the severity of autonomic dysfunction using the COMPASS-31 questionnaire, and neurophysiological multimodal sensory testing (including electroneuromyography, computer pallesthesiometry, and short-latency auditory evoked potentials).

**Results.** Patients with mCIDP were significantly more likely to have subjective (according to the NTSS-9 and COMPASS-31 scales) and objective (according to clinical examination) sensory deficits and autonomic dysfunction ( $p < 0.05$ ). A third of patients with MMN reported sensory complaints, yet there was no objective evidence of impaired pain sensitivity. Changes in vibration sensitivity were equally prevalent during clinical assessment in both groups ( $p > 0.05$ ). Electroneuromyography studies revealed significantly lower amplitudes of hand sensory nerve action potentials in the mCIDP group compared to MMN patients ( $p < 0.05$ ). At the same time, a third of patients with MMN with a previous history of disease of 13 [10.0; 16.0] years also had low amplitudes of hand sensory nerve action potentials. The mean value of the autonomic reaction threshold, as well as the cutaneous vibration perception threshold were significantly higher in mCIDP compared to MMN ( $p < 0.05$ ) when examining the hands.

**Conclusion.** Differential diagnosis of MMN and mCIDP at the onset and in early disease (under 5 years) poses no challenges. However, it has been shown that a third of patients with MMN in the long-term catamnesis of the disease have some kind of sensory impairment, which may complicate the differential diagnosis with mCIDP. In such cases, employing computer pallesthesiography to measure vibration perception threshold can aid in clarifying the diagnosis and determining optimal treatment strategies.

**Keywords:** multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, sensory deficits, sensory fibers, differential diagnosis

**For citation:** Tumilovich T.A., Grishina D.A., Suponeva N.A., Fedin P.A. Comparative multimodal sensory testing in multifocal motor neuropathy and multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):10–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-10-24>

### Введение

Основу клинической картины мультифокальной моторной нейропатии (ММН) и мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (мХВДП) составляет схожий паттерн двигательных нарушений — медленно прогрессирующий вялый асимметричный дистальный верхний парапарез [1, 2]. По данным клинического осмотра дифференцировать ММН и мХВДП возможно по наличию или отсутствию субъективных и выявляемых при осмотре признаков нарушения поверхностной чувствительности. При этом снижение глубокой чувствительности допускается в обоих случаях [3]. Дифференциальную диагностику осложняет тот факт, что в половине случаев дебют мХВДП начинается с чисто двигательного дефицита, а чувствительные нарушения присоединяются спустя более 12 мес [4–6]. В то же время при

ММН описаны чувствительные нарушения как атрибут длительного течения заболевания, а также при наличии сопутствующей сенсорной полинейропатии другого генеза [7, 8]. В литературе представлены противоречивые данные о встречаемости автономных нарушений при мХВДП (от 25 до 89 %) и отсутствуют исследования данного вопроса на когорте пациентов с ММН. Учитывая сохраняющиеся трудности в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП, имеющих принципиальные различия в патогенетической терапии, комплексное инструментальное тестирование чувствительных и автономных нарушений при этих 2 хронических дизиммунных нейропатиях является актуальным и перспективным.

**Цель исследования** — оценить спектр и тяжесть объективных сенсорных и автономных нарушений при ММН и мХВДП, определить дифференциально-диагностические маркеры.

### Материалы и методы

В исследование было включено 65 пациентов (30 с диагнозом ММН и 35 с диагнозом мХВДП), наблюдающихся в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии». Группы состояли из получавших ранее патогенетическое лечение и нативных пациентов: в группе ММН — 24 и 6 пациентов соответственно, в группе мХВДП — 20 и 15 пациентов соответственно.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- соответствие клиническим и электрофизиологическим диагностическим критериям ХВДП, предложенным Европейской академией неврологии и Обществом периферической нервной системы в 2021 г. (EAN/PNS, 2021);
- соответствие клиническим и электрофизиологическим диагностическим критериям ММН, предложенным Европейской федерацией неврологических обществ и Обществом периферической нервной системы в 2010 г. (EFNS/PNS 2010);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- несоответствие диагностическим критериям ММН и ХВДП;
- наличие противопоказаний к проведению нейрофизиологического исследования;
- отказ от участия в исследовании.

Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик включенных в исследование пациентов (пол, возраст на момент дебюта заболевания и на момент включения в исследование, длительность заболевания, длительность периода от дебюта симптоматики до начала патогенетического лечения).

Субъективные сенсорные нарушения оценивались с помощью шкалы общей оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Total Symptom Score 9, NTSS-9). Клиническая оценка неврологического статуса включала билатеральное исследование сенсорного дефицита: болевая чувствительность анализировалась при помощи укола тупой неврологической иглой, вибрационная — с использованием градуированного камертона с частотой 128 Гц (в дистальных отделах конечностей). Уровень инвалидизации определяли по шкале «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT).

Субъективная оценка вегетативных нарушений осуществлялась с помощью опросника COMPASS-31. Опросник состоит из 31 вопроса, разделенных на 6 разделов: ортостатическая, вазомоторная, секреторная, желудочно-кишечная, мочевыделительная и зрительная

дисфункции. Максимально возможный балл по опроснику COMPASS-31 с учетом весового коэффициента — 100. Подсчет суммы баллов проводился за каждый раздел отдельно в целях оценки выраженности вегетативной дисфункции по разным системам.

Нейрофизиологическое мультимодальное сенсорное тестирование выполнялось с использованием следующих методов:

- электронейромиография (ЭНМГ) сенсорных волокон длинных периферических нервов верхних конечностей (срединных, локтевых и лучевых нервов с 2 сторон) проводилась на электромиографе экспертного класса Keypoint (Medtronic, Дания). Оценивались параметры потенциала действия сенсорных нервов (ПДСН): латентность начала, амплитуда изолиния—пик, скорость проведения по сенсорным волокнам (СПс). За нормативные значения анализируемых параметров принимались нормы, рекомендованные J. Kimura (2013) [9];
- оценка порога кожной вибрационной чувствительности (ПКВЧ) с использованием метода компьютерной паллестезиометрии проводилась на приборе «Вибросенсотест» (Россия). Инструктаж пациентов, алгоритм обследования, обработка и интерпретация полученных результатов осуществлялись в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 13091-1-2008. Область исследования ограничивалась средними пальцами верхних и большими пальцами нижних конечностей с 2 сторон. Производилась регистрация ответов от медленно адаптирующихся механорецепторов типа I (SAI, диапазон частот стимуляции 3–5 Гц), быстро адаптирующихся механорецепторов типа I (FAI, диапазон частот стимуляции 20–31 Гц) и типа II (FAII, диапазон частот стимуляции 100–160 Гц) с оценкой параметров порогов вибротактильной чувствительности, измеряемых в децибелах. В качестве нормативных значений ПКВЧ использовались референсные интервалы, встроенные в параметры данного оборудования (ГОСТ Р ИСО 13091-2-2008);
- оценка функции вегетативных волокон осуществлялась с помощью метода регистрации кожного симпатического вызванного потенциала с использованием аппаратно-программного комплекса «Нейро-МВП» (ООО «НейроСофт», Россия). Регистрирующий электрод, подключаемый к положительному полюсу усилителя, накладывался на кожу II фаланги среднего пальца, отрицательный электрод — на середину ладони на расстоянии примерно 3 см от кожной складки, находящейся на уровне пястно-фаланговых суставов. Стимулирующий электрод устанавливался на указательный палец, индифферентный электрод — на предплечье. Оценивались следующие параметры: порог вегетативной реакции, латентный период, амплитуда ответов, связанных с парасимпатической (A1)

и симпатической (A2) системами, соотношение амплитуд отрицательных и положительных компонентов ответа – преобладание симпатической или парасимпатической вегетативной регуляции (A1/A2). За референсные значения были приняты нормы, рекомендованные В.В. Гнездицким и О.С. Корепиной (2011) [10].

Нейрофизиологическое исследование проводилось при температуре кожных покровов на уровне лучезапястного сустава не менее 33 °С, на уровне голеностопного сустава – не менее 31 °С, которая измерялась с помощью электронного бесконтактного температурного датчика до исследования.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США). Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Тип распределения количественных показателей оценивался путем анализа частотных гистограмм. Для описания количественных переменных использовались медиана и квартили, а также среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении). Для описания категориальных переменных использовались частота и доля (в процентах).

Для сравнения 2 несвязанных групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался Т-тест для несвязанных совокупностей. Для сравнения 2 несвязанных групп по количествен-

ным переменным с ненормальным распределением применялся тест Манна–Уитни. Для сравнения 2 несвязанных групп по категориальным переменным использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. Для оценки возможности использования результатов исследования чувствительности, проведенного на приборе «Вибросенсотест», в дифференциальном диагнозе ММН и мХВДП был выполнен ROC-анализ, оптимальные пороговые значения (ПЗ) ПКВЧ определялись с учетом индекса Йодена.

### Результаты

В исследование было включено 65 пациентов. Первую группу составили 30 пациентов с ММН (12 (40 %) женщин и 18 (60 %) мужчин в возрасте от 34 до 68 лет (Me = 49,0 [41,0; 56,0])), 2-ю группу – 35 пациентов с мХВДП (9 (25,7 %) женщин и 26 (74,3 %) мужчин в возрасте от 25 до 78 лет (Me = 52,0 [40,0; 61,0])). В обеих группах преобладали лица мужского пола.

Возраст пациентов на момент включения в исследование и длительность периода от дебюта заболевания до установления диагноза были сопоставимы в обеих группах. Возраст дебюта заболевания в 1-й группе (ММН) был значимо меньше, чем во 2-й (мХВДП) ( $p = 0,036$ ), при этом срок катамнеза заболевания оказался статистически выше у пациентов с ММН (Me = 10,0 [7,0; 13,0]) по сравнению с пациентами с мХВДП (Me = 6,0 [4,0; 8,0]) (табл. 1).

Таблица 1. Эпидемиологические и анамнестические данные пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа)

Table 1. Epidemiological and history data of patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2)

Показатель Parameter		1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIDP)	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		30	35	–
Пол Gender	Мужской, <i>n</i> (%) <sup>1</sup> Men, <i>n</i> (%) <sup>1</sup>	18 (60,0)	26 (74,3)	0,290
	Женский, <i>n</i> (%) <sup>1</sup> Women, <i>n</i> (%) <sup>1</sup>	12 (40,0)	9 (25,7)	
Возраст на момент включения в исследование, лет Age at the time of enrollment, years	Среднее ± SD <sup>2</sup> Mean ± SD <sup>2</sup>	49,7 ± 10,1	51,5 ± 12,4	0,519
	Me [Q1; Q3] <sup>3</sup>	49,0 [41,0; 56,0]	52,0 [40,0; 61,0]	
Возраст в дебюте болезни, лет Age at onset of the disease, years	Среднее ± SD <sup>2</sup> Mean ± SD <sup>2</sup>	38,9 ± 9,6	45,1 ± 13,0	0,036
	Me [Q1; Q3] <sup>3</sup>	39,5 [31,0; 43,0]	46,0 [34,0; 53,0]	
Длительность заболевания, лет Duration of the disease, years	Me [Q1; Q3] <sup>3</sup>	10,0 [7,0; 13,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,001
Длительность периода от дебюта заболевания до установления диагноза, лет Time from the onset of the disease to diagnosis, years	Me [Q1; Q3] <sup>3</sup>	5,0 [2,0; 10,0]	4,0 [1,0; 7,0]	0,093

Окончание табл. 1  
End of table 1

Показатель Parameter	1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIDP)	P	
Длительность периода от дебюта заболевания до начала патогенетического лечения, лет Time from the onset of the disease to the start of pathogenesis-based therapy, years	Me [Q1; Q3] <sup>3</sup>	5,5 [3,0; 10,0]	4,0 [1,0; 6,0]	0,040

<sup>1</sup>Здесь и далее для сравнения групп по категориальным переменным использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, а при наличии ограничений к его применению — точный критерий Фишера.

<sup>2</sup>Здесь и далее для сравнения групп по количественным переменным с нормальным распределением использовался T-тест для несвязанных совокупностей.

<sup>3</sup>Здесь и далее для сравнения групп по количественным переменным с ненормальным распределением применялся тест Манна—Уитни.

**Примечание.** Me [Q1; U3] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; ММН — мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП — мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

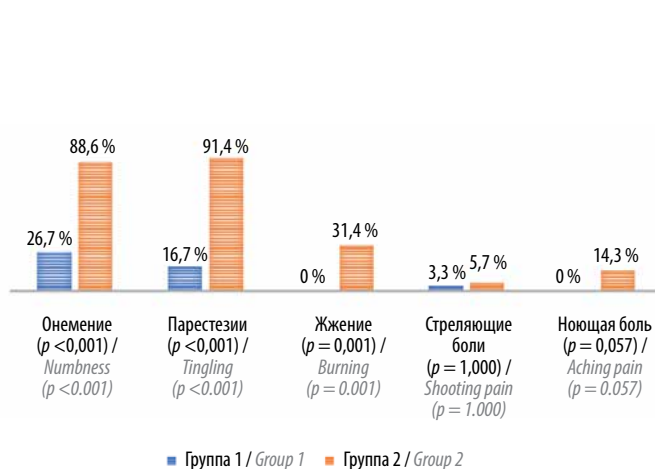
<sup>1</sup>Hereinafter, to compare groups on categorical variables, the Pearson  $\chi^2$  test was used, and if there were restrictions on its use, the Fisher exact test was used.

<sup>2</sup>Hereinafter, to compare groups on quantitative variables with a normal distribution, the T-test for unrelated populations was used.

<sup>3</sup>Hereinafter, the Mann–Whitney test was used to compare groups on quantitative variables with non-normal distribution.

Note. Me [Q1; U3] — median [lower quartile; upper quartile]; MMN — multifocal motor neuropathy; mCIDP — multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

**Клинический анализ сенсорных и автономных нарушений.** У подавляющего большинства пациентов с мХВДП выявлялись субъективные и объективные нарушения чувствительности (рис. 1, 2). При этом около трети пациентов с ММН отмечали негативные (онемение) или позитивные (парестезии, жжение) чувствительные жалобы в дистальных отделах конечностей, но при неврологическом тестировании поверхностной болевой чувствительности нарушения носили мозаичный непостоянный характер или вовсе отсутствовали (см. рис. 1, 2).

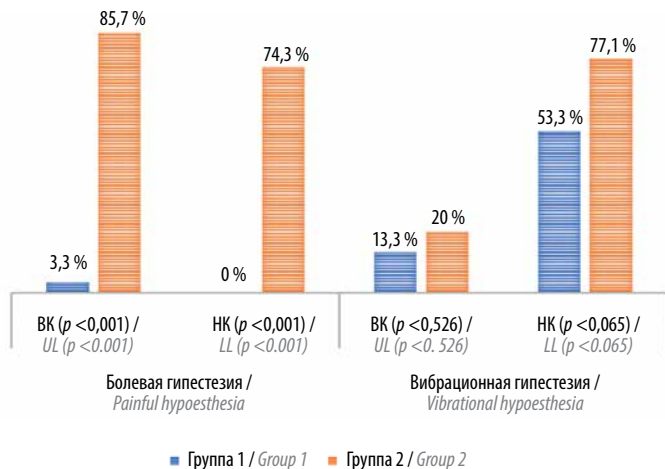


**Рис. 1.** Сравнительный анализ субъективных чувствительных нарушений пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа). ММН — мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП — мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии

**Fig. 1.** Comparative analysis of subjective sensory impairment in patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2). MMN — multifocal motor neuropathy; mCIDP — multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Статистически значимых различий при проверке вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона в обеих группах выявлено не было: у подавляющего большинства пациентов 1-й и 2-й групп в руках снижения вибрационной чувствительности не выявлялось, тогда как при исследовании ног нарушения были отмечены у пациентов с ММН и мХВДП в 53 и 77 % случаев соответственно (см. рис. 2).

Сравнительная оценка субъективных сенсорных нарушений по шкале NTSS-9 показала значимое



**Рис. 2.** Сравнительный анализ объективных чувствительных нарушений у пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа). ММН — мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП — мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии; НК — нижние конечности; ВК — верхние конечности

**Fig. 2.** Comparative analysis of objective sensory impairment in patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2). MMN — multifocal motor neuropathy; mCIDP — multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; LL — lower limbs; UL — upper limbs

**Таблица 2.** Сравнительный анализ сенсорных и вегетативных нарушений по шкале NTSS-9 и опроснику COMPASS-31 у пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа)

**Table 2.** Comparative analysis of sensory deficits and autonomic dysfunction according to the NTSS-9 scale and the COMPASS-31 questionnaire in patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2)

Показатель Parameter	1-я группа (ММН) Group 1 (MMN) n = 30	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIDP) n = 35	p
	Me [Q1; Q3]		
NTSS-9, балл NTSS-9, score	0,00 [0,00; 2,00]	6,33 [3,33; 8,99]	<0,001
COMPASS-31 (ортостатическая дисфункция, балл) COMPASS-31 (orthostatic intolerance, score)	0 [0; 0]	16 [0; 24]	<0,001
COMPASS-31 (вазомоторная дисфункция, балл) COMPASS-31 (vasomotor, score)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,647
COMPASS-31 (секреторная дисфункция, балл) COMPASS-31 (secretomotor, score)	0 [0; 2]	0 [0; 4]	0,242
COMPASS-31 (желудочно-кишечная дисфункция, балл) COMPASS-31 (gastrointestinal, score)	3 [0; 4]	4 [0; 6]	0,314
COMPASS-31 (мочевыделительная дисфункция, балл) COMPASS-31 (bladder, score)	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,074
COMPASS-31 (зрительная дисфункция, балл) COMPASS-31 (pupillomotor, score)	0 [0; 1]	1 [0; 2]	0,349
COMPASS-31, общий балл COMPASS-31, total score	5 [1; 10]	24 [10; 33]	0,001

**Примечание.** ММН – мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП – мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

**Note.** MMN – multifocal motor neuropathy; mCIDP – multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

превалирование симптоматики у пациентов с мХВДП ( $p < 0,001$ ). При этом при ММН лишь в 53 % случаев суммарный балл по данной шкале был равен нулю, что свидетельствовало об отсутствии каких-либо субъективных сенсорных жалоб (табл. 2).

При пассивном сборе жалоб пациенты в 2 группах крайне редко указывали на наличие вегетативных нарушений. Однако сравнительный анализ субъективных автономных нарушений по данным опросника COMPASS-31 выявил статистически значимое превалирование вегетативных нарушений в группе мХВДП ( $p = 0,001$ ) (см. табл. 2).

Таким образом, ожидаемо у пациентов с мХВДП достоверно чаще выявлялись субъективные (по данным шкалы NTSS-9) и объективные (по данным клинического осмотра) чувствительные нарушения. При этом следует отметить, что треть пациентов с ММН также предъявляли сенсорные жалобы, однако без объективного подтверждения нарушений болевой чувствительности. Следует подчеркнуть отсутствие достоверных различий в обеих группах при исследовании вибрационной чувствительности.

**Анализ параметров ЭНМГ сенсорных волокон длинных нервов рук.** При исследовании сенсорных волокон длинных нервов рук ПДСН был зарегистрирован у пациентов 1-й группы (ММН) в 100 % случаев, во 2-й группе (мХВДП) – в среднем у 80 % больных (табл. 3). Средние значения амплитуды ПДСН, регистрируемого при исследовании сенсорных волокон, оказались достоверно ниже в группе мХВДП ( $p < 0,001$ ). При этом величины латентности ПДСН и СПс в обеих группах соответствовали нормативным значениям и не различались.

Отдельно проанализированы данные пациентов 1-й группы (ММН), у которых при ЭНМГ было отмечено снижение амплитуды ПДСН ниже нормативных значений в 2 и более нервах, – они составили подгруппу 1А ( $n = 10/30$ ; 33 %). В подгруппе 1А медиана амплитуды ПДСН при исследовании сенсорных волокон срединного нерва составила справа 10,00 мкВ [5,80; 15,40], слева – 12,20 мкВ [9,10; 17,50]; локтевого нерва справа – 7,85 мкВ [5,80; 11,60], слева – 9,45 мкВ [6,20; 12,90]; лучевого нерва справа – 14,30 мкВ [9,00; 20,00], слева – 15,20 мкВ [7,90; 17,90]) (при норме >15 мкВ).

**Таблица 3.** Сравнительная оценка параметров электронейромиографического исследования сенсорных волокон длинных нервов верхних конечностей у пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа)

**Table 3.** Comparative assessment of the electroneuromyographic parameters of sensory fibers of the long nerves of the upper limbs in patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2)

Показатель Parameter	Исследуемый нерв и нормативные значения The nerve of interest and reference values	Сторона Side	1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIDP)	<i>p</i>
Число пациентов с зарегистрированным ПДСН, n (%) Number of patients with registered SNAP, n (%)	Срединный нерв <i>n. medianus</i>	D	30 (100)	30 (85,7)	0,057
		S	30 (100)	29 (82,9)	0,027
	Локтевой нерв <i>n. ulnaris</i>	D	30 (100)	28 (80,0)	0,013
		S	30 (100)	22 (62,9)	<0,001
	Лучевой нерв <i>n. radialis</i>	D	29 (96,7)	31 (88,6)	0,363
		S	30 (100)	30 (85,7)	0,057
Латентность ПДСН, мс The latency of SNAP, ms	Срединный нерв <i>n. medianus</i> (N <3,0)	D	2,50 [2,21; 2,70]	2,64 [2,43; 2,76]	0,103
		S	2,47 [2,27; 2,67]	2,56 [2,38; 2,74]	0,189
	Локтевой нерв <i>n. ulnaris</i> (N <3,0)	D	2,07 [2,00; 2,31]	2,25 [2,07; 2,55]	0,105
		S	2,08 [1,98; 2,25]	2,16 [2,04; 2,54]	0,204
	Лучевой нерв <i>n. radialis</i> (N <3,0)	D	1,59 [1,46; 1,83]	1,81 [1,52; 1,98]	0,107
		S	1,64 [1,51; 1,75]	1,69 [1,53; 1,88]	0,340
Амплитуда ПДСН, мкВ The amplitude of SNAP, mkV	Срединный нерв <i>n. medianus</i> (N >15,0)	D	22,85 [15,40; 27,10]	7,30 [3,40; 14,60]	<0,001
		S	30,05 [16,40; 38,90]	10,70 [3,00; 20,50]	<0,001
	Локтевой нерв <i>n. ulnaris</i> (N >15,0)	D	16,85 [11,60; 27,40]	4,70 [1,28; 11,30]	<0,001
		S	19,90 [12,50; 31,20]	4,20 [0,00; 12,40]	<0,001
	Лучевой нерв <i>n. radialis</i> (N >15,0)	D	20,50 [14,20; 29,60]	8,90 [3,90; 14,20]	<0,001
		S	22,00 [15,50; 29,30]	9,40 [5,20; 17,30]	<0,001
СПс, м/с SNCV, m/s	Срединный нерв <i>n. medianus</i> (N >50)	D	64,00 [58,50; 68,70]	58,90 [55,80; 66,00]	0,064
		S	62,95 [56,70; 67,60]	60,40 [57,70; 65,40]	0,205
	Локтевой нерв <i>n. ulnaris</i> (N >50)	D	60,45 [56,20; 65,00]	60,00 [52,30; 64,30]	0,425
		S	60,45 [55,10; 65,90]	59,85 [56,90; 66,30]	0,590
	Лучевой нерв <i>n. radialis</i> (N >50)	D	67,20 [63,30; 73,40]	67,00 [60,40; 73,00]	0,628
		S	68,25 [62,90; 78,90]	70,30 [64,30; 75,60]	0,583

**Примечание.** ПДСН – потенциал действия сенсорных нервов; СПс – скорость проведения по сенсорным волокнам; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП – мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

**Note.** SNAP – sensory nerve action potential; SNCV – sensory nerve conduction velocity; MMN – multifocal motor neuropathy; mCIDP – multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.



**Таблица 4.** Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных пациентов с ММН с низкой амплитудой ПДСН (подгруппа 1А) и нормальной амплитудой ПДСН (подгруппа 1Б)

**Table 4.** Comparative analysis of a history and clinical data of patients with MMN with a low SNAP amplitude (subgroup 1A) and with a normal SNAP amplitude (subgroup 1B)

Показатель Parameter		Подгруппа 1А Subgroup 1A	Подгруппа 1Б Subgroup 1B	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>		10	20	—
Длительность заболевания, лет Duration of the disease, years	Me [Q1; Q3]	13,0 [10,0; 16,0]	8,0 [6,0; 11,5]	0,014
Длительность периода от дебюта заболевания до установления диагноза, лет Time from the onset of the disease to diagnosis, years	Me [Q1; Q3]	6,0 [2,0; 10,0]	4,0 [3,0; 7,5]	0,824
Длительность периода от дебюта заболевания до начала лечения, лет Time from the onset of the disease to the start of pathogenesis-based therapy, years	Me [Q1; Q3]	9,0 [5,0; 10,0]	5,0 [2,0; 7,0]	0,219
Наличие сопутствующих неврологических и/или аутоиммунных заболеваний, <i>n</i> (%) The presence of concomitant neurological and/or autoimmune diseases, <i>n</i> (%)		2 (20,0)	1 (5,0)	0,251
NTSS-9, балл NTSS-9, score	Me [Q1; Q3]	1,50 [0,00; 3,33]	0,00 [0,00; 1,67]	0,145
Шкала INCAT, общий балл INCAT scale, total score	Me [Q1; Q3]	4 [3; 5]	3 [2; 4]	0,096
Шкала INCAT, балл ВК INCAT scale, UL score	Me [Q1; Q3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,125
Шкала INCAT, балл НК INCAT scale, LL score	Me [Q1; Q3]	2 [0; 2]	1 [0; 2]	0,374
Получение регулярной внутривенной высокодозной иммунотерапии, <i>n</i> (%) Regular use of intravenous high-dose immunotherapy, <i>n</i> (%)		8 (80,0)	15 (75,0)	1,000

**Примечание.** ПДСН – потенциал действия сенсорных нервов; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; НК – нижние конечности; ВК – верхние конечности.

**Note.** SNAP – sensory nerve action potential; MMN – multifocal motor neuropathy; LL – lower limbs; UL – upper limbs.

Сравнительный анализ данных пациентов подгруппы 1А (с низкой амплитудой ПДСН) и подгруппы 1Б (с нормальной амплитудой ПДСН) показал, что средняя длительность заболевания в подгруппе 1А достоверно выше по сравнению с подгруппой 1Б – 13 [10,0; 16,0] и 8 [6,0; 11,5] лет ( $p = 0,014$ ) соответственно (табл. 4). Период от дебюта заболевания до установления диагноза и начала патогенетической терапии в подгруппе 1А также оказался больше по сравнению с подгруппой 1Б, однако без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Результат оценки неврологических нарушений по шкалам NTSS-9 и INCAT между подгруппами 1А и 1Б оказался статистически незначимым ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 4).

Таким образом, ожидаемо у пациентов с мХВДП при исследовании сенсорных волокон нервов рук амплитуды ПДСН оказались достоверно ниже, чем у пациентов с ММН. В то же время у трети пациентов

с ММН с катанезом болезни 13 [10,0; 16,0] лет и задержкой в инициации патогенетической терапии 9 [5,0; 10,0] лет также регистрировались низкие амплитуды ПДСН в 2 и более нервах. Анализ других параметров исследования сенсорных волокон (латентность ПДСН и СПс) не показал различий.

**Инструментальный анализ вибрационной чувствительности.** Оценка глубокой чувствительности на приборе «Вибросенсотест» в 1-й и 2-й группах продемонстрировала значимые различия (табл. 5).

Несмотря на то что средние значения ПКВЧ в 2 группах были в пределах нормативных значений, у пациентов с мХВДП ПКВЧ при исследовании рук по всем 3 типам механорецепторов оказался значимо выше, чем у пациентов с ММН ( $p < 0,001$ ). При исследовании нижних конечностей статистические различия между 2 группами носили асимметричный характер, при этом средние

значения ПКВЧ были выше нормативных значений по быстро адаптирующимся рецепторам I и II типов (см. табл. 5).

Следует отметить, что у 8 (23 %) пациентов с диагнозом мХВДП не удалось оценить ПКВЧ из-за отсутствия чувствительности. В группе ММН ни в одном случае отсутствия вибрационной чувствительности в ногах не отмечено.

Для определения возможности использования результатов оценки порогов вибрационной чувствительности в дифференциальном диагнозе между ММН и мХВДП был проведен ROC-анализ, оптимальные ПЗ ПКВЧ определялись с учетом индекса Йодена. По результатам ROC-анализа исследование верхних конечностей оказалось более информативным, чем исследование нижних конечностей. 5 из 12 моделей показали хорошую

**Таблица 5.** Сравнительная оценка результата инструментального исследования порогов вибрационной чувствительности у пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа)

**Table 5.** Comparative assessment of the results of an instrumental study of vibration perception thresholds in patients with MMN (group 1) and mCIPD (group 2)

Показатель Parameter			Правая сторона Right side			Левая сторона Left side		
			1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIPD)	<i>p</i>	1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIPD)	<i>p</i>
ВК UL	Отсутствие вибрационной чувствительности Absence of vibration perception	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	30 (100)	35 (100)	—	30 (100)	35 (100)	—
		Да, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	0	0		0	0	
	FAI (дБ), N = 89,0–111,5 дБ FAI (dB), N = 89.0–111.5 dB	Me [Q1; Q3]	100,35 [97,40; 102,30]	106,70 [104,60; 112,60]	<0,001	101,00 [99,60; 103,60]	109,00 [105,50; 116,00]	<0,001
	SAI (дБ), N = 67,0–110,0 дБ SAI (dB), N = 67.0–110.0 dB	Me [Q1; Q3]	77,55 [75,30; 82,80]	86,00 [84,00; 92,00]	<0,001	79,65 [76,10; 87,90]	90,30 [83,30; 97,90]	<0,001
	FAII (дБ), N = 94,0–121,5 дБ FAII (dB), N = 94.0–121.5 dB	Me [Q1; Q3]	109,55 [103,40; 112,00]	120,00 [116,90; 123,90]	<0,001	111,60 [107,90; 113,80]	120,30 [114,40; 123,00]	<0,001
НК LL	Отсутствие вибрационной чувствительности Absence of vibration perception	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	30 (100)	27 (77,1)	0,006	30 (100)	27 (77,1)	0,006
		Да, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	0	8 (22,9)		0	8 (22,9)	
	FAI (дБ), N = 89,0–111,5 дБ FAI (dB), N = 89.0–111.5 dB	Me [Q1; Q3]	112,25 [105,90; 116,40]	119,60 [108,10; 129,00]	0,070	110,05 [107,00; 113,70]	117,10 [110,90; 125,10]	0,001
	SAI (дБ), N = 67,0–110,0 дБ SAI (dB), N = 67.0–110.0 dB	Me [Q1; Q3]	87,45 [84,10; 97,40]	101,70 [89,30; 105,90]	0,005	87,55 [84,80; 95,80]	100,00 [91,50; 105,70]	0,003
	FAII (дБ), N = 94,0–121,5 дБ FAII (dB), N = 94.0–121.5 dB	Me [Q1; Q3]	130,60 [125,70; 136,80]	136,50 [125,00; 152,20]	0,139	130,65 [125,80; 136,40]	142,70 [131,30; 146,70]	0,011

**Примечание.** FAI – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа I; SAI – медленно адаптирующиеся механорецепторы типа I; FAII – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа II; НК – нижние конечности; ВК – верхние конечности; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП – мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

**Note.** FAI – fast-adapting mechanoreceptors type I; SAI – slowly-adapting mechanoreceptors type I; FAII – fast-adapting mechanoreceptors type II; LL – lower limbs; UL – upper limbs; MMN – multifocal motor neuropathy; mCIPD – multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

**Таблица 6.** Результаты ROC-анализа значимости величин порога кожной вибрационной чувствительности по 3 типам механорецепторов в дифференциальной диагностике ММН и мХВДП

**Table 6.** Results of ROC analysis of the significance of cutaneous vibration perception threshold values for 3 types of mechanoreceptors in the differential diagnosis of MMN and mCIDP

Тип механорецепторов Type of mechanoreceptors	Локализация Localization	AUROC (площадь под ROC-кривой) AUROC (area under the ROC curve)	Пороговое значение, дБ Threshold value, dB	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	p
FAI	ПВК RUL	0,854 [0,759; 0,948]	≥103,1	85,7	80,0	<0,001
	ЛВК LUL	0,852 [0,755; 0,949]	≥105,0	82,9	83,3	<0,001
SAI	ПВК RUL	0,818 [0,706; 0,929]	≥83,4	80,0	80,0	<0,001
	ЛВК LUL	0,769 [0,651; 0,886]	≥83,6	74,3	70,0	<0,001
FAII	ПВК RUL	0,920 [0,855; 0,985]	≥116,7	77,1	96,7	<0,001
	ЛВК LUL	0,857 [0,764; 0,951]	≥117,1	71,4	96,7	<0,001
FAI	ПНК RLL	0,640 [0,490; 0,790]	—	—	—	0,070
	ЛНК LLL	0,746 [0,616; 0,877]	≥113,7	63,0	80,0	0,001
SAI	ПНК RLL	0,719 [0,577; 0,860]	≥99,8	63,0	83,3	0,005
	ЛНК LLL	0,729 [0,593; 0,865]	≥97,7	70,4	80,0	0,003
FAII	ПНК RLL	0,614 [0,460; 0,769]	—	—	—	0,139
	ЛНК LLL	0,698 [0,557; 0,838]	≥142,6	51,9	93,3	0,011

**Примечание.** FAI – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа I; SAI – медленно адаптирующиеся механорецепторы типа I; FAII – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа II; ПВК – правая верхняя конечность; ЛВК – левая верхняя конечность; ПНК – правая нижняя конечность; ЛНК – левая нижняя конечность; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП – мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

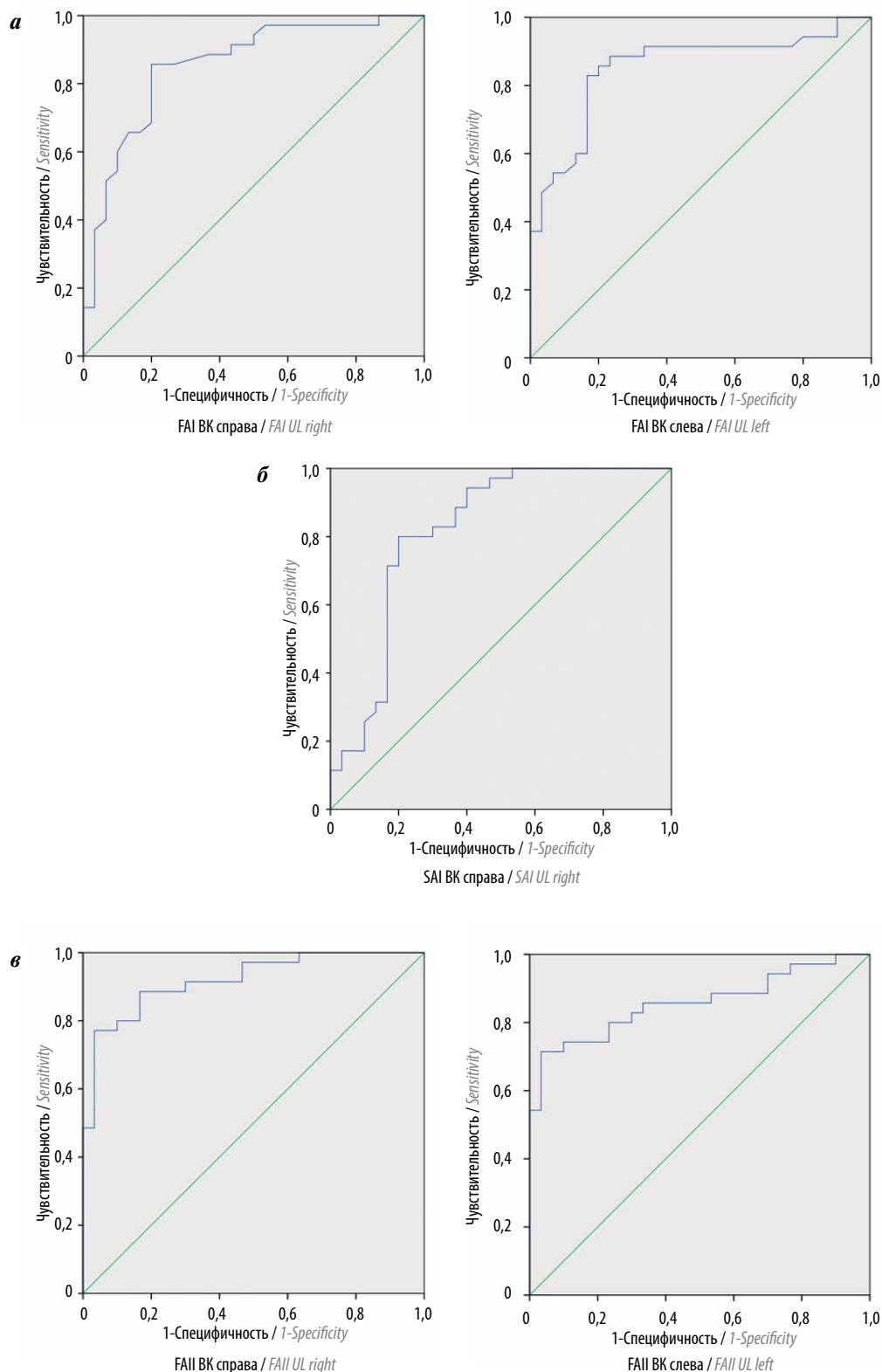
**Note.** FAI – fast-adapting mechanoreceptors type I; SAI – slowly-adapting mechanoreceptors type I; FAII – fast-adapting mechanoreceptors type II; RUL – right upper limb; LUL – left upper limb; RLL – right lower limb; LLL – left lower limb; MMN – multifocal motor neuropathy; mCIDP – multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

диагностическую значимость с AUROC >0,8 (табл. 6, рис. 3).

Чувствительность и специфичность ПЗ (справа ПЗ ≥103,1 дБ; слева ПЗ ≥105,0 дБ) по быстро адаптирующимся механорецепторам типа I составили >80 % (справа AUROC = 0,854, чувствительность 85,7 %, специфичность 80,0 %; слева AUROC = 0,852, чувствительность 82,9 %, специфичность 83,3 %). По медленно адаптирующимся механорецепторам ПЗ для правой верхней конечности составил ≥83,4 дБ (AUROC = 0,818, чувствительность 80,0 %, специфичность 80,0 %). Наибольшая специфич-

ность (96,7 %) при AUROC = 0,920 справа и 0,857 слева была определена для быстро адаптирующихся механорецепторов типа II, ПЗ для правой верхней конечности составил ≥116,7 дБ, для левой – ≥117,1 дБ.

Таким образом, нами были показаны достоверные различия величин ПКВЧ у пациентов с ММН и мХВДП при исследовании вибрационной чувствительности рук с помощью компьютерной паллестезиометрии, определены пороговые значения ПКВЧ, имеющие значимость в дифференциальном диагнозе между указанными нейропатиями (AUROC >0,8).



**Рис. 3.** ROC-кривые значимости величин порога кожной вибрационной чувствительности в дифференциальной диагностике мультифокальной моторной нейропатии и мультифокального варианта хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии: а – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа I (FAI); б – медленно адаптирующиеся механорецепторы типа I (SAI); в – быстро адаптирующиеся механорецепторы типа II (FAII). ВК – верхние конечности

**Fig. 3.** ROC-curves of the significance of threshold of skin vibration sensitivity values in the differential diagnosis of multifocal motor neuropathy and multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a – fast-adapting mechanoreceptors type I (FAI); б – slowly-adapting mechanoreceptors type I (SAI); в – fast-adapting mechanoreceptors type II (FAII). UL – upper limbs

**Таблица 7.** Сравнительная оценка параметров кожного симпатического вызванного потенциала у пациентов с ММН (1-я группа) и мХВДП (2-я группа)  
**Table 7.** Comparative assessment of the cutaneous sympathetic evoked potential parameters in patients with MMN (group 1) and mCIDP (group 2)

Кожный симпатический вызванный потенциал Cutaneous sympathetic evoked potential		1-я группа (ММН) Group 1 (MMN)	2-я группа (мХВДП) Group 2 (mCIDP)	p
ПВР, мА ART, mA	Me [Q1; Q3]	6,00 [5,00; 7,00]	8,00 [5,00; 10,00]	0,019
ЛП, с LP, s	Me [Q1; Q3]	1,54 [1,39; 1,83]	1,54 [1,20; 1,74]	0,339
A1, мВ A1, mV	Me [Q1; Q3]	0,29 [0,07; 0,51]	0,28 [0,07; 0,57]	0,800
A2, мВ A2, mV	Me [Q1; Q3]	1,85 [0,97; 2,83]	1,36 [0,70; 2,61]	0,510
A1/A2	Me [Q1; Q3]	0,259 [0,076; 0,550]	0,232 [0,062; 0,522]	0,892
Тип вегетативной нервной системы Type of autonomic nervous system	Смешанный, n (%) Mixed type, n (%)	6 (24,0)	10 (33,3)	0,550
	Смешанный с преобладанием парасимпатической нервной системы, n (%) Mixed type with a predominance of the parasympathetic nervous system, n (%)	6 (24,0)	4 (13,3)	
	Смешанный с преобладанием симпатической нервной системы, n (%) Mixed type with a predominance of the sympathetic nervous system, n (%)	13 (52,0)	16 (53,3)	

**Примечание.** ПВР – порог вегетативной реакции; ЛП – латентный период; A1 – амплитуда парасимпатического ответа; A2 – амплитуда симпатического ответа; A1/A2 – соотношение амплитуд отрицательных и положительных компонентов ответа – преобладание симпатической или парасимпатической вегетативной регуляции; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; мХВДП – мультифокальный вариант хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

**Note.** ART – autonomic response threshold; LP – latent period; A1 – parasympathetic response amplitude; A2 – sympathetic response amplitude; A1/A2 – the ratio of the amplitudes of the negative and positive response components – the predominance of sympathetic or parasympathetic autonomic regulation; MMN – multifocal motor neuropathy; mCIDP – multifocal variant of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

**Анализ параметров кожного симпатического вызванного потенциала.** В обеих группах преобладал смешанный тип вегетативной реакции с большей активностью симпатического ответа. Среднее значение порога вегетативной реакции оказалось значимо выше у пациентов группы мХВДП и составило  $>5$  мА ( $p = 0,019$ ). При этом достоверных различий в величинах амплитуд A1 и A2, а также латентного периода отмечено не было (табл. 7).

### Обсуждение

Согласно диагностическим критериям, наличие или отсутствие субъективных и объективных сенсорных нарушений является принципиальным в дифференциальном диагнозе ММН и мХВДП [1, 2]. Ожидается в нашем исследовании мы продемонстрировали, что у пациентов с мХВДП достоверно чаще выявляются клинические и параклинические признаки чувствительных нарушений.

Данные литературы по оценке сенсорных нарушений при ММН ограничиваются единичными работами. В 2009 г. V. Lambresq и соавт. проанализировали данные 5 пациентов с сенсорными нарушениями при ММН [8]. Ретроспективный анализ показал, что чувствительные нарушения появляются в среднем через 7,2 года от начала дебюта заболевания. А в 2010 г. E. Cats и соавт. опубликовали крупное исследование, в котором показали, что нарушение вибрационной чувствительности выявляется у каждого 5-го пациента с ММН (19/88, 22 %; оценка проводилась с помощью градуированного камертона) [11].

В настоящем исследовании мы показали, что при ММН около трети пациентов предъявляют сенсорные жалобы, в половине случаев при тестировании по шкале NTSS-9 выявляются сенсорные нарушения разной степени выраженности, при исследовании нижних конечностей градуированным камертоном у половины пациентов отмечается снижение вибрационной чув-

ствительности, при ЭНМГ сенсорных волокон нервов рук у каждого 3-го пациента регистрируется низкая амплитуда ПДСН, и в 43 % случаев при исследовании параметров кожного симпатического вызванного потенциала отмечается повышение порога вегетативной реакции (>5 мА).

Оценка ПКВЧ проводилась ранее у пациентов с ХВДП [12], однако работ по анализу ПКВЧ на когорте пациентов с ММН нам не встретилось. В связи с этим полученные нами данные являются уникальными. Мы отметили, что сенсорные нарушения у пациентов с ММН коррелировали с длительностью заболевания и сроком установления диагноза и выявлялись у пациентов с катамнезом >10 лет и с задержкой установления диагноза >5 лет. Соответственно, очевидно, что дифференциальный диагноз между ММН и мХВДП на ранних этапах заболевания не представляет затруднений и становится более сложной задачей в отдаленном катамнезе. Именно в таких случаях может помочь проведение исследования порогов вибрационной чувствительности (компьютерной паллестезиографии). Нами было показано, что при мХВДП средние значения ПКВЧ по всем 3 типам механорецепторов оказались значимо выше, чем в группе ММН, хотя и не выходили за пределы референсных значений. Мы впервые провели ROC-анализ и определили пороговые значения ПКВЧ, которые можно использовать в дифференциальной диагностике рассматриваемых хронических дизиммунных нейропатий.

Дискуссионным вопросом остается причина возникновения сенсорных нарушений у пациентов с ММН. Было показано, что сенсорные нервы менее восприимчивы к иммуноопосредованному воздействию, чем двигательные [13]. Также у большинства пациентов не выявляются антитела IgM к GM1, что может косвенно свидетельствовать о наличии собственных нейтрализующих антител [14, 15]. В то же время дисбаланс между самостоятельной регуляцией аутоиммунного процесса может приводить к изменению фенотипической картины заболевания. Исследования данного вопроса продолжаются.

Данные литературы по оценке дизавтономных нарушений у пациентов с ХВДП широко представлены в зарубежных исследованиях. В 1990 г. Т. Ingall и соавт. провели оценку вегетативного статуса у 14 пациентов с ХВДП и 76 пациентов группы контроля. Ни один из пациентов не предъявлял жалобы, характерные для вегетативной дисфункции. Тестирование показало, что 8 (57 %) из 14 пациентов имеют легкую степень дизавтономных нарушений: у 3 пациентов были выявлены признаки ортостатической гипотензии (нарушение работы парасимпатических судомоторных волокон), у остальных 5 пациентов наблюдалось нарушение поотделения (нарушение работы симпатических судомоторных волокон) [16]. Подобные результаты были получены и R. Луи и соавт. в 2002 г. [17].

В 2006 г. E. Stamboulis и соавт. обследовали 17 пациентов с ХВДП [18]. В представленной работе спектр вегетативных жалоб оказался значительным: 8 пациентов предъявляли жалобы на нарушение поотделения ног, 7 — на эректильную дисфункцию, 6 — на постуральное головокружение, 4 — на сухость во рту, 3 — на нарушение мочеиспускания. Вегетативное тестирование показало, что у 5 пациентов выявлены нарушения со стороны парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), еще у 5 — нарушения со стороны симпатического отдела ВНС, у 3 — поражение обеих систем ВНС. Изменения по данным тилт-теста были выявлены у 47 % пациентов. Эти отклонения не коррелировали с показателями артериального давления, клиническим течением, тяжестью ХВДП, возрастом и полом пациентов.

22 (47 %) из 47 пациентов с ХВДП в исследовании J. Figueroa и соавт. набрали <3 баллов по результатам заполнения опросника CASS, что говорит о незначительных нарушениях ВНС [19]. Корреляции между полученным баллом по опроснику CASS и тяжестью ХВДП установлено не было. В 34 % случаев вегетативный дефицит приходился на судомоторные вегетативные волокна. При этом авторы отмечают, что частота дизавтономных нарушений при ХВДП значимо ниже, чем при других дизиммунных полинейропатиях. В работе коллег из Индии признаки нарушения работы ВНС при ХВДП и вовсе встречались в 89 % случаев (34/38): в 63 % — судомоторная, в 86 % — кардиовегетативная и в 55 % случаев — адренергическая дисфункция [20].

В нашем исследовании вегетативные жалобы по опроснику COMPASS-31 распределились следующим образом: желудочно-кишечная дисфункция — у 60 % пациентов в группе ММН и 72 % пациентов в группе мХВДП, ортостатическая дисфункция — у 20 и 68 % пациентов соответственно, зрительная — у 37 и 52 %, вазомоторная — у 10 и 16 %, секреторная — у 26,7 и 48 %, мочевыделительная — у 10 и 32 %. При этом автономные проявления носили легкий характер. Значимых отклонений параметров исследования коротколатентных слуховых вызванных потенциалов нами выявлено не было. Тем не менее примерно у половины пациентов с ММН и мХВДП было зарегистрировано повышение порога вегетативной реакции.

С момента публикации первой работы по дизавтономным нарушениям при ХВДП прошло более 30 лет, за это время несколько раз пересматривались критерии установления диагноза и тактика лечения. Стоит обратить внимание на то, что в большинстве исследований оценка проводилась с помощью мониторинга клинических параметров без использования валидированных шкал и опросников [21–23]. Искажение истинной картины вегетативных и сенсорных нарушений встречается и при наличии сопутствующих заболеваний. Так, сочетание сахарного диабета с ХВДП увеличивает встречаемость вегетативных нарушений с 2,5 до 28 % [24].

Несмотря на совершенствование критериев ХВДП, встречаемость гипердиагностики этого заболевания как за рубежом, так и в нашей стране находится на достаточно высоком уровне [25]. В связи с этим при наличии у пациента тяжелых автономных нарушений необходимо проводить дополнительный дифференциальный поиск среди ХВДП-подобных нейропатий.

### Выводы

Впервые в нашей стране проведен детальный сравнительный анализ чувствительных и автономных нарушений при ММН и мХВДП. Дифференциальная

диагностика данных заболеваний в дебюте и на ранних сроках болезни (до 5 лет) не вызывает затруднений, поскольку различия очевидны: субъективные и объективные сенсорные нарушения характерны для мХВДП. Однако показано, что треть пациентов с ММН в отдаленном катамнезе заболевания имеют те или иные сенсорные нарушения, что может затруднять дифференциальный диагноз с мХВДП. В подобных случаях проведение компьютерной паллестезиографии с измерением порогового значения вибрационной чувствительности может помочь в уточнении диагноза и определении оптимальной тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455
2. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):295–301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
3. Simon N.G., Kiernan M.C. Precise correlation between structural and electrophysiological disturbances in MADSAM neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2015;25(11):904–7. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.012
4. Rajabally Y.A., Chavada G. Lewis–Sumner syndrome of pure upper-limb onset: Diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39(2):206–20. DOI: 10.1002/mus.21199
5. Fargeot G., Maisonobe T., Psimaras D. et al. Comparison of Lewis–Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2020;27(3):522–8. DOI:10.1111/ene.14101
6. Lawson V.H., Arnold W.D. Multifocal motor neuropathy: A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;5:67–76. DOI: 10.2147/NDT.S39592
7. Delmont E., Benaïm Ch., Launay M. et al. Do patients having a decrease in SNAP amplitude during the course of MMN present with a different condition? *J Neurol* 2009;256(11):1876–80. DOI: 10.1007/s00415-009-5217-0
8. Lambrecq V., Krim E., Rouanet-Larrivière M., Laguény A. Sensory loss in multifocal motor neuropathy: A clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve* 2009;39(2):131–6. DOI: 10.1002/mus.21163
9. Kimura, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 4<sup>th</sup> edn. Oxford: Oxford University Press, 2013. 1176 p.
10. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: Прес-Сто, 2011. Gnezditskiy V.V., Korepina O.S. Atlas for evoked potentials of the brain (a practical guide based on the analysis of specific clinical observations). Ivanovo: Pres-Sto, 2011. (In Russ.)
11. Cats E.A., Jacobs B.C., Yuki N. et al. Multifocal motor neuropathy: association of anti-GM1 IgM antibodies with clinical features. *Neurology* 2010;75(22):1961–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ff94c2
12. Abraham A., Albulaie H., Alabdali M. et al. Elevated vibration perception thresholds in CIDP patients indicate more severe neuropathy and lower treatment response rates. *PLoS One* 2015;10(11):e0139689. DOI: 10.1371/journal.pone.0139689
13. Harschnitz O., van den Berg L., Johansen L. et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016; 80(1):71–88. DOI: 10.1002/ana.24680
14. Collet R., Caballero-Ávila M., Querol L. Clinical and pathophysiological implications of autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Rev Neurol (Paris)* 2023;179(8):831–43. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.02.064
15. Di Egidio M., Bacaglio C., Arrejeria R. et al. Evidence for spontaneous regulation of the humoral IgM anti-GM1 autoimmune response by IgG antibodies in multifocal motor neuropathy patients. *J Peripher Nerv Syst* 2023;28(3):398–406. DOI: 10.1111/jns.12583
16. Ingall T.J., McLeod J.G., Tamura N. Autonomic function and unmyelinated fibers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1990;13(1):70–6. DOI: 10.1002/mus.880130113
17. Lyu R.K., Tang L.M., Wu Y.R., Chen S.T. Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26(5):669–72. DOI: 10.1002/mus.10251
18. Stamboulis E., Katsaros N., Koutsis G. et al. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2006;33(1):78–84. DOI: 10.1002/mus.20438
19. Figueroa J.J., Dyck P., Laughlin R. et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2012;78(10):702–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182494d66
20. Rzepeński Ł., Emiliano Doneddu P., Cutellè C. et al. Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A literature review. *Neurol Sci* 2023;44(9):3071–82. DOI: 10.1007/s10072-023-06802-z
21. Alessandro L., Pastor Rueda J.M., Wilken M. et al. Differences between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult patients. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23(3):154–8. DOI: 10.1111/jns.12266
22. Dionne A., Nicolle M.W., Hahn A.F. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010;41(2):202–7. DOI: 10.1002/mus.21480
23. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Behrendt V. et al. Bochum ultrasound score *versus* clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory

- demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2015;51(6):846–52. DOI: 10.1002/mus.24484
24. Wadwekar V., Kalita J., Kant Misra U. Does the chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy due to secondary cause differ from primary? *Neurol India* 2011;59(5):664. DOI: 10.4103/0028-3886.86537
25. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Арестова А.С. и др. Гипердиагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2023;17(3):5–12. DOI: 10.54101/ACEN.2023.3.1
- Grishina D.A., Suponeva N.A., Arestova A.S. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy overdiagnosis in Russia. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2023;17(3):5–12. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2023.3.1

#### Вклад авторов

Т.А. Тумилович: сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
 Д.А. Гришина, Н.А. Супонева: научное руководство исследованием, редактирование статьи;  
 П.А. Федин: сбор и анализ данных.

#### Authors' contributions

T.A. Tumilovich: collection and analysis of materials, review of publications on the topic of the article, writing the article;  
 D.A. Grishina, N.A. Suponeva: scientific management of the research, editing the article;  
 P.A. Fedin: collection and analysis of materials.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>  
 Т.А. Тумилович / T.A. Tumilovich: <https://orcid.org/0000-0002-9538-9690>  
 П.А. Федин / P.A. Fedin: <https://orcid.org/0000-0001-9907-9393>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 10-4/21 от 17.11.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 10-4/21 dated November 17, 2021). All patients signed written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 18.12.2023. **Принята к публикации:** 16.01.2024.  
**Article submitted:** 18.12.2023. **Accepted for publication:** 16.01.2024.



# Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией

О.А. Тихонова<sup>1</sup>, Д.С. Дружинин<sup>2</sup>, О.П. Тучина<sup>1</sup>, А.В. Виноградова<sup>1</sup>, С.А. Докторова<sup>1</sup>, М.И. Долгалева<sup>3</sup>, А.М. Тынтерова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236016 Калининград, ул. Александра Невского, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>3</sup>ГБУЗ КО «Областная клиническая больница»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74

**Контакты:** Ольга Алексеевна Тихонова [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru)

**Введение.** Развитие нейропатической боли при химиоиндуцированной полинейропатии является одним из осложнений химиотерапии (ХТ). Особенно часто она развивается на фоне применения препаратов платины и таксанов. Поражение тонких волокон является важной составляющей болевой формы полинейропатии. Поскольку электронейромиографическое исследование не подтверждает поражение тонких нервных волокон, этот диагноз часто бывает трудно подтвердить в клинической практике, основываясь в основном на субъективной оценке жалоб, чувствительности и использовании опросников. Биопсия кожи является проверенным методом определения плотности интраэпидермальных нервных волокон и может рассматриваться для диагностики дистальной сенсорной нейропатии, особенно нейропатии тонких волокон. Учитывая сложности оценки повреждения тонких волокон, распространенность и патофизиология нейропатии тонких волокон у онкологических пациентов остаются плохо изученными.

**Цель исследования** – оценить изменения количества тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией на примере пациентов с онкологическими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и малого таза (МТ), проанализировать взаимосвязь плотности волокон с клинико-нейрофизиологическими показателями и нейропатическим болевым синдромом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 34 пациента старше 18 лет, разделенных поровну на 2 группы: 1-я группа – пациенты со злокачественным новообразованием (ЗНО) органов ЖКТ, у которых основным препаратом был оксалиплатин; 2-я группа – пациенты со ЗНО органов МТ, у которых основным препаратом был паклитаксел/доцетаксел. Обследование пациентов проводилось до и после ХТ. Критерием исключения было наличие в анамнезе жалоб, позволяющих заподозрить у пациентов патологические состояния, потенциально способные вызвать поражение периферических нервов. Всем пациентам проведены электронейромиография с расчетом индекса SRAR и биопсия кожи, а также оценка нейропатической боли и нейротоксичности с использованием шкал (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, Visual Analogue Scale) и опросников (Douleur Neuropathique en 4 Questions, Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire). Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программы GraphPad Prism 8.0.1. Количественные переменные оценивались с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Корреляционный анализ между плотностью интраэпидермальных нервных волокон, показателями клинических шкал и нейрофизиологическими данными проводили с помощью коэффициента Спирмена.

**Результаты.** Полный цикл обследования до и после ХТ завершил 31 пациент (14 пациентов со ЗНО органов ЖКТ, 17 – со ЗНО органов МТ), 3 больных раком ЖКТ были из исследования в результате смерти. Средний возраст пациентов составил  $58,0 \pm 11,5$  года (23–70 лет), из них лиц пожилого возраста (старше 60 лет) было 16 (51%). Знаковый ранговый тест Вилкоксона для пар показал достоверную разницу в плотности интраэпидермальных нервных волокон в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до и после ХТ ( $p = 0,02$ ) и отсутствие достоверной разницы в плотности интраэпидермальных нервных волокон у пациентов со ЗНО органов МТ до и после ХТ ( $p = 0,37$ ). Получены статистически значимые различия в значениях до и после ХТ амплитуды сенсорного потенциала (S-ответа) поверхностного малоберцового нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ( $p < 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p = 0,0002$ ) и икроножного нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ( $p = 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p = 0,0017$ ). Также индекс SRAR до и после ХТ продемонстрировал достоверную разницу как для органов МТ ( $p = 0,0017$ ), так и для органов ЖКТ ( $p = 0,0245$ ). Корреляционный анализ Спирмена не обнаружил достоверных корреляций между плотностью интраэпидермальных нервных волокон и результатами электронейромиографии, а также основных шкал.

**Выводы.** Нейропатия тонких волокон является частью смешанной сенсорной нейропатии у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией и чаще возникает при применении оксалиплатина у больных раком органов ЖКТ.

Выявление пациентов с болевой симптоматикой и наличием нейропатии тонких волокон в будущем позволит разработать индивидуальный подход ведения данной группы пациентов, а более широкое применение техники биопсии кожи поможет в изучении процессов реиннервации, что особенно важно при разработке новых терапевтических мишеней, направленных на устранение повреждений нервов.

**Ключевые слова:** тонковолокнистая полинейропатия, интраэпидермальные нервные волокна, нейропатическая боль, химиотерапия

**Для цитирования:** Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тучина О.П. и др. Поражение тонких волокон у пациентов с химиоиндуцированной полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):25–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33>

## Small fiber damage in patients with chemo-induced polyneuropathy

O.A. Tikhonova<sup>1</sup>, D.S. Druzhinin<sup>2</sup>, O.P. Tuchina<sup>1</sup>, A.V. Vinogradova<sup>1</sup>, S.A. Doktorova<sup>1</sup>, M.I. Dolgaleva<sup>3</sup>, A.M. Tynterova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Aleksandra Nevskogo St., Kaliningrad 236016, Russia;

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia

**Contacts:** Olga Alekseevna Tikhonova [offelia78@mail.ru](mailto:offelia78@mail.ru)

**Background.** The development of neuropathic pain in chemotherapy-induced polyneuropathy, is one of the complications of chemotherapy (CT). Especially often it develops after treatment with platinum and taxane drugs. The lesion of thin fibers is an important component of the painful form of polyneuropathy. Since electroneuromyographic examination does not confirm the lesion of thin nerve fibers, this diagnosis is often difficult to confirm in clinical practice, based mainly on subjective assessment of complaints, sensitivity, and the use of questionnaires. Skin biopsy is a validated method for determining intraepidermal nerve fiber density and can be considered for the diagnosis of distal sensory neuropathy, especially small fiber neuropathy. Given the difficulty in assessing small fiber damage, the prevalence and pathophysiology of small fiber neuropathy in cancer patients remain poorly understood.

**Aim.** To evaluate the changes in the number of thin fibers in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and oncological diseases of the gastrointestinal tract (GIT) and pelvic organs (PO), as well as to analyze the relationship of fiber density with clinical and neurophysiological parameters and neuropathic pain syndrome.

**Materials and methods.** The study included 34 patients over 18 years old, divided equally into two groups: the first group – patients with GIT organs cancer, in which oxaliplatin was the main drug; the second group – patients with PO cancer, in which paclitaxel/docetaxel was the main drug. Patients were examined before and after CT. Exclusion criteria were the presence in the history of complaints that allowed suspecting pathologic conditions potentially capable of causing peripheral nerve damage. All patients underwent electroneuromyography with SRAR index calculation and skin biopsy, as well as assessment of neuropathic pain using scales (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, Visual Analogue Scale) and questionnaires (Douleur Neuropathique en 4 Questions, Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire). Statistical processing was performed using the GraphPad Prism 8.0.1 program package. Quantitative variables were evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Correlation analysis between intraepidermal nerve fiber density clinical scales and neurophysiological data was evaluated using Spearman coefficient.

**Results.** 31 patients (14 patients with GIT organs cancer, 17 patients with PO cancer) completed the full cycle of examination before and after CT, 3 patients with GIT organs cancer dropped out of the study due to death. The mean age was  $58.0 \pm 11.5$  years (23–70 years), of which elderly patients (over 60 years old) were 16 (51 %). Wilcoxon signed rank test for pairs showed a significant difference between intraepidermal nerve fiber density in the group of patients with GIT organs cancer before and after CT ( $p = 0.02$ ), and no significant difference in patients with PO cancer before and after CT ( $p = 0.37$ ). Statistically significant differences in the amplitude of the sensory potential (S-response) of the superficial peroneal nerve in patients with PO cancer ( $p < 0.0001$ ) and GIT organs cancer ( $p = 0.0002$ ) and of the calf nerve in patients with PO cancer ( $p = 0.0001$ ) and GIT organs cancer ( $p = 0.0017$ ) before and after CT were obtained. Also, SRAR index before and after CT showed a significant difference for both PO ( $p = 0.0017$ ) and GIT organs cancer ( $p = 0.0245$ ). Spearman correlation analysis found no significant correlations between intraepidermal nerve fiber density and the results of electroneuromyography as well as major scales.

**Conclusion.** Small fiber neuropathy is part of mixed sensory neuropathy in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and occurs more often with the use of oxaliplatin in patients with GIT organs cancer. Identification of patients with pain symptoms and the presence of small fiber neuropathy in the future will help develop an individual approach to the management of this group of patients, and the wider use of skin biopsy techniques will help in the study of reinnervation processes, which is especially important in the development of new therapeutic targets aimed at eliminating nerve damage.

**Keywords:** fine fiber polyneuropathy, intraepidermal nerve fibers, neuropathic pain, chemotherapy

**For citation:** Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tuchina O.P. et al. Small fiber damage in patients with chemo-induced polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):25–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-25-33>

## Введение

Дистальная, зависимая от длины нервного волокна симметричная полинейропатия является наиболее распространенной разновидностью нейропатии на фоне применения цитотоксических препаратов у онкологических больных. Симптомы, включающие парестезию, онемение и слабость в конечностях, обычно возникают в результате повреждения толстых сенсорных и двигательных нервных волокон. Однако могут поражаться и тонкие волокна периферической нервной системы, что приводит к вегетативной дисфункции и боли. Болевая форма химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПН) является частым осложнением химиотерапии (ХТ) на фоне применения препаратов платины и таксанов. ХИПН регистрируется более чем у 60 % пациентов во время курса лечения [1], и около 20 % пациентов сообщают о хронических болевых симптомах после прекращения ХТ [2]. Поскольку дегенерацию тонких нервных волокон невозможно обнаружить с помощью обычных электрофизиологических тестов, этот диагноз часто бывает трудно подтвердить в клинической практике. В настоящее время он основывается в основном на субъективной оценке жалоб, чувствительности и использовании опросников.

Слабо миелинизированные А $\delta$ -волокна отвечают за передачу холодовой и ноцицептивной информации, тогда как С-волокна передают ощущения тепла и холода, а также информацию от механических, термических и химических раздражителей. Ноцицептивные окончания находятся вблизи кератиноцитов, тучных клеток и клеток Лангерганса, что указывает на способность периферических сенсорных окончаний контролировать состояние кожи [3]. Биопсия кожи является проверенным методом определения плотности интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) и может рассматриваться для диагностики дистальной сенсорной нейропатии, особенно нейропатии тонких волокон (НТВ), однако данная методика недоступна из-за высокой стоимости и медленной скорости проведения, что не позволяет внедрить ее в рутинную практику. Хотя плотность ИЭНВ сама по себе не прогнозирует болезненные симптомы, было показано, что количество спонтанно активных ноцицепторов С-волокон коррелирует с продолжающейся болью у пациентов с периферической нейропатией [4]. Учитывая сложности оценки повреждения тонких волокон, распространенность и патофизиология НТВ у онкологических пациентов остаются плохо изученными.

**Цель исследования** — оценить изменения количества тонких волокон у пациентов с ХИПН на примере пациентов с онкологическими заболеваниями органов малого таза (МТ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и проанализировать взаимосвязь плотности волокон с клинико-нейрофизиологическими показателями и нейропатическим болевым синдромом.

## Материалы и методы

В исследование было включено 34 пациента в возрасте старше 18 лет с верифицированным онкологическим заболеванием. Было выделено 2 группы: 1-я группа — 17 пациентов со злокачественным новообразованием (ЗНО) органов ЖКТ, получающих основным препаратом оксалиплатин; 2-я группа — 17 пациентов со ЗНО органов МТ, у которых основным препаратом выступал паклитаксел/доцетаксел. Обследование пациентов проводилось до и после ХТ. Критерием исключения было наличие в анамнезе жалоб, позволяющих заподозрить у пациентов патологические состояния, потенциально способные вызвать поражение периферических нервов. Данное исследование было одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (протокол № 35 от 27.10.2022) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для всех пациентов зарегистрированы демографические показатели, включающие возраст, пол, рост, массу тела, индекс массы тела. Была проведена оценка нейротоксичности по шкале NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0) [5]. Наличие болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (Visual Analogue Scale, VAS) [6], а нейропатическую боль — с использованием диагностического опросника нейропатической боли ND4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [7], также использовали опросник симптомов нейропатии тонких волокон SFN-SIQ (Small fiber neuropathy – symptoms inventory questionnaire) [8]. Для оценки поражения толстых сенсорных волокон выполняли стимуляционную электронейромиографию на аппарате Dantec Keypoint G4 экспертного класса. Была проведена оценка сенсорного ответа (S-ответа) икроножного, поверхностного малоберцового и лучевого нервов с 2 сторон с соблюдением температурного режима (на уровне лучезапястного сустава — не менее

33 °С, на уровне голеностопного сустава — не менее 30 °С) для исключения ложноположительного результата [9]. В результате полученных данных рассчитан исходный индекс SRAR (sural/radial ratio) — соотношение между амплитудами S-ответа икроножного и лучевого нервов. По данным В.У. Overbeek и соавт. (2005), SRAR является надежным способом подтверждения сенсорной аксональной полинейропатии, специфичность 90 % и чувствительность 90 % которого позволяет избежать ложноположительных результатов [10]. Биопсию кожи проводили всем пациентам после обработки спиртовым 0,5 % раствором хлоргексидина и обезболиванием с применением 1 % лидокаина до и после ХТ. Забор 3 мм пунктата кожи выполняли при помощи дермопанча с дистальной части голени на 10 см выше латеральной лодыжки (рис. 1).

Протокол иммуногистохимии светлого поля и количественное определение линейной плотности ИЭНВ в 3 срезах толщиной 50 мкм соответствовали опубликованным рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/Общества периферических нервов (EFNS/PNS) по использованию биопсии кожи в диагностике НТВ [11]. Биопсийный материал фиксировали в 2 % растворе параформальдегид-лизин-периодата (PLP) при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего заменяли на раствор 30 % сахарозы, в котором материал хранили при 4 °С до момента приготовления срезов. Срезы толщиной 50 мкм получали с помощью криостата KEDEE (KEDEE, Китай), погружая биопсийный материал в криосреду Sakura TissueTEK O.C.T. Compound (Sakura, Япония). Полученные срезы раскладывали серийно в 12-луночные планшеты с натрий-фосфатным буфером (PBS) и хранили при 4 °С. Для иммуногистохимического окрашивания использовали 1-ю и 3-ю серии из каждого образца (6 лунок со срезами), для этого все срезы перемещали в новый планшет, заменяли раствор на 5 % бычий сывороточный альбумин (BSA) с добавлением Triton X-100 0,03 % и оставляли инкубироваться на ночь на шейкере при 4 °С. Затем 5 % BSA меняли на 1 %, добавляли антитела к аксональному маркеру



**Рис. 1.** Биопсия кожи голени при помощи 3 мм панча  
**Fig. 1.** Tibia skin biopsy with a 3 mm punch

PGP9,5 (белковый продукт гена 9,5, или убиквитин С-терминальная гидролаза) (Rabbit anti-PGP9.5; lot: L1123S; Cusabio CSB-PA869556; 1:1000) и оставляли инкубироваться на шейкере при 4 °С в течение 72 ч. После инкубации с первичными антителами раствор меняли на PBS и промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере, после чего добавляли вторичные антитела (Goat anti-Rabbit-Cy3; lot: L0117G; Cusabio CSB-PA956124GAD1Rb; 1:1000) и оставляли инкубировать на ночь на шейкере при 4 °С. После инкубации с вторичными антителами раствор меняли на PBS, промывали все срезы 3 раза по 15 мин на шейкере и монтировали на стекла с использованием среды на основе поливинилового спирта и глицерина. Подсохшие препараты анализировали под лазерным сканирующим конфокальным микроскопом LSM 700 (Zeiss, Германия) с использованием диодного лазера с длиной волны 543 нм. Проводили сканирование 3 срезов от каждого образца, после чего подсчитывали количество PGP9,5+ волокон до и после ХТ. Количественный подсчет PGP9,5+ волокон и определение длины эпидермиса проводили с помощью программного обеспечения ZEN lite (ZEISS, Германия). На срезе подсчитывали количество одиночных PGP9,5+ волокон, пересекающих дерма-эпидермальное соединение, вторичное ветвление исключали из подсчета. Также исключали области, содержащие волосные фолликулы и потовые протоки. После определения длины эпидермиса на участке, в котором подсчитывали количество PGP9,5+ волокон, определяли отношение количества PGP9,5+ волокон к длине секции (количество нервных волокон/мм). Чувствительность метода, по разным источникам, составляет 81–88 %. Полученные данные сравнивали попарно друг с другом в 2 группах.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программы GraphPad Prism 8.0.1. Для описательной статистики для категориальных и порядковых переменных были использованы частота и процентная доля, для количественных переменных — среднее и стандартное отклонение, медиана. Парные выборочные t-критерии (парный тест Вилкоксона) использовали для оценки показателей до и после ХТ. Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценивали с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Разницу между группами по болевым шкалам оценивали при помощи t-критерия Стьюдента. Связь между плотностью ИЭНВ, показателями клинических шкал и нейрофизиологическими данными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сильной считалась корреляция  $\geq 0,7$ . Критическое значение  $p$  принималось  $\leq 0,05$ .

### Результаты

Из 34 пациентов, включенных в исследование и распределенных на 2 равные группы по 17 человек со ЗНО органов ЖКТ и ЗНО органов МТ, большую часть составили женщины: 21 (62 %) против 13 (38 %)

Таблица 1. Значения шкал оценки боли в двух группах пациентов после химиотерапии

Table 1. Values of pain rating scales in two groups of patients after chemotherapy

Шкала Scale	Пациенты с раком органов малого таза (M ± SD [Me (мин.; макс.)]) Patients with pelvic cancer (M ± SD [Me (min; max)])	Пациенты с раком органов желудочно-кишечного тракта (M ± SD [Me (мин.; макс.)]) Patients with gastrointestinal cancer (M ± SD [Me (min; max)])	t	p
VAS	2,71 ± 2,61 [2,5 (0; 8)]	1,14 ± 1,70 [0 (0; 5)]	2,45	0,110
DN4	2,65 ± 1,96 [3 (0; 5)]	5,36 ± 1,74 [5 (2; 8)]	0,26	0,921

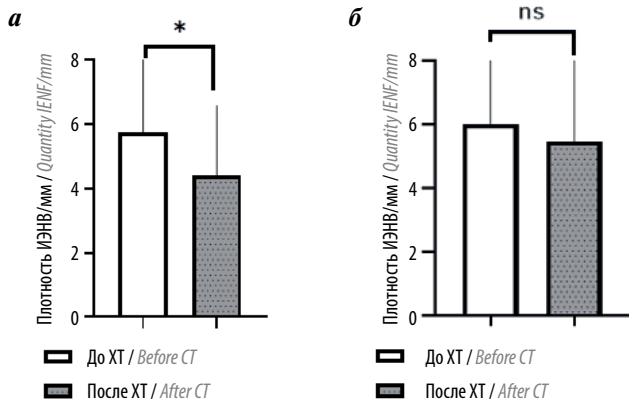


Рис. 2. Плотность интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ) в группах пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение ± SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, \* $p \leq 0,05$

Fig. 2. Intraepidermal nerve fibers (IENF) density in groups of patients with gastrointestinal cancer (a) and pelvic cancer (b) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean ± SD. Wilcoxon signed rank test, \* $p \leq 0.05$

мужчин. Но только 31 пациент вернулся после ХТ и повторил обследование, 3 пациента со ЗНО органов ЖКТ выбыли из исследования вследствие прогрессирования заболевания или смерти, в итоге в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ осталось 14 больных. Средний возраст пациентов составил  $58,0 \pm 11,5$  года (23–70 лет), из них лиц пожилого возраста (старше 60 лет) было 16 (51%). Второй визит был проведен через  $4,5 \pm 1,02$  мес после первого, среднее количество курсов ХТ составило  $5,2 \pm 1,5$ . Пациенты чаще предъявляли жалобы на нейропатическую боль, и она была интенсивнее у пациентов с раком органов ЖКТ (>4 баллов по шкале ND4 у 93% пациентов с раком органов ЖКТ и 35% пациентов с раком органов МТ). По шкале VAS более выраженной была боль у пациентов с раком органов МТ, максимально до 8 баллов. Однако не обнаружено значимой разницы между группами (табл. 1). Также в группе пациентов с раком органов ЖКТ преобладали сенсорные симптомы в виде холодовой аллодинии и жжения.

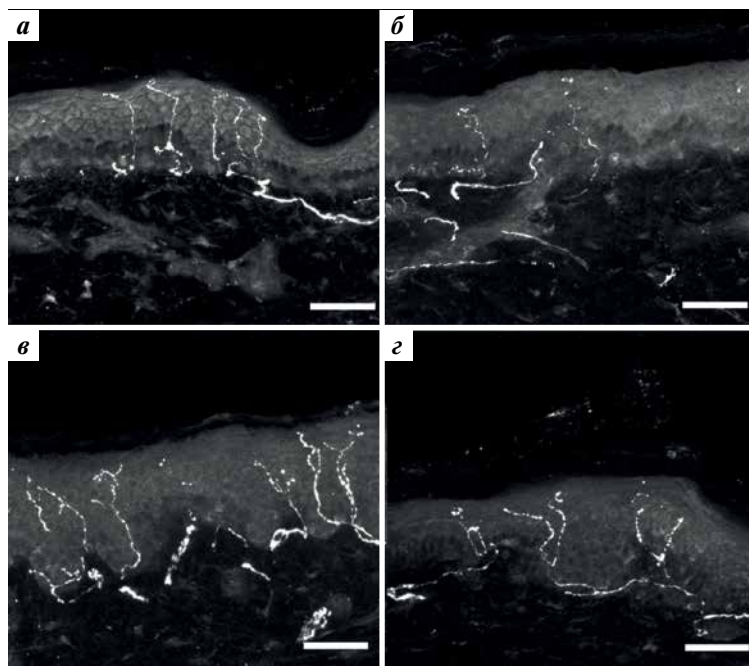
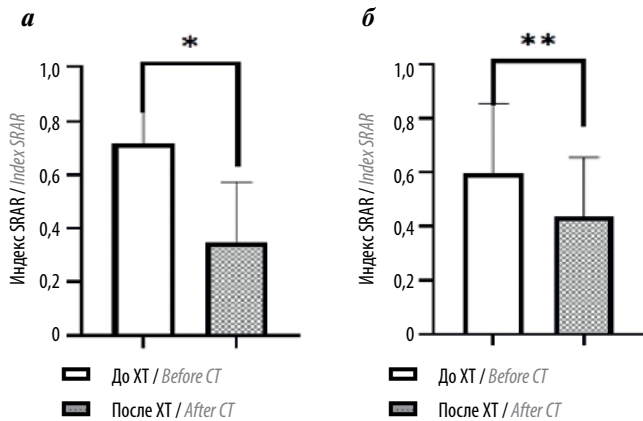


Рис. 3. Распределение PGP9,5+ иммунореактивных нервных волокон в эпидермисе у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а – до химиотерапии, б – после химиотерапии) и раком органов малого таза (в – до химиотерапии, г – после химиотерапии), ×50 мкм

Fig. 3. Distribution of PGP9.5+ immunoreactive nerve fibers in the epidermis of patients with gastrointestinal cancer (a – before chemotherapy, б – after chemotherapy), and pelvic cancer (в – before chemotherapy, г – after chemotherapy), ×50 μm



**Рис. 4.** Сравнение индекса SRAR у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение  $\pm$  SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$

**Fig. 4.** Comparison of SRAR index in patients with gastrointestinal cancer (a) and pelvic cancer (b) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean  $\pm$  SD. Wilcoxon signed rank test, \* $p \leq 0.05$ , \*\* $p \leq 0.01$

При проведении знакового рангового теста Вилкоксона для пар была выявлена достоверная разница между плотностью ИЭНВ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ до и после ХТ ( $p = 0,02$ ) и не получено достоверной разницы в плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО органов МТ до и после ХТ ( $p = 0,37$ ) (рис. 2). Плотность ИЭНВ у пациентов со ЗНО органов ЖКТ составила  $5,74 \pm 2,72$ /мм (среднее  $\pm$  SD) и  $4,43 \pm 2,15$ /мм (среднее  $\pm$  SD), а у пациентов со ЗНО органов МТ –  $5,99 \pm 3,06$ /мм (среднее  $\pm$  SD) и  $5,46 \pm 3,17$ /мм (среднее  $\pm$  SD) до и после ХТ соответственно.

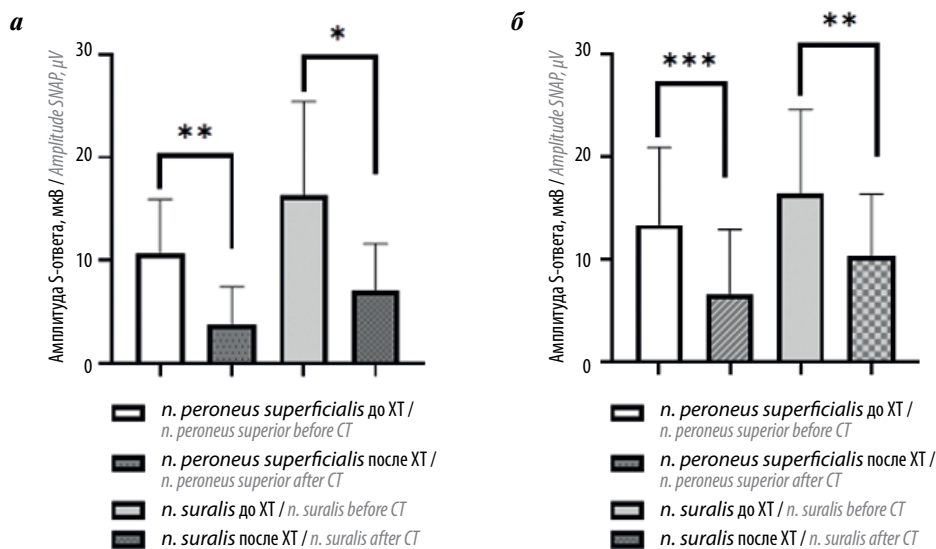
Распределение PGP9,5+ иммунореактивных нервных волокон в эпидермисе у пациентов приведено на рис. 3.

При сравнении индекса SRAR до и после ХТ мы получили достоверную разницу как для органов МТ ( $p = 0,0017$ ), так и для органов ЖКТ ( $p = 0,0245$ ) (рис. 4).

При сравнении амплитуды сенсорных потенциалов (S-ответа) поверхностного малоберцового и икроножного нервов до и после ХТ в 2 группах мы также получили статистически значимые различия: с поверхностного малоберцового нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ( $p < 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p = 0,0002$ ), с икроножного нерва у пациентов со ЗНО органов МТ ( $p = 0,0001$ ) и органов ЖКТ ( $p = 0,0017$ ) (рис. 5).

В группе пациентов с раком органов ЖКТ использовали режимы ХТ согласно клиническим рекомендациям: у 7 пациентов – CAPOX (оксалиплатин + капецитабин), средняя доза оксалиплатина – 1124 мг; у 3 пациентов – FOLFOX (оксалиплатин + кальция фолинат + 5-фторурацил), средняя доза оксалиплатина – 734 мг; у 4 пациентов – FLOT (оксалиплатин + доцетаксел + кальция фолинат + 5-фторурацил), средняя доза оксалиплатина – 722 мг. В группе пациентов с раком органов МТ использовали режим ХТ паклитаксел/доцетаксел + карбоплатин/цисплатин; средние дозы паклитаксела, доцетаксела, карбоплатина и цисплатина составили 1595, 644, 2746 и 225 мг соответственно.

По результатам корреляционного анализа Спирмена не было получено достоверных сильных корреляций с результатами электронейромиографии и показателями основных шкал (табл. 2).



**Рис. 5.** Парное сравнение амплитуды S-ответа поверхностного малоберцового и икроножного нервов у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (а) и малого таза (б) до и после химиотерапии (ХТ). Данные представлены как среднее значение  $\pm$  SD. Знаковый ранговый тест Вилкоксона, \* $p \leq 0,01$ , \*\* $p \leq 0,001$ , \*\*\* $p \leq 0,0001$

**Fig. 5.** Pairwise comparison of sural sensory nerve action potential (SNAP) of the superficial peroneal and suralis nerves in patients with gastrointestinal cancer (a) and pelvic cancer (b) before and after chemotherapy (CT). Data are presented as mean  $\pm$  SD. Wilcoxon signed rank test, \* $p \leq 0.01$ , \*\* $p \leq 0.001$ , \*\*\* $p \leq 0.0001$

**Таблица 2.** Результаты корреляционного анализа Спирмена (значение *R*) между клиническими и нейрофизиологическими показателями и плотностью тонких волокон до и после химиотерапии

**Table 2.** Results of Spearman correlation analysis (*R* value) between clinical and neurophysiological parameters and thin fiber density before and after chemotherapy

Показатель Parameter	До химиотерапии Before chemotherapy		После химиотерапии After chemotherapy	
	Пациенты с раком органов желудочно-кишечного тракта Patients with gastrointestinal cancer	Пациенты с раком органов малого таза Patients with pelvic cancer	Пациенты с раком органов же- лудочно-кишечного тракта Patients with gastrointestinal cancer	Пациенты с раком органов малого таза Patients with pelvic cancer
Возраст Age	0,471	−0,365	0,531	−0,432
Балл по VAS VAS score	−0,210	−0,034	0,042	−0,032
Балл по DN4 DN4 score	0,230	0,033	0,123	0,160
Балл по NCI-CTCAE NCI-CTCAE score	−0,008	−0,321	−0,024	0,234
Балл по SFN-SQ SFN-SQ score	−0,100	0,009	−0,05	0,003
SRAR до химиотерапии SRAR before chemotherapy	0,278	0,427*	−0,19	0,521*
SRAR после химиотерапии SRAR after chemotherapy	0,314	0,372	−0,276	0,362*
Электронейромиография <i>n. suralis</i> Electroneuromyography <i>n. suralis</i>	0,041	0,384	0,178	0,233
Электронейромиография <i>n. peroneus superficialis</i> Electroneuromyography <i>n. peroneus</i> <i>superficialis</i>	0,067	0,195	0,051	0,062

\* $p \leq 0,05$

## Обсуждение

Большинство форм ХИПН зависимы от длины нервного волокна и кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, а НТВ, где основным паттерном поражения является нейропатическая боль, может встречаться в клинической практике как самостоятельная нозологическая форма или в сочетании с поражением толстых волокон. Но дифференцировать данную боль в чистом виде от раковой боли другой этиологии по клиническим тестам зачастую сложно, что может влиять на чувствительность оценки НТВ. За последнее десятилетие интерес к НТВ значительно возрос, были разработаны диагностические критерии для ее оценки [12, 13]. Роль и место биопсии кожи с определением плотности ИЭНВ при развитии ХИПН активно изучается [14].

Норма плотности ИЭНВ у здоровых людей в целом, включая все ранее цитированные статьи, варьирует от  $13,8 \pm 6,7/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD) до  $9,8 \pm 3,6/\text{мм}$  (среднее  $\pm$  SD) [15]. У наших пациентов со ЗНО до ХТ мы получили значения, отличающиеся от нормы: в 1,7–2,4 раза меньше для органов ЖКТ и в 1,6–2,3 раза меньше для органов МТ. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что значения плотности ИЭНВ у пациентов со ЗНО отличаются от таковых в здоровой популяции и могут быть особенностью данной группы больных.

Также мы получили достоверно значимую разницу между плотностью ИЭНВ до и после ХТ в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ ( $p = 0,02$ ), в отличие от пациентов со ЗНО органов МТ ( $p = 0,37$ ), а это может означать, что тонкие волокна чаще подвержены влия-

нию препаратов платины (оксалиплатина), используемых при лечении ЗНО органов ЖКТ, в отличие от препаратов группы таксанов для ЗНО органов МТ. Ранее в литературе не проводилось сравнение данных групп между собой, и результаты поражения тонких волокон были опубликованы отдельно. Так как основным симптомом НТВ является наличие нейропатической боли, мы исследовали корреляционную взаимосвязь между ними, но не получили значимых отклонений между плотностью ИЭНВ и нейропатической болью. Однако ранее в исследованиях тоже были получены противоречивые данные, согласно которым не прослеживалась однозначная взаимосвязь между нейропатической болью и НТВ [16, 17]. Также в нашем исследовании жалобы на нейропатическую боль чаще и интенсивнее по силе по шкале ND4 отмечались в группе пациентов со ЗНО органов ЖКТ, где была выявлена морфологически НТВ, а при оценке боли по VAS более высокие значения были у пациентов со ЗНО органов МТ. Это может быть связано с гендерной особенностью реакции на боль в группе пациентов со ЗНО органов МТ [18], что также было выявлено в исследовании M. Nebuchennykh и соавт. (2009), где интенсивность нейропатической боли была более выражена у пациентов с НТВ, чем у пациентов с нейропатией крупных или смешанных волокон, но значимой корреляции с плотностью ИЭНВ не обнаружилось [19]. Отсутствие корреляции, возможно, обусловлено небольшим числом пациентов и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Также считается, что уменьшенная амплитуда S-ответа отражает потерю аксонов толстых сенсорных волокон. Она должна быть менее выражена у пациентов с ХИПН, получающих препараты, которые влияют на дорсальный ганглий, а это в нашем случае препараты платины. Ранее были опубликованы данные анализа корреляционной взаимосвязи между плотностью ИЭНВ и амплитудой S-ответа икроножного нерва и различными этиологиями НТВ [17, 19]. Но в нашем исследовании мы не выявили данную взаимосвязь

с амплитудой S-ответа не только икроножного, но и поверхностного малоберцового нерва. Однако при парном сравнении до и после ХТ мы выявили более значимые отклонения амплитуд S-ответов у пациентов со ЗНО органов МТ, в отличие от пациентов со ЗНО органов ЖКТ; это может свидетельствовать о том, что препараты таксанов в большей степени поражают толстые волокна.

Индекс SRAR представлен в литературе в качестве надежного показателя для выявления ранней (возможно, даже досимптомной) аксональной полинейропатии с поражением толстых волокон [10]. Мы получили достоверные изменения до и после ХТ, но снижение данного индекса было более выражено у пациентов со ЗНО органов МТ, чем у пациентов со ЗНО органов ЖКТ. При оценке корреляции между плотностью ИЭНВ и индексом SRAR мы не обнаружили сильной взаимосвязи, но и не нашли ее описания в источниках литературы, как и оценки данного индекса у пациентов с ХИПН.

### Выводы

Полученные нами данные позволяют предполагать, что в структуре ХИПН большинство крупных сенсорных волокон могут быть повреждены в дистальных сегментах у пациентов в сочетании с тонковолокнистой полинейропатией, которая чаще развивается при воздействии оксалиплатина. Следовательно, чистая НТВ может быть частью смешанной сенсорной нейропатии у пациентов с ХИПН. В настоящее время использование новых достоверных методов количественной оценки поражения тонких волокон может помочь в понимании патофизиологических процессов, лежащих в основе проявлений клинических симптомов ХИПН. Выявление пациентов с болевой симптоматикой и наличием НТВ поможет индивидуализировать подходы к тактике ведения, а используя базовую технику биопсии кожи, можно изучать процессы реиннервации, что особенно важно при разработке новых терапевтических мишеней, направленных на устранение повреждений нервов [20].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461–70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020
2. Véntzel L., Madsen C.S., Karlsson P. et al. Chronic pain and neuropathy following adjuvant chemotherapy. *Pain Med* 2018;19(9):1813–24. DOI: 10.1093/pm/pnx231
3. Lumpkin E.A., Caterina M.J. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature* 2007;445(7130):858–65. DOI: 10.1038/nature05662
4. Kleggetveit I.P., Namer B., Schmidt R., Helas T. et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* 2012;153(10):2040–7. DOI: 10.1016/j.pain.2012.05.017
5. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Acta Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90–2. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009
6. Huskisson E.C. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2(7889):1127–31. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8
7. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1–2):29–36. 10.1016/j.pain.2004.12.010
8. Galosi E., Falco P., Di Pietro G. et al. The diagnostic accuracy of the small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire



- (SFN-SIQ) for identifying pure small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2022;27(4):283–90. DOI: 10.1111/jns.12513
9. Preston D., Shapiro B. Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrodiagnostic-ultrasound correlations. Fourth edition. *J Clin Neurophysiol* 2021;38(4):e19. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000842
  10. Overbeek B.U., van Alfen N., Bor J.A., Zwartz M.J. Sural/radial nerve amplitude ratio: reference values in healthy subjects. *Muscle Nerve* 2005;32(5):613–8. DOI: 10.1002/mus.20421
  11. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17(7):903–12, e44–e49. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
  12. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):591–7. DOI: 10.1097/01.wco.0000177330.35147.70
  13. Fink E., Oaklander A.L. Small-fiber neuropathy: answering the burning questions. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006;2006(6):pe7. DOI: 10.1126/sageke.2006.6.pe7
  14. Timmins H.C., Li T., Kiernan M.C. et al. Quantification of small fiber neuropathy in chemotherapy-treated patients. *J Pain* 2020;21(1–2):44–58. DOI: 10.1016/j.jpain.2019.06.011
  15. Lauria G., Lombardi R. Skin biopsy: A new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ* 2007;334(7604):1159–62. DOI: 10.1136/bmj.39192.488125.BE
  16. Devigili G., Tugnoli V., Penza P. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912–25. DOI: 10.1093/brain/awn093
  17. Zhou L., Kitch D.W., Evans S.R. et al. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2007;68(24):2113–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000264888.87918.a1
  18. Osborne N.R., Davis K.D. Sex and gender differences in pain. International review of neurobiology. *Academic Press* 2022;164:277–307. DOI: 10.1016/bs.im.2022.06.013
  19. Nebuchennykh M., Loseth S., Lindal S., Mellgren S.I. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol* 2009;256(7):1067–75. DOI: 10.1007/s00415-009-5065-y
  20. Mangus L.M., Rao D.B., Ebenezer G.J. Intraepidermal nerve fiber analysis in human patients and animal models of peripheral neuropathy: A comparative review. *Toxicol Pathol* 2020;48(1):59–70. DOI: 10.1177/0192623319855969

#### Вклад авторов

О.А. Тихонова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание статьи;  
 Д.С. Дружинин: анализ полученных данных, экспертный анализ текста статьи;  
 О.П. Тучина: получение и анализ данных, редактирование статьи;  
 А.В. Виноградова, С.А. Докторова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 М.И. Долгалева, А.М. Тынтерова: обзор публикаций по теме статьи.

#### Authors' contributions

O.A. Tikhonova: study design development, data analysis, writing the article;  
 D.S. Druzhinin: analyzing the data, expert analysis of the article;  
 O.P. Tuchina: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, editing the article;  
 A.V. Vinogradova, S.A. Doktorova: acquisition of data for analysis, analysis of the obtained data;  
 M.I. Dolgaleva, A.M. Tynterova: review of publications on the topic of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>  
 Д.С. Дружинин / D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>  
 О.П. Тучина / O.P. Tuchina: <https://orcid.org/0000-0003-1480-1311>  
 А.В. Виноградова / A.V. Vinogradova: <https://orcid.org/0000-0003-4825-458X>  
 С.А. Докторова / S.A. Doktorova: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7877>  
 М.И. Долгалева / M.I. Dolgaleva: <https://orcid.org/0009-0005-0536-238X>  
 А.М. Тынтерова / A.M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

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

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

**Финансирование.** Данная работа была поддержана из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта».

**Funding.** This work was supported from the Russian Federal Academic Leadership Program “Priority 2030” at the Immanuel Kant Baltic Federal University.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» (протокол № 35 от 27.10.2022) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** This study was approved by the independent ethical committee of the Clinical Research Center of the Immanuel Kant Baltic Federal University (protocol No. 35 dated 27 October, 2022) and complied with the principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 25.12.2023. **Принята к публикации:** 22.01.2024.

**Article submitted:** 25.12.2023. **Accepted for publication:** 22.01.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-34-41>

# Лазерная конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза

**Т.Н. Сафонова, З.В. Сурнина, Е.С. Медведева***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»; Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11А***Контакты:** Екатерина Сергеевна Медведева [arena0109@mail.ru](mailto:arena0109@mail.ru)

**Введение.** Избыточное испарение слезной пленки может приводить к повреждению нервных волокон роговицы и обуславливать возникновение хронической невропатической боли, имитирующей сухость. Лазерная конфокальная микроскопия роговицы позволяет зафиксировать морфологические изменения нервных волокон роговицы и может быть использована в качестве диагностического инструмента для поиска субстрата невропатической боли.

**Цель исследования** – изучение и сравнительная оценка структурных изменений нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза методом лазерной конфокальной микроскопии.

**Материалы и методы.** Обследовано 54 пациента (108 глаз) в возрасте 20–35 лет: 17 пациентов (34 глаза) с верифицированным диагнозом синдрома сухого глаза легкой и средней степени тяжести составляли 1-ю группу, 17 пациентов (34 глаза) с синдромом жжения глаз – 2-ю группу. Третью (контрольную) группу составили 20 добровольцев (40 глаз) аналогичного возраста, у которых не было выявлено каких-либо соматических и глазных заболеваний. Критерием исключения из исследования служило наличие клинических признаков блефарита и дисфункции мейбомиевых желез. У всех пациентов определяли количество мигательных движений и полноту смыкания века, выполняли пробу Норна, тест Ширмера I. Для объективной оценки нервных волокон роговицы применяли лазерную конфокальную микроскопию роговицы на приборе Heidelberg Retina Tomograph III с роговичным модулем.

**Результаты.** Самые низкие значения коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы зафиксированы в группе пациентов с синдромом жжения глаз (2,605), что свидетельствует о наибольших изменениях структуры нервного волокна. Достоверной отрицательной корреляционной связи в группе пациентов с синдромом жжения глаз между значением пробы Норна, количеством мигательных движений, а также значением коэффициента анизотропии направленности нервных волокон роговицы выявлено не было ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$  и  $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$ ). Установлено статистически достоверное ( $p > 0,05$ ) увеличение количества воспалительных клеток Лангерганса, длины и плотности их отростков в группах пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза по сравнению с группой здоровых добровольцев.

**Выводы.** Метод лазерной конфокальной микроскопии роговицы может быть применен для выявления изменений нервных волокон роговицы, связанных с возникновением невропатического болевого синдрома.

**Ключевые слова:** синдром жжения глаз, синдром сухого глаза, конфокальная микроскопия роговицы, нервные волокна роговицы

**Для цитирования:** Сафонова Т.Н., Сурнина З.В., Медведева Е.С. Лазерная конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):34–41. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-34-41>

## Laser confocal microscopy of corneal nerve fibers in patients with burning eye syndrome and dry eye disease

**T.N. Safonova, Z.V. Surnina, E.S. Medvedeva***M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A Rossolimo St., Moscow 119021, Russia***Contacts:** Ekaterina Sergeevna Medvedeva [arena0109@mail.ru](mailto:arena0109@mail.ru)

**Background.** Excessive evaporation of the tear film can lead to damage to the corneal nerve fibers and cause the occurrence of chronic neuropathic pain that mimics dryness. Laser confocal microscopy of the cornea allows you to record morphological changes in the nerve fibers of the cornea and can be a diagnostic tool for finding the substrate of neuropathic pain.

**Aim.** To study and compare the structural changes of corneal nerve fibers in patients with burning eye syndrome and dry eye disease.

**Materials and methods.** 54 patients (108 eyes) aged 20–35 years were examined: 17 patients (34 eyes) with a verified diagnosis of mild and moderate dry eye disease were the first group, 17 patients (34 eyes) with burning eye syndrome were the second group. The third group (control) consisted of 20 volunteers (40 eyes) of the same age, who did not have any somatic and eye diseases. The criterion for exclusion from the study was the presence of clinical signs of blepharitis and dysfunction of the meibomian glands in patients and individuals of the control group. In all patients, the number of blinking movements and the completeness of eyelid closure were determined, the Norn test and the Schirmer I test were performed. For an objective assessment of corneal nerve fibers, laser confocal microscopy of the cornea was used on a Heidelberg Retina Tomograph III device with a rostock corneal module.

**Results.** The lowest values of the anisotropy coefficient of the corneal nerve fibers directivity were recorded in the group of patients with burning eye syndrome (2.605), which indicates the greatest changes in the structure of the nerve fiber in this group. There was no significant negative correlation between the value of the Norn sample, the number of blinking movements, and the value of the anisotropy coefficient of the corneal nerve fibers orientation in the group of patients with burning eye syndrome ( $r = -0.45, p = 0.07$  and  $r = -0.45, p = 0.07$ ). There was a statistically significant ( $p > 0.05$ ) increase in the number of inflammatory Langerhans cells, the length and density of their processes in the groups of burning eye syndrome and dry eye disease compared with the group of healthy volunteers.

**Conclusion.** The method of laser confocal microscopy of the cornea can be used to detect changes in corneal nerve fibers associated with the occurrence of neuropathic pain syndrome.

**Keywords:** burning eye syndrome, dry eye disease, corneal confocal microscopy, corneal nerve fibres

**For citation:** Safonova T.N., Surnina Z.V., Medvedeva E.S. Laser confocal microscopy of corneal nerve fibers in patients with burning eye syndrome and dry eye disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):34–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-34-41>

## Введение

Роговица имеет обильную иннервацию, представленную трофическими, чувствительными и вегетативными нервными волокнами. При истончении или разрыве слезной пленки возникает десикационный стресс, запускающий процесс активации ноцицепторов, настроенных на испарение слезной пленки и играющих ключевую роль в появлении и персистенции хронического ощущения сухости глаз [1].

В настоящее время среди пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) выделяют группу, обозначенную как пациенты с синдромом горящего глаза (burning eye syndrome), или синдромом жжения глаз (СЖГ), ведущей жалобой которых является боль. СЖГ – хронический невропатический болевой синдром, который характеризуется наличием дизестезии, спонтанной боли, аллодинии и гипералгезии [2]. Помимо боли пациентов с СЖГ беспокоят жжение в глазах, дискомфорт в периокулярных тканях. Характерным признаком является несоответствие между интенсивностью глазной боли и объективными признаками сухости глазной поверхности, что демонстрируют результаты функциональных исследований, подтверждая не ноцицептивный характер этой боли [3].

P. Rosenthal и соавт. считают, что чрезмерное испарение слезной пленки может приводить к повреждению ноцицепторов и нервных волокон роговицы (НВР) и обуславливать возникновение хронической невропатической боли, имитирующей сухость (dry eye-like pain) [1].

У части пациентов с СЖГ наблюдаются симптомы, характерные для дисфункциональных болевых синдро-

мов: повышенная усталость, нарушение сна, неадаптивные стратегии преодоления боли, склонность к катастрофизации собственного состояния [4, 5]. Анализ литературы позволяет сделать вывод, что СЖГ можно рассматривать как функциональное болевое расстройство, характеризующееся соматосенсорной дисфункцией и не связанное по времени с альтерацией ткани, в основе которого, вероятно, лежат и невропатический, и дисфункциональный болевые синдромы.

Объективная оценка функции сенсорно-ноцицептивного аппарата глаза, позволяющая с высокой долей вероятности подтвердить тот или иной тип боли и установить диагноз, затруднительна. С помощью электронейромиографии и количественного сенсорного тестирования невозможно оценить функцию НВР, представленных тонкими миелинизированными А $\delta$ - и немиелинизированными С-волоконками. Это представляет собой серьезную проблему объективной диагностики СЖГ.

Результаты стандартных офтальмологических методик – тест Ширмера, пробы с витальными красителями, определение высоты слезного мениска, оценка васкуляризации края века и состояния мейбума – не объясняют интенсивность болевого синдрома при СЖГ [6]. В настоящее время отсутствует единое мнение в отношении структурных и патофизиологических изменений, которые могут лежать в основе развития СЖГ, а также его четкие диагностические критерии.

Для поиска субстрата невропатической боли наиболее информативной инструментальной методикой является лазерная конфокальная микроскопия роговицы (КМР), позволяющая зафиксировать морфологические измене-

ния НВР: изменение их плотности, толщины, хода, извитости. При этом отсутствуют исследования по корреляции морфологических изменений с жалобами, анамнезом и клинико-функциональными результатами при СЖГ. При проведении лазерной КМР возможно визуализировать клетки, имеющие статус маркеров воспаления. К ним относятся антигенпрезентирующие клетки — клетки Лангерганса, эпидермальные дендритные клетки [7]. В настоящее время существует несколько конфокальных микроскопов, доступных к использованию: Confoscan P4 (Tomey Corporation, США), Confoscan 4 (Nidek Technologies, Япония) и лазерный конфокальный микроскоп Heidelberg Retina Tomograph III с роговичным модулем (Гейдельберг, Германия). Последний прибор работает по принципу излучения лазерной системой когерентного света, который проходит через одну, а затем через другую апертуру, являющуюся сопряженной фокальной плоскостью. Высокое разрешение прибора дает возможность получать снимки высокой четкости и контрастности с минимальной инвазивностью [8].

**Цель исследования** — сравнительная оценка структурных изменений НВР у пациентов с СЖГ и ССГ методом лазерной КМР.

### Материалы и методы

Обследовано 54 пациента (108 глаз) в возрасте 20–35 лет: 17 пациентов (34 глаза) с верифицированным диагнозом СЖГ составляли 1-ю группу, 17 пациентов (34 глаза) с ССГ легкой и средней степени тяжести — 2-ю группу. В третью (контрольную) группу вошли 20 добровольцев (40 глаз) аналогичного возраста, у которых не было выявлено каких-либо соматических и глазных заболеваний. Критерием исключения из исследования служило наличие клинических признаков блефарита и дисфункции мейбомиевых желез. У всех пациентов определяли количество мигательных движений и полноту смыкания век, выполняли пробу Норна, тест Ширмера I. Для объективной оценки НВР применяли лазерную КМР, которую проводили с помощью конфокального микроскопа Heidelberg Retina Tomograph III с роговичным модулем (Heidelberg Engineering GmbH, Германия).

Использовали алгоритм оценки состояния НВР, основанный на анализе изображений посредством оригинального программного обеспечения Linc 1.2S [9]. В качестве основных критериев оценки структуры нервных волокон с учетом их извитости были выбраны коэффициенты анизотропии направленности ( $K_{\Delta L}$ ) и симметричности направленности ( $K_{sym}$ ) НВР. Для оценки количества макрофагов, общей длины отростков дендритов (клеток Лангерганса) и их плотности применяли алгоритм оценки, построенный на анализе изображений с помощью оригинального программного обеспечения Linc calculate.

Проводили сравнение количества мигательных движений, результатов теста на полноту смыкания век, по-

казателей времени разрыва слезной пленки (проба Норна) и результатов исследования НВР методом лазерной КМР в группе пациентов с ССГ с условной нормой и в группе пациентов с СЖГ с условной нормой.

Статистический анализ и оценку достоверности получаемых результатов выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Непараметрические параметры сравнивали с помощью критерия ранговых знаков Манна–Уитни.

### Результаты

Результаты клинико-функционального обследования пациентов с СЖГ, ССГ и группы контроля представлены в табл. 1.

Количество мигательных движений в группе пациентов с СЖГ составило 13 в минуту, по сравнению с группой контроля — 15. У 70 % пациентов с СЖГ выявлено неполное смыкание век. По результатам пробы Норна значимых отличий в группах пациентов не выявлено.

В группе пациентов с ССГ количество мигательных движений составило в среднем 22 в минуту, по сравнению с группой контроля — 22. Неполное смыкание век зафиксировано у 15 % пациентов с ССГ. Результаты пробы Норна у пациентов в группе с ССГ составили 7 с, в контрольной группе — 15 с и более.

Следует подчеркнуть, что при проведении пробы Норна у пациентов с СЖГ не отмечено учащения миганий, в отличие от пациентов с ССГ.

Результаты исследования состояния НВР, установленных методом лазерной КМР, у пациентов с СЖГ, ССГ и группы контроля представлены в табл. 2.

Результаты исследования количества воспалительных макрофагов (клеток Лангерганса и их структуры), установленных методом лазерной КМР, у пациентов с СЖГ, ССГ и группы контроля представлены в табл. 3.

Статистически значимых различий показателя коэффициента симметричности направленности в исследуемых группах зафиксировано не было.

При проведении морфометрического анализа извитости НВР опирались на значения  $K_{\Delta L}$ . Чем выше были значения указанного коэффициента, тем меньше структурных повреждений нервного волокна фиксировалось, а волокна были более однонаправлены и вытянуты.

Значения  $K_{\Delta L}$ , дающие основные данные о ходе и структуре нервного волокна, были самыми низкими в группе пациентов с СЖГ. При этом зафиксирована некоторая неоднородность показателей в группе. У 2 пациентов количество нервных волокон было увеличено, значения  $K_{\Delta L}$  составляли 4,5–5,8, а у 1 пациента отмечено снижение значения  $K_{\Delta L}$  до 1,86. По данным лазерной КМР у пациентов с СЖГ было зафиксировано нормальное или незначительное увеличение количества клеток Лангерганса по сравнению с нормой.

**Таблица 1.** Результаты клинико-функционального обследования пациентов с синдромом жжения глаз, синдромом сухого глаза и группы контроля, Me [Q 25 %; Q 75 %]

**Table 1.** Results of clinical and functional examination of patients with burning eye syndrome, dry eye disease and control groups, Me [Q 25 %; Q 75 %]

Показатель Parameter	Группа пациентов с синдромом жжения глаз Group of patients with burning eye syndrome	Группа пациентов с синдромом сухого глаза Group of patients with dry eye disease	Группа контроля Control group	<i>p</i> *
Частота мигательных движений Frequency of blinking movements	13 [11; 14]	22 [21; 24]	15 [14; 16]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,05
Проба Норна Norm Test	13 [11; 14]	7 [6, 8]	15 [13; 16]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,21 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,05

\*Значимость по критерию Манна–Уитни, значимые различия выделены жирным шрифтом.

**Примечание.** Me [25 %; 75 %] – медиана и межквартильный интервал (25–75-й процентиль).

\*Significance according to the Mann–Whitney criterion, significant differences are highlighted in bold.

Note. Me [25 %; 75 %] – median and interquartile interval (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile).

**Таблица 2.** Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности (KΔL, Ksym) нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз, синдромом сухого глаза и группы контроля, Me [Q 25 %; Q 75 %]

**Table 2.** The average values of the anisotropy and symmetry coefficients (KΔL, Ksym) of the corneal nerve fibers orientation in patients with burning eye syndrome, dry eye disease and control groups, Me [Q 25 %; Q 75 %]

Показатель Parameter	Группа пациентов с синдромом жжения глаз Group of patients with burning eye syndrome	Группа пациентов с синдромом сухого глаза Group of patients with dry eye disease	Группа контроля Control group	<i>p</i> *
Коэффициент анизотропии направленности нервных волокон (KΔL) Anisotropy coefficient (KΔL)	2,605 [2,355; 3,165]	3,085 [2,5875; 3,3925]	4,52 [4,28; 4,65]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,02 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,01 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,01
Коэффициент симметричности направленности нервных волокон (Ksym) Symmetry coefficient (Ksym)	0,925 [0,91; 0,957]	0,94 [0,9; 0,96]	0,93 [0,92; 0,938]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,834 <i>p</i> <sub>1-3</sub> = 0,794 <i>p</i> <sub>2-3</sub> = 0,616

\*Значимость по критерию Манна–Уитни, значимые различия выделены жирным шрифтом.

**Примечание.** Me [25 %; 75 %] – медиана и межквартильный интервал (25–75-й процентиль).

\*Significance according to the Mann–Whitney criterion, significant differences are highlighted in bold.

Note. Me [25 %; 75 %] – median and interquartile interval (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile).

**Таблица 3.** Средние показатели количества клеток Лангерганса, длины и плотности отростков дендритов у пациентов с синдромом жжения глаз, синдромом сухого глаза и группы контроля, Me [Q 25 %; Q 75 %]

**Table 3.** The average values of the number of Langerhans cells, the length and density of dendrite processes in patients with burning eye syndrome, dry eye disease and control groups, Me [Q 25 %; Q 75 %]

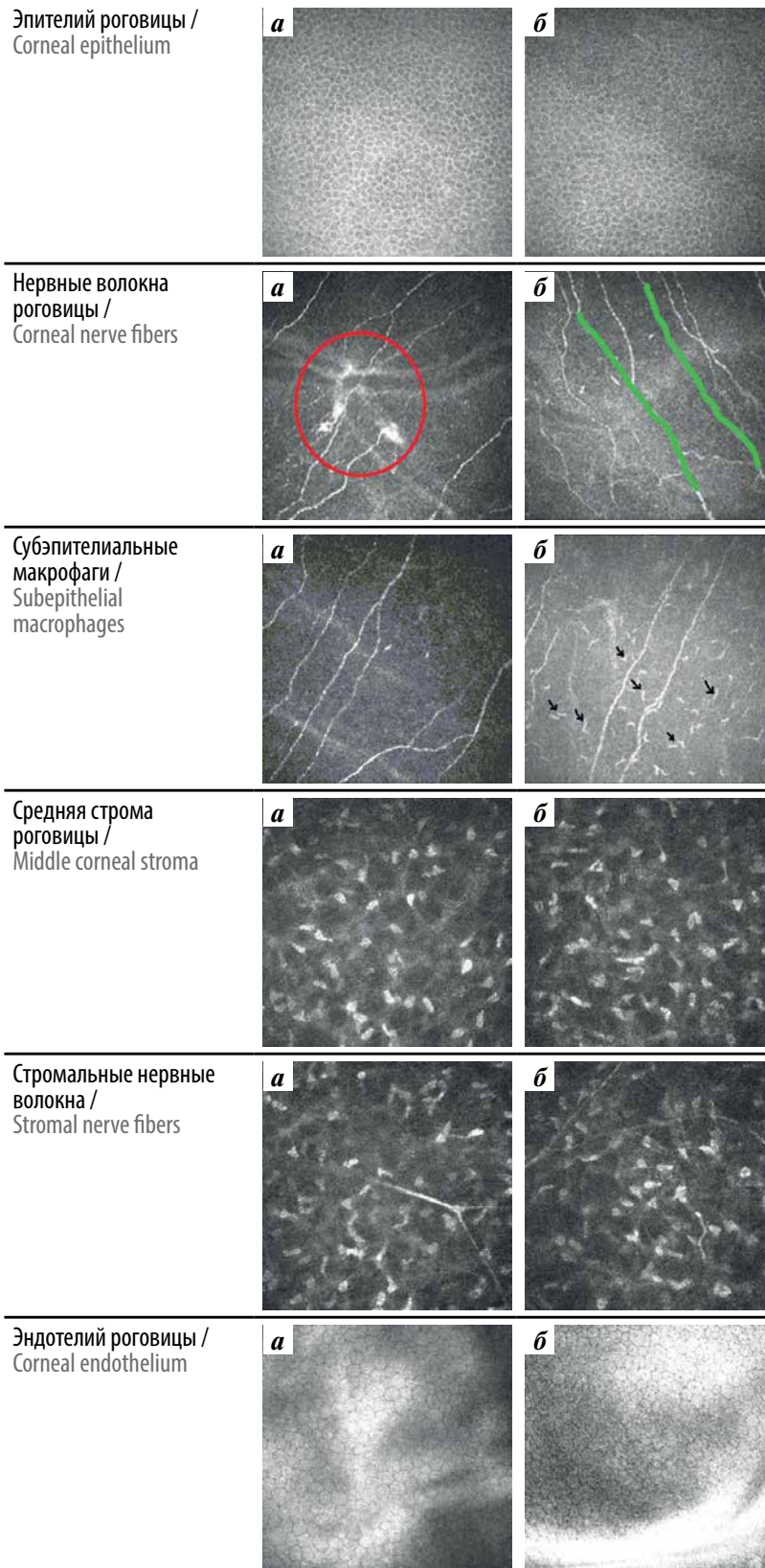
Показатель Parameter	Группа пациентов с синдромом жжения глаз Group of patients with burning eye syndrome	Группа пациентов с синдромом сухого глаза Group of patients with dry eye disease	Группа контроля Control group	<i>p</i> *
Количество клеток Лангерганса Number of Langerhans cells	5,0 [4,0; 9,75]	5,0 [3,0; 10,25]	4,0 [3,3; 4,1]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,791 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,05
Общая длина отростков клеток Лангерганса, мм/мм <sup>2</sup> The total length of the Langerhans cells' processes, mm/mm <sup>2</sup>	1,53 [0,725; 4,465]	1,36 [0,545; 5,19]	1,41 [1,0; 1,52]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,883 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,05
Плотность отростков клеток Лангерганса, волокно/мм <sup>2</sup> Density of Langerhans cells' processes, fiber/mm <sup>2</sup>	6,0 [3,0; 11,75]	6,0 [3,75; 12,25]	5,5 [4,8; 6,1]	<i>p</i> <sub>1-2</sub> = 0,637 <i>p</i> <sub>1-3</sub> <0,05 <i>p</i> <sub>2-3</sub> <0,05

\*Значимость по критерию Манна–Уитни, значимые различия выделены жирным шрифтом.

**Примечание.** Me [25 %; 75 %] – медиана и межквартильный интервал (25–75-й процентиль).

\*Significance according to the Mann–Whitney criterion, significant differences are highlighted in bold.

Note. Me [25 %; 75 %] – median and interquartile interval (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup> percentile).



Исследование послойных срезов роговицы у пациентов группы с синдромом жжения глаз (а) и синдромом сухого глаза (б). Микроневрома нервного волокна (отмечена красным овалом). Увеличенное количество макрофагов (отмечены черными стрелками). Нормальные стволы нервных волокон роговицы выделены зеленым цветом

Examination of layered sections of the cornea in patients with burning eye syndrome (a) and dry eye disease (b). Microneuroma of the nerve fiber (marked with a red oval). Increased number of macrophages (marked with black arrows). Normal corneal nerve fibers are highlighted in green

Самые высокие средние показатели  $K_{\Delta L}$  ( $4,52 \pm 0,34$ ) наблюдались в группе добровольцев в возрасте от 20–35 лет, не имеющих каких-либо соматических и глазных заболеваний.

По данным лазерной КМР у пациентов с ССГ был снижен  $K_{\Delta L}$ , нарушена равномерность хода нервных волокон.

Достоверной корреляции в группе пациентов с СЖГ между значением пробы Норна, количеством мигательных движений, а также значением  $K_{\Delta L}$  НВР выявлено не было ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$  и  $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$ ). Не обнаружено достоверной корреляции между значением пробы Норна и количеством мигательных движений, а также между значением пробы Норна и значением  $K_{\Delta L}$  НВР в группе пациентов с ССГ.

Результаты исследования послойных срезов роговицы у пациентов с СЖГ и ССГ методом лазерной КМР представлены на рисунке.

У пациентов с ССГ было увеличено количество воспалительных макрофагов (клеток Лангерганса) по сравнению с результатами обследуемых в группе контроля. У 3 пациентов обнаружены микроневромы.

У всех пациентов с СЖГ были зафиксированы микроневромы, а их размер превышал размер микроневром, выявленных в группе пациентов с ССГ.

## Обсуждение

Неврома – преимущественно регенеративное разрастание нервных стволов, является результатом дезорганизованной регенерации нервной системы и чаще всего возникает после прерывания периферического нерва. Данное состояние приводит к появлению гиперчувствительного свободного нервного окончания. Симптоматические невромы характеризуются болью, которая по характеру может быть жгучей, острой или сопровождаться ощущениями покалывания [10].

Наличие микроневром в роговице свидетельствует об аномалиях роговичных нервов [11].

Полученные в нашем исследовании результаты совпадают с данными работы А. Guerrero-Moreno и соавт., выявивших наличие микроневром у пациентов с ССГ без невропатического болевого синдрома и у здоровых добровольцев [12].

С диагностической точки зрения наличия микроневром недостаточно, чтобы предположить и подтвердить невропатический болевой синдром у пациента. Для подтверждения диагноза необходимо изучение дополнительных параметров, таких как периметр и площадь микроневром, что диктует необходимость создания специального программного обеспечения для автоматизированного подсчета и последующей объективной оценки.

Так как в выборке пациентов с СЖГ присутствовал разброс значений коэффициентов, отражающих состояние НВР, можно предположить существование

различных морфотипов либо же различной реакции нервных волокон на повреждение (патологическая регенерация либо альтерация). В международной литературе появляется все больше доказательств высокого фенотипического разнообразия состояния нервных волокон у пациентов, страдающих невропатическими болевыми синдромами одинаковой этиологии [13, 14]. Такой подход может объяснить различный терапевтический ответ на лечение. Таким образом, фенотипирование невропатической боли может помочь в разработке индивидуальных алгоритмов лечения, обладающих более высокой эффективностью и вызывающих меньше побочных реакций.

Лазерная КМР информативна для выявления изменений НВР у пациентов с ССГ и СЖГ. Она является быстрым неинвазивным методом, позволяющим провести количественную оценку потери НВР при различных периферических невропатиях [15]. Однако диагностика невропатического болевого синдрома требует комплексного подхода к обследованию пациентов. Оно должно включать тщательный сбор жалоб, анамнеза, применение специальных опросников (валидированного опросника центральной сенситизации, визуальной аналоговой шкалы), объективный офтальмологический осмотр, а также проведение лазерной КМР с расчетом параметров, характеризующих состояние НВР.

К настоящему времени неясно, что является причиной изменения НВР: повреждение НВР связано с истончением и дестабилизацией слезной пленки или первичный болевой синдром глазной локализации, напрямую не связанный с «сухостью», вызывает трансформацию НВР. В нашем исследовании удалось установить следующее:

- самые низкие значения  $K_{\Delta L}$  НВР зафиксированы в группе пациентов с СЖГ (2,605), что свидетельствует о наибольших изменениях в структуре нервного волокна;
- статистически достоверное ( $p < 0,05$  по критерию Манна–Уитни) увеличение количества воспалительных клеток Лангерганса, длины и плотности их отростков отмечено в группах пациентов с СЖГ и ССГ по сравнению с группой здоровых добровольцев. По данным лазерной КМР у пациентов с СЖГ было выявлено незначительно увеличенное или нормальное количество клеток Лангерганса по сравнению с нормой, что свидетельствовало об ограниченной роли воспаления и ноцицептивного механизма возникновения боли, а увеличенное количество макрофагов при ССГ – наоборот, о наличии воспаления в ткани роговицы;
- отсутствие достоверной отрицательной корреляционной связи в группе пациентов с СЖГ между значением пробы Норна, количеством мигательных движений, а также значением коэффициента анизотропии направленности НВР ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$

и  $r = -0,45$ ,  $p = 0,07$ ). Отсутствие статистической достоверности можно объяснить недостаточным числом наблюдений.

### Выводы

Подводя итоги, можно сделать заключение, что ССГ является гетерогенным состоянием, в основе которого лежат нейросенсорные нарушения. Сравнительная оценка состояния НВР при СЖГ и ССГ по-

казала статистически достоверные различия в структуре нервных волокон с учетом их извитости, а также наличие микроневром в 100 % случаев при СЖГ. В этом аспекте метод лазерной КМР и алгоритм анализа конфокальных снимков представляют большую диагностическую ценность. Лазерная КМР может быть применена у пациентов с СЖГ для выявления изменений НВР, связанных с возникновением невропатического болевого синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosenthal P., Borsook D. Ocular neuropathic pain. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):128–34. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306280
- Galor A., Moein H.R., Lee C. et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018;16:31–44. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.10.001
- Kalangara J.P., Galor A., Levitt R.C. et al. Characteristics of ocular pain complaints in patients with idiopathic dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2017;43:192–8. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000249
- Vehof J., Sillevius Smitt-Kamminga N., Kozareva D. et al. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes. *Am J Ophthalmol* 2016;166:203–4. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.023
- Schuster A.K., Wettstein M., Gerhardt A. et al. Eye pain and dry eye in patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2018;19:2528–35. DOI: 10.1093/pm/pny045
- Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):108–52. DOI:10.1016/s1542-0124(12)70083-6
- Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M. et al. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: *In vivo* confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):736–744. DOI:10.1016/j.ajo.2006.06.057
- Bayguinov P.O., Oakley D.M., Shih C.C. et al. Modern laser scanning confocal microscopy. *Curr Protoc Cytom* 2018;85(1):39. DOI: 10.1002/cpsy.39
- Сурнина З.В., Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии* 2015;131(4):5–14. DOI: 10.17116/oftalma201513145-14
- Surnina Z.V., Avetisov S.E., Novikov I.A., Makhotin S.S. New approach to corneal nerve fibers morphometry in diabetes mellitus on the basis of confocal biomicroscopy. *Vestnik Oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology* 2015;131(4):5–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma201513145-14
- Ganesh Kumar N., Kung T.A. Regenerative peripheral nerve interfaces for the treatment and prevention of neuromas and neuroma pain. *Hand Clin* 2021;37(3):361–71. DOI: 10.1016/j.hcl.2021.05.003
- Chinnery H.R., Rajan R., Jiao H. et al. Identification of presumed corneal neuromas and microneuromas using laser-scanning *in vivo* confocal microscopy: A systematic review. *Br J Ophthalmol* 2021;105:1136. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318156
- Guerrero-Moreno A., Liang H., Moreau N. et al. Corneal nerve abnormalities in painful dry eye disease patients. *Biomedicine* 2021;9(10):1424. DOI: 10.3390/biomedicine9101424
- Bouhassira D., Wilhelm S., Schacht A. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: Data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain* 2014;155:2171–9. DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.020
- Völlert J., Maier C., Attal N. et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: Algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017;158:1446–55. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000935
- Stettner M., Hinrichs L., Guthoff R. et al. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;3(2):88–100. DOI:10.1002/acn3.275

### Вклад авторов

Т.Н. Сафонова: курирование пациентов, анализ полученных данных, редактирование статьи;  
 З.В. Сурнина: проведение оценки по шкалам, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;  
 Е.С. Медведева: курирование пациентов, анализ полученных данных, написание статьи.

### Authors' contributions

T.N. Safonova: supervision of patients, analyzing the data obtained, editing the article;  
 Z.V. Surnina: assessing on scales, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, editing the article;  
 E.S. Medvedeva: supervising patients, analysis of the data obtained, writing the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Сафонова / T.N. Safonova: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>  
 З.В. Сурнина / Z.V. Surnina: <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>  
 Е.С. Медведева / E.S. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>



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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова». Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

# Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа–Янга у российских пациентов

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, Ф.М. Бостанова<sup>1</sup>, А.С. Кучина<sup>1</sup>, Л.А. Бессонова<sup>1</sup>, Е.А. Мельник<sup>1</sup>, В.В. Забненкова<sup>1</sup>, О.П. Рыжкова<sup>1</sup>, О.Е. Агранович<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера»; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

**Контакты:** Елена Леонидовна Дадали [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

Представлено описание клинико-генетических характеристик 4 российских пациентов с синдромом Шаафа–Янга, обусловленным ранее описанными и вновь выявленными нуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*. Показано, что наиболее тяжелые клинические проявления обнаружены у пациента с вновь выявленным вариантом с.1828C>T (p.Gln610Ter), в то время как у пациента с новым нуклеотидным вариантом с.1609C>T (p.Gln537Ter) проявления болезни выражены умеренно. С учетом значительного сходства клинических проявлений синдрома Шаафа–Янга с таковыми синдрома Прадера–Вилли изложены критерии их дифференциальной диагностики, использование которых поможет оптимизировать процесс молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск этиологического фактора.

**Ключевые слова:** синдром Шаафа–Янга, синдром Прадера–Вилли, ген *MAGEL2*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Бостанова Ф.М. и др. Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа–Янга у российских пациентов. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1): 42–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

## Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients

E.L. Dadali<sup>1</sup>, T.V. Markova<sup>1</sup>, F.M. Bostanova<sup>1</sup>, A.S. Kuchina<sup>1</sup>, L.A. Bessonova<sup>1</sup>, E.A. Melnik<sup>1</sup>, V.V. Zabnenkova<sup>1</sup>, O.P. Ryzhkova<sup>1</sup>, O.E. Agranovich<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia

**Contacts:** Elena Leonidovna Dadali [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

A description of the clinical and genetic characteristics of four Russian patients with Schaaf–Yang syndrome, caused by previously described and newly identified nucleotide variants in *MAGEL2* gene, is presented. It was shown that the most severe clinical manifestations were found in a patient with the new identified variant c.1828C>T (p.Gln610Ter), while in a patient with a new nucleotide variant c.1609C>T (p.Gln537Ter) the manifestations of the disease were moderate. Considering the significant similarity of the clinical manifestations of Schaaf–Yang syndrome with Prader–Willi syndrome, the criteria for their differential diagnosis are outlined, the use of which will help optimize the process of molecular genetic analysis aimed at finding the etiologic factor.

**Keywords:** Schaaf–Yang syndrome, Prader–Willi syndrome, *MAGEL2* gene

**For citation:** Dadali E.L., Markova T.V., Bostanova F.M. et al. Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1): 42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

## Введение

Синдром Шаафа–Янга (СШЯ) – редкий аутосомно-доминантный синдром с распространенностью 1 случай на 1 млн человек. За возникновение синдрома ответственен ген *MAGEL2*, локализованный в импринтинговом регионе хромосомы 15q11.2–q12, который включает гены *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *PWRN1*, *NPAP1*, *SNURF–SNRPN*, кодирующие белки и семейство генов малых ядрышковых РНК [1–3]. Известно, что экспрессия этих генов осуществляется только с отцовской хромосомы, в то время как гены данного региона на материнской хромосоме неактивны. Самым распространенным синдромом, обусловленным нарушением функции генов региона хромосомы 15q11–q12, является синдром Прадера–Вилли (СПВ), который возникает в результате делеции участка хромосомы 15q11.2–q12 на отцовской хромосоме, однородительской дисомии по материнской хромосоме или нарушения функционирования импринтингового центра, в то время как СШЯ обусловлен патогенными однонуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*, полученными от отца [4, 5]. Таким образом, если в гене *MAGEL2* женщины имеется патогенный вариант, он не приводит к развитию заболевания как у нее самой, так и у ее потомков обоего пола. Однако если мужчина получил от матери хромосому 15 с патогенным вариантом в этом гене, в процессе сперматогенеза у него происходит удаление паттерна импринтинга, унаследованного от матери, и ген с патогенным нуклеотидным вариантом экспрессируется с отцовской хромосомы. Следовательно, риск рождения ребенка с СШЯ у такого отца составляет 50 %, как в случае аутосомно-доминантного типа наследования. Показано, что наследование патогенного варианта в гене *MAGEL2* от отцов – носителей этого варианта обнаруживается только у половины пациентов, а у другой половины заболевание развивается в результате возникновения патогенных вариантов *de novo* в сперматозоиде отца ребенка. Таким образом, для определения риска повторного рождения ребенка у родителей пациента с диагностированным молекулярно-генетическим методом СШЯ необходимо провести поиск патогенного варианта у его отца. При отсутствии у отца ребенка патогенного варианта риск повторного рождения низкий, однако все-таки несколько выше общепопуляционного, так как было показано существование гонадного мозаицизма, наличие которого обнаружить у отца пациента крайне затруднительно [6]. Ген *MAGEL2* содержит 1 экзон и кодирует белок семейства антигенов меланомы, состоящий из 1249 аминокислот, который выполняет роль энхансера убиквитинлигазы E2, участвует в обеспечении рециркуляции части материала цитоплазматической мембраны с помощью ретромерного комплекса, регуляции функции рецепторов и их локализации на поверхности клеток, а также модулирует стабильность и активность ряда факторов транс-

крипции [6, 7]. Считается, что ретромерный комплекс играет ведущую роль в предотвращении накопления токсичных белков, которые вызывают гибель нейронов в ЦНС. Исследования, проведенные S. Lee и соавт. в 2000 г., показали, что нормальное функционирование белка *MAGEL2* имеет существенное значение для формирования головного мозга в эмбриональном периоде [8], а в результате экспериментальных исследований, проведенных E. Crutcher и соавт., получено свидетельство того, что нарушение функции этого белка приводит к повышенной экспрессии генов сигнального пути mTOR и, как следствие, к дефекту образования дендритов и тел нейронов [9]. В настоящее время описано еще одно аутосомно-доминантное состояние, за которое ответственен ген *MKRN3*, локализованный в том же импринтинговом регионе, что и ген *MAGEL2*, – преждевременное половое созревание, обусловленное активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [10].

Синдром Шаафа–Янга был впервые описан С.Р. Shaaf и соавт. в 2013 г. у 4 неродственных пациентов с нонсенс-вариантами в гене *MAGEL2* [1]. Авторы отметили значительное сходство фенотипических проявлений болезни с таковыми СПВ. Характерными проявлениями обоих синдромов являются задержка темпов раннего психомоторного развития и интеллектуальный дефицит в более старшем возрасте, диффузная мышечная гипотония, трудности вскармливания в неонатальном периоде, респираторный дистресс-синдром, маленькие кисти и стопы [2, 4, 11]. У части пациентов отмечаются низкий рост, кифосколиоз и судорожные пароксизмы. Существенным отличием СШЯ является наличие у большинства пациентов врожденной камптодактилии кистей. Также по мере прогрессирования болезни у некоторых пациентов с СШЯ формируются контрактуры крупных суставов, развиваются выраженный интеллектуальный дефицит и симптомы аутистического спектра, а мышечная гипотония становится менее выраженной или исчезает. Гиперфагия у 69–79 % пациентов с СШЯ прекращается в детском возрасте и не приводит к избыточной массе тела и появлению жировых отложений в специфических областях бедер и плечевого пояса, характерных для пациентов с СПВ [11–13].

К настоящему времени в литературе описано 250 пациентов с СШЯ из разных популяций, однако в отечественной литературе практически нет исследований, посвященных анализу клинико-генетических характеристик, этиопатогенетических механизмов и способов диагностики этого синдрома, что приводит к задержке его выявления и затрудняет процесс медико-генетического консультированияотягощенных семей.

**Цель настоящей работы** – описание особенностей фенотипических проявлений 4 российских пациентов с СШЯ с 3 вновь выявленными и 1 ранее описанным патогенным вариантом в гене *MAGEL2*.

## Материалы и методы

Проведен клинико-генетический анализ 4 пациентов в возрасте от 5 мес до 9 лет (2 мальчика и 2 девочки) из неродственных семей, с отсутствием кровного родства родителей. Оценка фенотипических проявлений осуществлялась по стандартной методике. При необходимости некоторым пациентам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, рентгенография костей и ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов.

Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась путем секвенирования клинического экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения ( $2 \times 75$  п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов, описанных в настоящее время как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>.

Валидацию выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у пробандов и генотипирование их отцов выполняли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков гена *MAGEL2* (NM\_019066.5).

## Результаты

Для демонстрации клинического полиморфизма США приводим описание клинико-генетических характеристик 4 наблюдаемых нами пациентов.

**Пациент 1.** Мальчик 5 мес. Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне заболевания COVID-19 на сроке 16 нед, многоводия. Роды на 36-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении – 2650 г, длина тела – 47 см, окружность головы – 33 см. Состояние при рождении оценено как тяжелое, оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов. С рождения обнаружены множественные аномалии развития: контрактуры в межфаланговых суставах, сужение и колоколообразная деформация грудной клетки, отсутствие мечевидного отростка грудины, кожные складки на шее, а также геморагии на коже и генерализованный плотный отек. В связи с выраженным респираторным дистресс-синдромом и аспирацией мекония на 3-й минуте жизни ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких и госпитализирован в отделение интенсивной терапии в сопорозном состоянии, где респираторная поддержка была продолжена. На 2-е сутки жизни возникли генерализованные тонические судороги. При проведении электроэнцефалографии обнаружена судорожная активность в виде вспышек-подавления, что послужило основанием для инициации противосудорожной терапии фентанилом. В связи с от-

сутствием эффекта проводимой терапии и сохранением судорожной активности на электроэнцефалограмме фентанил был заменен на леветирацетам. В неврологическом статусе отмечались диффузная мышечная гипотония, угнетение рефлексов новорожденных, среднеразмашистый тремор конечностей, усиливающийся при осмотре. При проведении МРТ головного мозга обнаружены единичные очаги некроза белого вещества теменных долей, вдавленная деформация черепа на уровне малого родничка, мелкий участок кортикальной контузии левой затылочной области и субдуральные гематомы в теменно-затылочной области. Патологии внутренних органов при проведении УЗИ не выявлено.

При осмотре в возрасте 5 мес рост составлял 52 см ( $-5,5$  SD), масса тела – 4400 г ( $-3,64$  SD), окружность головы – 38 см ( $-3,5$  SD). Отмечалось сочетание дизморфических черт строения в виде высокого выступающего лба, битемпорального сужения черепа, расширения корня и кончика носа, микрогнатии, короткой шеи с наличием крыловидных складок кожи, колоколообразной деформации грудной клетки с микромелией (уменьшением размеров кистей и стоп), поперечными ладонными складками, контрактурами в межфаланговых, локтевых и плечевых суставах, приведением I пальца кистей внутрь и деформацией большого пальца стоп, отечностью тыльной стороны стоп, а также кифосколиозом и левосторонним крипторхизмом (рис. 1).



**Рис. 1.** Фенотип пациента 1, мальчика 5 мес: а – высокий выступающий лоб, битемпоральное сужение черепа, микрогнатия, страбизм, короткая шея с наличием крыловидных складок кожи, колоколообразная деформация грудной клетки, микромелия, контрактуры в межфаланговых, локтевых и плечевых суставах, приведение I пальца кистей внутрь, камптодактилия, левосторонний крипторхизм; б – деформация большого пальца стоп по типу курка

**Fig. 1.** Phenotype of patient 1, a 5-month-old boy: a – high prominent forehead, bi-temporal narrowing skull shape, micrognathia, strabismus, short neck with wing-like skin folds, bell-shaped chest deformity, micromelia, contractures in the interphalangeal, elbow and shoulder joints, inward adduction of the thumb, camptodactyly, left-sided cryptorchidism; б – kurk-type deformity of the toe

При неврологическом осмотре отмечалась задержка темпов раннего моторного развития: ребенок не удерживал голову в положении на животе и не переворачивался. При попытке присаживания с придерживанием головы — повышение тонуса в заднешейных мышцах и выгибание с опорой на стопы. В вертикальном подвешивании голову контролировал удовлетворительно. Наблюдались отсутствие фиксации зрачка, симптом «заходящего солнца», страбизм, рефлексы орального автоматизма и периодически возникающие адверсивные судорожные пароксизмы. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей вызывались, отмечалась тенденция к повышению тонуса в мышцах верхних конечностей.

Для уточнения диагноза проведено секвенирование клинического экзона, в результате которого обнаружен ранее не описанный гетерозиготный вариант в гене *MAGEL2* с.1828C>T (p.Gln610Ter), приводящий к появлению преждевременного терминирующего кодона. Выявленный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v. 2.1.1). При проведении секвенирования по Сэнгеру с использованием ДНК ребенка и родителей наличие выявленного варианта подтверждено у ребенка и не обнаружено у родителей, что свидетельствует в пользу его происхождения *de novo*. Таким образом, на основании особенностей фенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа у ребенка диагностирован СШЯ.

**Пациент 2.** Девочка 8 мес. Родилась от 2-й беременности (1-я беременность замершая), на сроке 38 нед, в затылочном предлежании. Масса тела при рождении — 3260 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На 5-е сутки переведена в отделение патологии новорожденных в связи с диагностированной пневмонией и срыгиванием «кофейной гущей», где находилась 10 сут. Раннее развитие протекало с задержкой темпов приобретения моторных и предречевых навыков.

При осмотре ребенка в возрасте 8 мес рост составлял 68 см (−0,1 SD), масса тела — 7400 г (−0,79SD), окружность головы — 43 см (−0,36 SD). Отмечались множественные дизморфические черты строения: высокий лоб, выступающие затылочные бугры и метопический шов, монголоидный разрез глаз, длинный фильтр, микрогнатия, тонкая верхняя губа, дисплазия ушных раковин, микромелия, камптодактилия кистей, деформация больших пальцев стоп по типу курка, гипоплазия ногтей на пальцах кистей и стоп (рис. 2). Движения в крупных суставах не ограничены. Голову удерживает с 5 мес, переворачивается на бок с 7 мес, самостоятельно не садится, не ползает. При неврологическом осмотре выявлены диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в проксимальных отделах рук и ног до 2–3 баллов, расходящееся косоглазие. Сухожильные рефлексы с рук не вызывались, с ног — нерезко снижены. Зрительного и слухового сосредоточения не было. Ребенок произносил слабо модулированные звуки, а внимание взрослого к своим потребностям привлекал путем изменения поведения, мимикой, плачем, криком или монотонными звуками нарастающей громкости.

При проведении МРТ головного мозга, видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и УЗИ внутренних органов патологии не выявлено. Для уточнения диагноза ранее ребенку проведены хромосомный микроматричный анализ и тандемная масс-спектрометрия, в результате которых не получено данных, указывающих на хромосомную патологию и наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и болезни нарушения бета-окисления жирных кислот. Не обнаружено также аномального метилирования критического региона хромосомы 15q11–q12 методом MLPA, характерного для СПВ.

При проведении секвенирования клинического экзона обнаружен ранее не описанный гетерозиготный



**Рис. 2.** Фенотип пациента 2, девочки 8 мес: а — высокий лоб, выступающие затылочные бугры, метопический шов, монголоидный разрез глаз, страбизм, длинный фильтр, микрогнатия, тонкая верхняя губа, дисплазия ушных раковин; б — камптодактилия кистей, гипоплазия ногтей на пальцах кистей; в — деформация большого пальца стоп по типу курка, гипоплазия ногтей на пальцах стоп

**Fig. 2.** Phenotype of patient 2, 8-month-old girl: а — high forehead, prominent occipital protuberances, metopic suture, up-slanting palpebral fissures, strabismus, long philtrum, micrognathia, thin upper lip, auricular dysplasia; б — camptodactyly, hypoplasia of fingers' nails; в — kurk-type deformity of the toe, hypoplasia of toes' nails

вариант с.1609C>T (p.Gln537Ter) в гене *MAGEL2*. Выявленный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. В результате секвенирования по Сэнгеру наличие выявленного варианта подтверждено у ребенка и не подтверждено у родителей, что свидетельствует в пользу его происхождения *de novo*. Таким образом, с учетом особенностей фенотипа и результатов молекулярно-генетического исследования у ребенка диагностирован США.

**Пациент 3.** Девочка 9 лет. Родилась от 3-й беременности (1-я беременность – медицинский аборт, 2-я – замершая беременность двойней), на сроке 37–38 нед. Масса тела при рождении – 3290 г, длина тела – 53 см. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое, оценка по Апгар – 2/3 балла. В связи с отсутствием самостоятельного дыхания переведена на искусствен-

ную вентиляцию легких, на которой находилась в течение 16 сут. В 1-е сутки жизни возникли тонико-клонические судороги. С рождения переведена в отделение патологии новорожденных, где находилась в течение 2 мес. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову держала с 8 мес, ходила с поддержкой с 3 лет, без поддержки – с 4 лет. Отдельные слова стала произносить с 3 лет.

При осмотре в возрасте 9 лет рост составлял 115 см (–2,99 SD), масса тела – 27 кг (–0,5 SD), окружность головы – 52 см (+0,15 SD). Отмечались вынужденное положение головы с наклоном влево, сколиоз в грудно-поясничном отделе позвоночника, тугоподвижность в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, камптодактилия кистей (рис. 3). Выявлен интеллектуальный дефицит: девочка говорит несколько простых слов и фраз. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Знает счет до 10, но не обратно.

При рентгенографии локтевых суставов и предплечий патологических изменений не выявлено. При проведении секвенирования клинического экзона обнаружен описанный ранее как патогенный гетерозиготный вариант в гене *MAGEL2* с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47), приводящий к сдвигу рамки считывания и терминации трансляции. Вариант в контрольной выборке зарегистрирован с частотой 0.002082 %. При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие варианта у ребенка подтверждено, у родителей – нет. Таким образом, у ребенка диагностирован США.

**Пациент 4.** Мальчик в возрасте 1 года 4 мес. Единственный ребенок в семье. Родился от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Роды на 38-й неделе, с применением вакуум-экстракции. Масса тела при рождении – 2900 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар – 5/7 баллов. С рождения диагностировали перелом верхней трети лучевой кости со смещением, деформацию I–III пальцев правой кисти и I, III, IV пальцев левой кисти и пневмонию. Переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течение 25 сут. Раннее психомоторное развитие протекало с выраженной задержкой.

При осмотре ребенка в возрасте 1 года 4 мес масса тела составляла 7,8 кг (–3,17 SD), рост – 68 см (–3,93 SD), отмечены гипостатура, скафоцефалия, окружность головы – 45 см (–1,81 SD). Выраженная задержка темпов психомоторного развития. Ребенок приобрел только способность держать голову и, будучи посаженным, сидеть в течение нескольких минут. Экспрессивной речи нет, отмечался только лепет. При осмотре обращали на себя внимание специфические дизморфические черты строения: высокий лоб, структурированный метопический шов, вдавленное широкое переносье, короткий нос с широким кончиком, гипоплазия средней части лица, острый подбородок, тонкая верхняя губа, длинный уплощенный фильтр, крупные, деформированные, низко расположенные ушные раковины,



**Рис. 3.** Фенотип пациента 3, девочки 9 лет: а, б – короткая шея, сколиоз в груднопоясничном отделе позвоночника, гиперлордоз, сгибательные контрактуры в локтевых, коленных суставах, вальгусная деформация коленных суставов, плосковальгусная деформация стоп; в – камптодактилия кистей

**Fig. 3.** Phenotype of patient 3, a 9-year-old girl: а, б – short neck, scoliosis in the thoracolumbar spine, hyperlordosis, flexion contractures in the elbow and knee joints, valgus deformity of the knee joints, flat-valgus deformity of the feet; в – camptodactyly



**Рис. 4.** Фенотип пациента 4, мальчика в возрасте 1 года 4 мес: а – скафоцефалия, редкие жесткие волосы с неравномерным ростом, высокий лоб, вдавленное широкое переносье, короткий нос с широким кончиком, гипоплазия средней части лица, острый подбородок, тонкая верхняя губа, длинный уплощенный филтр, короткая грудная клетка, сгибательные контрактуры в локтевых суставах; б – крупные, деформированные, низко расположенные ушные раковины; в – маленькие кисти, контрактуры в межфаланговых суставах кистей, камптодактилия кистей

**Fig. 4.** Phenotype of patient 4, a boy 1 year 4 months old: а – scaphocephaly, sparse wiry hair with irregular growth, high forehead, depressed broad nose bridge, short nose with wide tip, hypoplasia of the midface, pointed chin, thin upper lip, long flattened philtrum, short thorax, flexion contractures in the elbow joints; б – large deformed low-set auricles; в – small hands, contractures in the interphalangeal joints of the hands, camptodactyly

короткая грудная клетка, маленькие отечные кисти и стопы, контрактуры в межфаланговых суставах кистей, лучезапястных и локтевых суставах, редкие жесткие волосы с неравномерным ростом (рис. 4).

При проведении секвенирования клинического экзоса обнаружен ранее описанный как патогенный гетерозиготный вариант с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47). При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие варианта у ребенка подтверждено, у родителей – нет. Полученные результаты позволили установить диагноз СШЯ.

### Обсуждение и выводы

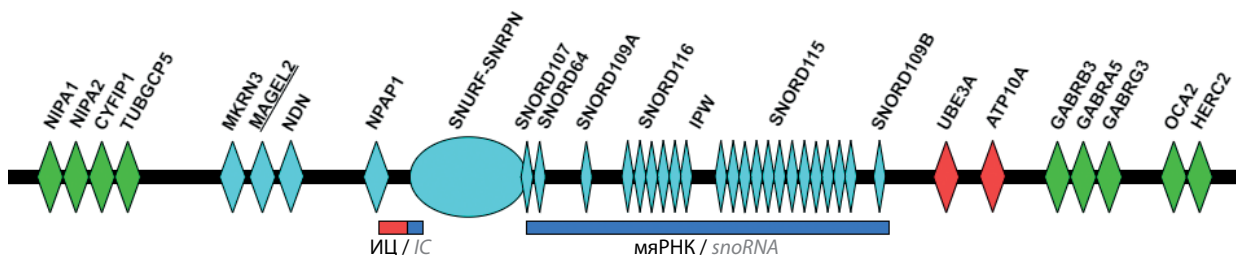
Синдром Шаафа–Янга – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный патогенными вариантами в гене *MAGEL2*. На основании особенностей клинических проявлений заболевание рассматривается как один из вариантов наследственных артрогрипозов, обусловленных патологией центральной

нервной системы, в то время как специфика этиопатогенеза заболевания позволяет относить его к группе болезней геномного импринтинга. Клинические проявления СШЯ в значительной степени сходны с таковыми при СПВ, особенно в раннем детском возрасте, и характеризуются диффузной мышечной гипотонией, респираторным дистресс-синдромом, трудностями вскармливания и задержкой темпов раннего моторного и речевого развития, а также специфическими диморфическими чертами строения в виде микромелии, нависающего лба, битемпорального сужения черепа, миндалевидного разреза глаз и др. [13]. В последние годы предпринимаются попытки проведения клинико-генетического анализа, направленного на изучение особенностей фенотипических проявлений у пациентов с различными типами и локализацией патогенных вариантов в гене *MAGEL2*. К настоящему времени выявлено несколько десятков патогенных вариантов в гене *MAGEL2*, приводящих к возникновению СШЯ. Абсолютное большинство вариантов приводят к сдвигу рамки считывания или формированию преждевременного стоп-кодона, что, вероятнее всего, обуславливает гапло-недостаточность. Однако, по мнению M.D. Fountain и C.P. Schaaf, такого типа «укороченные» мутации в одноэкзонном гене *MAGEL2* могут не вызывать нонсенс-опосредованный распад мРНК, но производить усеченный белок *MAGEL2*, который может иметь различные, в том числе и доминантно-негативные эффекты [3]. Показано, что большинство патогенных вариантов локализованы в области от 1900 до 1960 нуклеотидов, при этом наиболее частым нуклеотидным вариантом, обнаруживаемым у 40–50 % пациентов с СШЯ, является с.1996dupC [11]. У пациентов с этим вариантом отмечается более тяжелый фенотип, включая высокую распространенность контрактур крупных суставов, тяжелые респираторные осложнения, выраженную задержку раннего психомоторного развития и интеллектуальный дефицит в старшем возрасте [3, 12, 13, 14]. Особенно тяжелый фенотип отмечается у пациентов с вариантом с.1996delC [14–16], наличие которого часто приводит к гибели пациентов в перинатальном периоде из-за выраженных респираторных нарушений.

Под нашим наблюдением находилось 4 пациента с СШЯ, обусловленным 4 патогенными нуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*. Мажорный вариант с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47) обнаружен в 2 случаях, а нонсенс-варианты – с.1609C>T (p.Gln537Ter) и с.1828C>T (p.Gln610Ter) – выявлены впервые. При проведении секвенирования по Сэнгеру патогенные варианты в гене *MAGEL2* у отцов всех 4 пациентов не обнаружены. Полученные результаты с высокой долей вероятности свидетельствуют в пользу возникновения патогенных вариантов *de novo*, однако нельзя исключить у родителя соматический или гонадный мозаицизм, наличие которого было описано в семьях пробандов с СШЯ ранее [6].

Общими симптомами у всех наблюдаемых нами пациентов были мышечная гипотония и расстройства дыхания, выраженные больше в неонатальном периоде, задержка темпов раннего психомоторного развития, а также камптодактилия кистей – специфический признак СШЯ, отличающий его от ряда наследственных синдромов со сходной симптоматикой, прежде всего от СПВ. Как и у большинства описанных в литературе пациентов с мажорным нуклеотидным вариантом с.1996delC в гене *MAGEL2*, у наших пациентов отмечались выраженные клинические проявления, которые характеризовались сочетанием диффузной мышечной гипотонии, задержки темпов раннего моторного развития, расстройств дыхания в неонатальном периоде, требующих респираторной поддержки, с камптодактилией кистей. Однако наиболее выраженная неврологическая симптоматика отмечалась у пациента с вновь выявленным нонсенс-вариантом с.1828C>T (p.Gln610Ter), у которого, помимо камптодактилии, уже к возрасту 5 мес сформировались контрактуры в локтевых и плечевых суставах, а также кифосколиоз и деформация грудной клетки. Кроме того, у пациента наблюдались грубая задержка темпов моторного и предречевого развития, повторные судорожные пароксизмы, признаки внутричерепной гипертензии и страбизм. Однако, учитывая анамнестические данные пациента, можно предположить, что в формирование очаговой неврологической симптоматики некоторый вклад внесло поражение головного мозга в перинатальном периоде. В пользу этого могут свидетельствовать выявленные при проведении МРТ головного мозга очаги некроза белого вещества, участки кортикальной контузии и субдуральные гематомы в теменно-затылочной области. Однако Y. Negishi и соавт. описали ребенка с вариантом p.Trp587Ter в гене *MAGEL2*, у которого отмечались фебрильные судороги, а по данным МРТ головного мозга наблюдались очаги демиелинизации в теменной области и повышение интенсивности сигнала от скорлупы и бледного шара [13].

У пациентки 2 в возрасте 8 мес с вновь выявленным вариантом с.1609C>T (p.Gln537Ter) в гене *MAGEL2* лицевые дизморфии были выражены умеренно, отмечалась только нерезко выраженная камптодактилия кистей, в то время как движения в остальных суставах сохранялись в полном объеме и не отмечалось деформации грудной клетки и позвоночника. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено, однако задержка темпов раннего моторного и предречевого развития была значительной. Таким образом, у 2 наших пациентов с вновь выявленными нонсенс-вариантами отмечались различия в тяжести клинических проявлений, несмотря на то что оба варианта приводили к нарушению аминокислотной последовательности в пролин-богатом домене белка. Такие различия, по мнению M.D. Fountain и C.P. Schaaf, могут быть обусловлены тем, что нонсенс-варианты в гене *MAGEL2* могут не вызывать нонсенс-опосредованный распад мРНК, а приводить к трансляции усеченного белка с различной функциональной активностью [3]. Интересно отметить, что существуют данные о том, что делеции в 3 генах импринтингового региона отцовской хромосомы 15q11–q12 – *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN* – могут не приводить к появлению симптомов СШЯ [17]. Расположение генов импринтингового региона на отцовской и материнской хромосоме представлены на рис. 5 [18]. Так, K. Vuiting и соавт. описали 3-летнего мальчика, у которого обнаружена делеция размером 3,9 Мб в области короткого плеча хромосомы 15, включающая ген *MAGEL2*, но не бицистронный ген *SNRPN*–*SNORD*, которому отводится ведущая роль в возникновении СПВ. В анамнезе у ребенка были нерезко выраженная мышечная гипотония, трудности вскармливания в младенческом периоде и нарушение моторики. Однако темпы его раннего психомоторного развития не отличались от возрастной нормы, отсутствовали камптодактилия, контрактуры суставов и дизморфические черты строения. Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствуют в пользу того, что взаимодействие генов



**Рис. 5.** Локализация генов в импринтинговом регионе хромосомы 15q11–12. Голубым цветом обозначены гены, экспрессирующиеся с отцовской хромосомы, красным – с материнской, зеленым – гены неимпринтинговых регионов (M.G. Butler (2023) [18] с модификацией). ИЦ – импринтинговый центр; мяРНК – малые ядерные РНК

**Fig. 5.** Localization of genes in the imprinting region of chromosome 15q11–12. Blue color indicates genes expressed from the paternal chromosome, red – from the maternal chromosome, green – genes of non-imprinting regions (M.G. Butler (2023) [18] with modification). IC – imprinting center; snoRNA – small nuclear RNA



импринтингового региона хромосомы 15q может быть аддитивным, а не эпистатическим [19].

Таким образом, учитывая сходство фенотипов пациентов с СШЯ и СПВ и существенные различия в способах их молекулярно-генетической диагностики, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики этих 2 заболеваний на этапе клинического осмотра. Существенным симптомом СШЯ является врожденная камптодактилия кистей, которая нехарактерна для СПВ. В детском и юношеском возрасте различия становятся более выраженными. Для пациентов с СШЯ менее характерны гиперфагия, ожирение и гипогонадизм, а по мере прогрессирования

заболевания часто формируются контрактуры в крупных суставах, сколиоз в грудопоясничном отделе позвоночника и деформация грудной клетки. Учитывая указанные особенности клинических проявлений СШЯ и его наследования, молекулярно-генетическая верификация диагноза должна быть направлена на поиск патогенных вариантов в гене *MAGEL2* путем секвенирования клинического или полного экзона у ребенка, а подтверждение выявленного нуклеотидного варианта в гене *MAGEL2* методом секвенирования по Сэнгеру следует проводить не только у ребенка, но и у его отца. Это позволит определить риск повторного рождения больного ребенка в семье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schaaf C.P., Gonzalez-Garay M.L., Xia F. et al. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader–Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013;45 (11):1405–8. DOI: 10.1038/ng.2776
- Fountain M.D., Aten E., Cho M.T. et al. The phenotypic spectrum of Schaaf–Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med* 2017;19(1):45–52. DOI: 10.1038/gim.2016.53
- Fountain M.D., Schaaf C.P. Prader–Willi syndrome and Schaaf–Yang syndrome: Neurodevelopmental diseases intersecting at the *MAGEL2* gene. *Diseases* 2016;4(1):2. DOI: 10.3390/diseases4010002
- McCarthy J., Lupo P.J., Kovar E. et al. Schaaf–Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A* 2018;176(12):2564–74. DOI: 10.1002/ajmg.a.40650
- Godler D.E., Butler M.G. Special issue: Genetics of Prader–Willi syndrome. *Genes (Basel)* 2021;12(9):1429. DOI: 10.3390/genes12091429
- Patak J., Gilfert J., Byler M. et al. *MAGEL2*-related disorders: A study and case series. *Clin Genet* 2019;96(6):493–505. DOI: 10.1111/cge.13620
- Tacer K.F., Potts P.R. Cellular and disease functions of the Prader–Willi syndrome gene *MAGEL2*. *Biochem J* 2017;474:2177–90. DOI: 10.1042/BCJ20160616
- Lee S., Kozlov S., Hernandez L. et al. Expression and imprinting of *MAGEL2* suggest a role in Prader–Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet* 2000;9(12):1813–9. DOI: 10.1093/hmg/9.12.1813
- Crutcher E., Pal R., Naini F. et al. mTOR and autophagy pathways are dysregulated in murine and human models of Schaaf–Yang syndrome. *Sci Rep* 2019;9:15935. DOI: 10.1038/s41598-019-52287-2
- Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *New Eng J Med* 2013;368:2467–75. DOI: 10.1056/NEJMoa1302160
- Schaaf C.P., Marbach F. Schaaf–Yang syndrome. 2021 In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2023.
- McCarthy J., Lupo P.J., Kovar E. et al. Schaaf–Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet* 2018;176A:2564–74. DOI: 10.1002/ajmg.a.40650
- Negishi Y., Ieda D., Hori I. et al. Schaaf–Yang syndrome shows a Prader–Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:277. DOI: 10.1186/s13023-019-1249-4
- Mejlachowicz D., Nolent F., Maluenda J. et al. Truncating mutations of *MAGEL2*, a gene within the Prader–Willi locus, are responsible for severe arthrogryposis. *Am J Human Gen* 2015;97(4):616–20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.010
- Marbach F., Elgizouli M., Rech M. et al. The adult phenotype of Schaaf–Yang syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:294. DOI: 10.1186/s13023-020-01557-8
- Guo W., Nie Y., Yan Z. et al. Genetic testing and PGD for unexplained recurrent fetal malformations with *MAGEL2* gene mutation. *Sci China Life Sci* 2019;62:886–94. DOI: 10.1007/s11427-019-9541-0
- Kanber D., Giltay J., Wiczorek D. et al. A paternal deletion of *MKRN3*, *MAGEL2* and *NDN* does not result in Prader–Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(5):582–90. DOI: 10.1038/ejhg.2008.232
- Butler M.G. Prader–Willi syndrome and chromosome 15q11.2 BP1–BP2 region: A review. *Int J Mol Sci* 2023;24(5):4271. DOI: 10.3390/ijms24054271
- Buiting K., Di Donato N., Beygo J. et al. Clinical phenotypes of *MAGEL2* mutations and deletions. *Orphanet J Rare Diss* 2014;9:40. DOI: 10.1186/1750-1172-9-40

### Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
Т.В. Маркова: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;  
Ф.М. Бостанова, А.С. Кучина, Л.А. Бессонова, О.Е. Агранович: получение и анализ данных;  
Е.А. Мельник: анализ данных, редактирование статьи;  
В.В. Забненкова, О.П. Рыжкова: проведение молекулярно-генетического анализа.

### Authors' contributions

E.L. Dadali: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;  
T.V. Markova: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, editing the article;  
F.M. Bostanov, A.S. Kuchina, L.A. Bessonova, O.E. Agranovich: obtaining and analyzing data;  
E.A. Melnik: analyzing data, editing the article;  
V.V. Zabnenkova, O.P. Ryzhkova: molecular genetic analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>  
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: <https://orcid.org/0000-0002-3153-7041>  
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>  
Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>  
В.В. Забненкова / V.V. Zabnenkova: <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>  
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>  
О.Е. Агранович / O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных детей.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients' parents signed informed consent for the publication of their children's data.



# Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I: период до внедрения этиотропных подходов

К.С. Кочергин-Никитский, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров

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

**Контакты:** Константин Сергеевич Кочергин-Никитский [KochNik.KS@gmail.com](mailto:KochNik.KS@gmail.com)

Мышечная дистрофия Дюшенна является одной из наиболее распространенных наследственных миодистрофий. Причиной данного заболевания с X-сцепленным рецессивным типом наследования являются мутации гена *DMD*, приводящие к отсутствию кодируемого им белка дистрофина или нарушению его функции. Потеря дистрофина приводит к тяжелым дегенеративным процессам у пациентов, особенно в мышечных тканях; следствием этих процессов становятся нарушение функционирования мышц, утрата способности к самостоятельному перемещению, дыхательная недостаточность, кардиомиопатии и др.

Со времени работ Гийома Бенджамена Армана Дюшенна в XIX веке прошло более 160 лет. Несмотря на усилия множества исследователей, разработавших различные терапевтические подходы, призванные если не излечить, то хотя бы облегчить состояние пациентов, немногие из них позволили значительно повлиять на заболевание. Подходы, связанные со специфической терапией ишемии и фиброза в пораженных мышцах, коррекцией гормональной регуляции роста мышечных тканей, методы, направленные на предотвращение избыточного накопления ионов кальция в миоцитах и усиление протеолитических процессов, подавление оксидативного стресса в мышцах и пр., до настоящего времени не показали высокой эффективности как самостоятельно, так и в сочетании с глюкокортикостероидами. Применение глюкокортикостероидных препаратов позволяет замедлить развитие заболевания, но средняя продолжительность жизни пациентов до сих пор не превышает 30–40 лет, большую часть из которых они проводят в инвалидном кресле, при этом качество жизни пациентов бывает дополнительно снижено из-за регулярно развивающихся побочных эффектов.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, ген *DMD*, дистрофин, нервно-мышечные заболевания

**Для цитирования:** Кочергин-Никитский К.С., Смирнихина С.А., Лавров А.В. Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть I: период до внедрения этиотропных подходов. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):51–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-51-62>

## Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part I: the period before etiotropic approaches introduction

*K.S. Kochergin-Nikitskiy, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov*

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

**Contacts:** Konstantin Sergeevich Kochergin-Nikitskiy [KochNik.KS@gmail.com](mailto:KochNik.KS@gmail.com)

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common inherited muscular dystrophies. The cause of this disease with an X-linked recessive type of inheritance is mutations of the *DMD* gene, leading to the absence of the dystrophin protein this gene encodes or its impaired function. Loss of dystrophin leads to severe degenerative processes in patients, especially in muscle tissue, with impaired muscle function, loss of ability to move independently, respiratory failure, cardiomyopathies, etc.

More than 160 years have passed since the work of Guillaume-Benjamin-Armand Duchenne in the 19<sup>th</sup> century. Despite the efforts of many researchers who have developed various therapeutic approaches designed to alleviate the condition of patients if not cure it, few of them have significantly changed the course of the disease. Different approaches related

to specific therapy of ischemia and fibrosis in affected muscles, correction of hormonal regulation of muscle tissue growth, therapeutic methods aimed at preventing damaged myocytes from excessive accumulation of calcium ions, which enhance proteolytic processes, suppression of oxidative stress in muscles, etc. have not yet shown high effectiveness both independently and in combination with glucocorticoids. The introduction of corticosteroid drugs made it possible to slow down disease development, but the average survival still does not exceed 30–40 years and patients spend many of them in a wheelchair. At the same time, the patients' quality of life can be additionally diminished due to the common corticosteroids' side effects.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, *DMD* gene, dystrophin, neuromuscular disorders

**For citation:** Kochergin-Nikitskiy K.S., Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part I: the period before etiotropic approaches introduction. *Nervno-myshchnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):51–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-51-62>

## Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, связанное с нарушением функции белка дистрофина. Белок кодирует один из длиннейших генов (2,3 млн оснований, из которых 11 000 оснований входят в кодирующую последовательность), выявленных к настоящему времени, включающий 79 экзонов [1]. Данный белок обеспечивает стабилизацию мышечных волокон, связывая актин с комплексом внутриклеточных, трансмембранных и внеклеточных гликопротеинов [2]. Кроме того, его обнаруживают в области нервно-мышечного соединения [3]. Чаще всего причиной заболевания становятся крупные делеции (около 70 %), приводящие к потере 1 и более экзонов, сгруппированные преимущественно в 2 регионах: экзоны 45–55 и 2–20. Весомую долю (около 20 %) каузативных мутаций составляют небольшие мутации, из которых чаще всего (порядка 10 % случаев) встречаются точечные нонсенс-мутации. Выявляли также крупные дубликации (порядка 10 %), небольшие (от нескольких нуклеотидов) делеции и инсерции, нарушения сайтов сплайсинга [1, 4, 5]. Кроме того, имеются данные о влиянии иных генов на развитие МДД. Так, E. Pegoraro и соавт. в 2011 г. сообщили о влиянии аллеля гена *SPP1*, кодирующего остеопорин, на более быстрое прогрессирование заболевания и ответ на терапию глюкокортикостероидами (ГКС) [6].

Мышечная дистрофия Дюшенна считается одним из самых распространенных среди редких наследственных заболеваний. Частота, по разным оценкам, составляет в различных регионах до 1 случая на 3500–9000 новорожденных мужского пола [7, 8], возраст выявления заболевания — от 2 до 4 лет. Развитие заболевания связано с прогрессирующими дегенеративными процессами в мышечных тканях, потерей мышечных волокон и фиброзом, приводящими к общей мышечной слабости и нарушениям двигательной активности. На более поздних этапах пациенты лишаются возможности независимой ходьбы, возникают фатальные нарушения сердечной и дыхательной деятельности. Уже к 10–12 годам многим пациентам

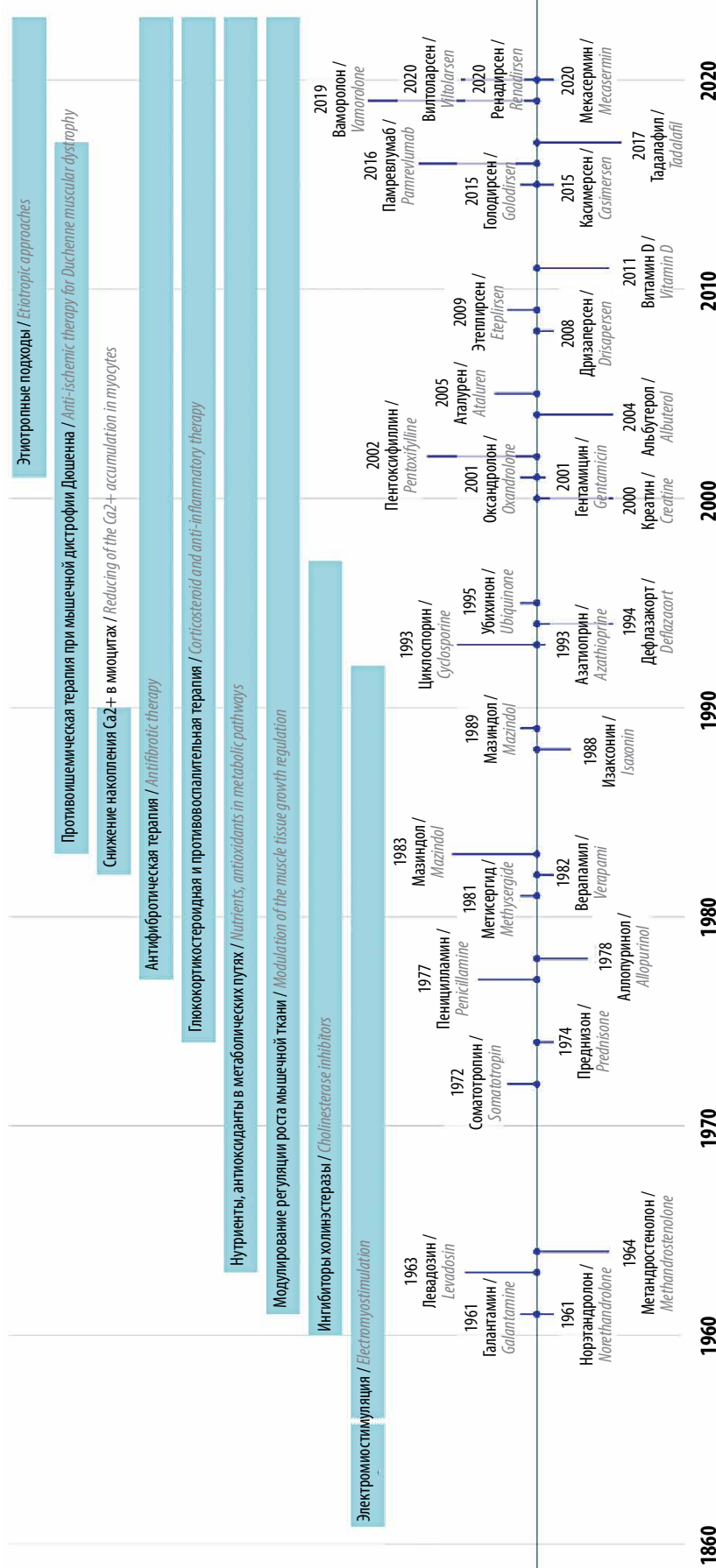
требуется инвалидная коляска, а к 20 годам проблемы с дыхательной системой часто приводят к необходимости принудительной вентиляции легких. И даже при ее использовании средняя продолжительность жизни больных составляет от 20 до 40 лет [9, 10]. Нарушения функционирования миокарда часто наблюдаются уже с 6 лет, и у большинства (до 95 %) пациентов на терминальной стадии заболевания [11]. Также у детей наблюдают легкое отставание умственного развития.

Со времени описания заболевания во второй половине XIX века возможности врачей в терапии МДД постоянно развивались, особенно в XX веке. Среди медикаментозных подходов наиболее результативными оказались связанные с ГКС (см. рисунок).

## Развитие терапевтических подходов

**Вторая половина XIX века. Электромиостимуляция.** Французский невролог Гийом Бенжамен Арман Дюшенн описывал в 1861 и 1868 гг. собственные клинические наблюдения заболевания, позднее получившего его имя, у группы молодых пациентов и пытался применять в их терапии разработанную им методику поверхностной электростимуляции мышц без повреждения тканей с использованием углеродных элементов питания [12, 13]. Подобные же попытки предпринимались вплоть до конца XX века. Уже в 1992 г. A. Zupan сообщил о временном увеличении у некоторых пациентов силовых показателей стимулируемых мышц, которые тем не менее с развитием заболевания продолжали снижаться, хотя и медленнее, чем у мышц контрольной конечности [14]. Появившиеся позднее данные о негативных эффектах электромиостимуляции, связанные с накоплением катионов  $Ca^{2+}$  и ускорением дегенеративных процессов [15], подвели черту под такими подходами в терапии МДД.

**С 60-х годов XX века. Ингибиторы холинэстеразы.** Большое количество дистрофина сосредоточено в области нервно-мышечного соединения. Нарушение его функции может влиять на эффективность связывания основного медиатора — ацетилхолина — с рецепторами и, таким образом, приводить к нарушению моторных функций, мышечной слабости. Хотя повышенный ги-



Временная шкала, отражающая развитие терапевтических подходов и появление препаратов, применявшихся при терапии мышечной дистрофии Дюшенна  
Timeline showing the development of therapeutic approaches and introduction of the drugs, used in Duchenne muscular dystrophy therapy

дролит ацетилхолина в мышцах пациентов с МДД описывался [16], попытки использовать ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин в 1960-х годах не привели к усилению или пролонгированию действия медиатора [13, 17].

**С 60-х годов XX века. Модуляция гормональной регуляции роста и поддержания мышечной ткани.** Потеря мышечной массы при МДД представлялась очевидным обоснованием для использования анаболических препаратов. Еще в 60-х годах XX века предпринимались попытки применения в терапии МДД норэтандролон, метандростенолон, 1-метил- $\delta$ -андростенолон, результаты которых не были многообещающими, поскольку наблюдаемые благоприятные эффекты во всех случаях были достаточно скромными, а продолжающееся развитие заболевания приводило к дальнейшему снижению функциональных показателей и мышечной массы пациентов (резкому после окончания курса), постепенной потере способности к самостоятельному хождению и пр. В некоторых случаях развивались андрогенные побочные эффекты [18, 19]. В начале 1970-х годов низкая эффективность была показана и для экзогенного соматотропного гормона в исследовании D. Rudman и соавт., в котором были выявлены неожиданные обратные, катаболические эффекты [20]. В конце 1980-х годов отсутствие эффекта от применения изаксонина, схожего с фактором роста нервов и вызывающего пролиферацию саркоплазматических белков, показали J.Z. Neckmatt и соавт. в 2-летнем двойном слепом исследовании с участием пациентов в возрасте 5,5–10 лет [21]. Однако тогда же 3-недельный курс синтетического эстрогена синестрола позволил Н.Н. Заваденко и Л.Н. Каменным добиться замедления снижения двигательной активности и функциональных улучшений у пациентов 7–10 лет в сравнении с контрольными, с сохранением тенденции спустя 6 мес после окончания курса [22].

Начиная с 1980-х годов, после сообщения о мягком фенотипе МДД у 13-летнего пациента с недостаточностью соматотропного гормона (СТГ) [23], интерес вызвал обратный подход, связанный с ингибированием СТГ. Проведенные исследования дали противоречивые результаты. Так, авторы оригинального сообщения позднее описывали значительное улучшение моторных функций, приостановку развития заболевания у 1 из 2 больных МДД близнецов в возрасте 7,5 года, получавшего мазиндол в ходе годичного курса. Однако указанные благоприятные эффекты не наблюдались в ряде других исследований [24–26].

Позднее следовали новые исследования с использованием препаратов, вызывающих анаболические эффекты. Среди таких были оксандролон, снижающий интенсивность катаболических процессов путем связывания с андрогеновыми рецепторами с активацией анаболических путей, а также препятствующий связыванию кортизола с глюкокортикостероидными рецеп-

торами, а также агонист  $\beta$ -2-адренорецепторов альбутерол (сальбутамол), по-видимому, активирующий кальпастанин и подавляющий активацию  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых протеаз – кальпаинов, избыточно активируемых при МДД проникающим экстрацеллюлярным кальцием [27–29]. Оксандролон протестировали в 6-месячном двойном слепом исследовании, в ходе которого у пациентов наблюдались стабилизация и улучшение относительно базового уровня силовых и функциональных показателей, не достигавшие, впрочем, статистической достоверности для большинства групп мышц. Отмечалась прибавка в росте и массе тела [24]. Для альбутерола в двойном слепом исследовании E.G. Fowler и соавт. также показывали прирост мышечной массы. Первоначальные результаты после 3-месячных исследований, демонстрировавшие разницу в силовых показателях между группами, однако, не подтверждались в позднейших исследованиях, было показано небольшое улучшение в некоторых функциональных тестах [30, 31]. Хотя выявленные благоприятные эффекты от этих препаратов невелики, их применение, позволяющее поддерживать мышечную массу, сопряжено со значительно меньшими побочными эффектами по сравнению с ГКС.

Продолжались и исследования, связанные с использованием непосредственно самого СТГ в терапии МДД. Было продемонстрировано отсутствие значимых побочных эффектов при достоверном ускорении роста, подавляемого в том числе из-за терапии ГКС. Значимого влияния на снижение силовых показателей и состояние скелетной мускулатуры пациентов, дыхательной, систолической функций не удалось показать в ряде исследований [32–35]. Одним из немногих зарегистрированных благоприятных эффектов стала стабилизация на протяжении курса терапии кардиомиопатического индекса (отношения QT/PQ) у пациентов с его нарушениями (3 из 6 в одном из исследований) [34].

Аналогичные результаты – увеличение скорости роста без значимых улучшений моторных функций – были получены для инсулиноподобного фактора роста IGF-1 – посредника, обеспечивающего многие физиологические эффекты СТГ. Выглядевшие многообещающими результаты исследований с использованием mdx-мышей [27, 36] стали основанием для проведения в 2020 г. 6-месячного рандомизированного клинического исследования с участием 38 пациентов от 5 лет, получавших препарат (Increlex/мекасермин/rhIGF-1) на фоне приема ГКС [37].

Основаниями для изучения потенциальных благоприятных эффектов при ингибировании миостатина у пациентов с МДД послужили сообщение о ребенке с отсутствием функции миостатина и мышечной гипертрофией при аномальных силовых показателях [38] и данные об увеличении мышечной массы и силы при подавлении миостатина у mdx-мышей [39, 40]. Впрочем, ни один из протестированных препаратов (препарат

нейтрализующих миостатин антител домагрозумаб (Pfizer), лиганд ActRIIB ACE031 (Acceleron Pharma), инженерный антимиостатин Taldefgropber- (RG6206/R07239361) (Hoffmann-La Roche) не прошел II фазу исследований либо из-за отсутствия эффективности, либо из-за развивавшихся серьезных побочных эффектов, таких как эпистаксис, кровотечения из десен и телеангиэктазии [41, 42].

**С середины 60-х годов XX века. Воздействие на метаболические пути.** Отсутствие этиотропной терапии МДД вынуждает исследовать пути воздействия на элементы биохимических путей и сопутствующих факторов, связанных с патогенезом заболевания.

В ряде исследований предпринимались попытки модуляции метаболизма нуклеотидов при МДД. Еще в 1963 г. W.H.S. Thomson и K.E. Guest по результатам исследований препарата Laevadosin (смесь нуклеотидов и нуклеозидов) с участием 11 пациентов с МДД сообщали о благотворном эффекте парентерального введения препарата на силовые показатели тестируемых и уровень некоторых ферментов, особенно у пациентов с выраженными клиническими признаками, но еще не лишившихся подвижности [43]. Позже, в исследованиях под контролем плацебо, эти результаты не подтверждались [44].

На 70–80-е годы XX века приходится работы, связанные с изучением применимости в терапии МДД ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола, подавляющего катаболизм пуринов с образованием мочевой кислоты. При МДД наблюдают дефицит аденина с повышенным уровнем экскреции мочевой кислоты и энергетическим дефицитом. Аллопуринол мог бы снизить потребность в восполнении уровня пуринов путем синтеза и способствовать возврату гипоксантина в пути синтеза АТФ [45–47]. Пероральный прием аллопуринола в течение 6 нед исследования позволил добиться улучшения физических показателей, сохранявшегося в течение курса приема [46], кроме того, отмечались повышение уровней аденина и АТФ, снижение уровней ксантина, аденозиндезаминазы и пурин-нуклеозидфосфорилазы, нормализация концентраций АДФ, ГТФ, аденина, гуанина, аденилосукцината, гипоксантина и пр. [48–50]. Применение аллопуринола на самых ранних стадиях заболевания позволило в некоторых исследованиях добиваться стабилизации или даже улучшения силовых показателей для некоторых групп мышц [51], а также определенных функциональных и биохимических улучшений у части пациентов [52, 53].

Тем не менее в большинстве исследований, в том числе последовавших позднее, авторы не подтверждали благотворный эффект препарата либо демонстрировали значительно более скромные результаты у пациентов в ходе приема препарата курсами различной длительности (от 3 мес до года, в различных дозах). P. Vukouche и соавт. в 1979 г. при использовании сравнительно низких доз и возрасте пациентов старше 20 лет,

J.R. Mendell и соавт. тогда же (пациенты от 5 до 13 лет), C. Doriguzzi и соавт. в 1981 г., J.R. Hunter и соавт. в 1983 г., R.D. Griffith и соавт., T.E. Bertorini и соавт. в 1985 г. сообщали об отсутствии положительного влияния на основные показатели и, в некоторых случаях, ухудшении функционального состояния мышц до и/или после окончания приема препарата [54–59]. Снижение уровня мочевой кислоты в крови без улучшения иных клинически значимых показателей продемонстрировали L.M. Stern и соавт. [60].

Важный фактор патогенеза МДД – оксидативный стресс, развивающийся при резком повышении уровня свободных радикалов и окисленного глутатиона и приводящий к дальнейшему повреждению компонентов мышечного волокна, развитию хронического воспалительного процесса [61, 62]. Если в норме внутриклеточные катионы кальция усиливают процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и производство АТФ, необходимой для функционирования клеточных насосов, выводящих  $Ca^{2+}$  из клетки, то при МДД важной составляющей молекулярного патогенеза является нарушение клеточной мембраны мышечных волокон с обильным поступлением катионов кальция внутрь мышечных волокон. Дисфункция митохондрий и их перегрузка поступающими катионами кальция приводит к накоплению свободных радикалов и развитию оксидативного стресса, и накоплению катионов кальция, активирующих протеазы и липазы с дальнейшим повреждением сарколеммы, мембранных органелл и самих митохондрий, нарастанием некротических процессов [45, 63, 64]. Содержание синтазы оксида азота (nNOS) в мышцах, продукт которой участвует в уменьшении концентрации цитотоксических свободных радикалов, также может быть значительно снижено [65, 66].

**Витамины группы D.** В этом контексте комплексную защитную роль могли бы играть витамины группы D. Их основной метаболит – 25-ОН витамин D – конвертируется синтезируемой в эндотелиальных клетках  $1\alpha$ -гидроксилазой в 1,25-дигидроксивитамин D, регулирующий синтез в них nNOS, а сами витамины группы D могут действовать как антиоксиданты, подавляя образование супероксидного анион-радикала [67]. Поскольку пониженный уровень оксида азота (NO) может способствовать развитию наблюдаемых при МДД ишемических процессов в мышцах [68], ожидалось благотворное влияние на кровоснабжение мышечных тканей. Недостаток витамина D при МДД, по-видимому, усугубляет снижение минеральной плотности костей (остеопению) и повышение частоты переломов, являющихся побочными эффектами ГКС, активно применяемых в терапии МДД [69–71]. Введение в терапию МДД витаминов группы D, однако, значительного успеха не принесло. Показаны увеличение массы костной ткани без достоверного эффекта на снижение частоты переломов [72], отсутствие влияния системати-

ческого приема витаминов группы D на улучшение силовых показателей или регенеративных возможностей мышц (на mdx-мышцах) [73]. Кроме того, отмечено, что прием пациентами с МДД даже повышенных доз витамина D может не приводить к избавлению от его дефицита, вероятно, из-за ожирения, часто возникающего при длительном приеме ГКС [74].

**Креатин, глутамин.** Азотсодержащая карбоновая кислота креатин участвует в процессах энергообмена, особенно в тканях с высокой потребностью в энергии, таких как мозг и скелетные мышцы. Повышение уровня фосфокреатина в мышцах связывают с увеличением выхода АТФ из митохондрий [75, 76], стимуляцией гликолиза [77], повышением уровня синтеза миозина [78] и пр. В 2000-х годах был проведен ряд исследований, связанных с выявлением возможного благотворного эффекта от восполнения уровня креатина, сниженного в мышцах пациентов с МДД. Демонстрировались, преимущественно у более молодых пациентов, небольшое, в пределах нескольких процентов, улучшение средних силовых показателей и сократимости отдельных изучавшихся групп мышц, достоверное повышение выносливости (в 2 раза,  $p = 0,001$  [79]) отдельных групп мышц, плотности костной ткани и пр., некоторое улучшение повседневной активности [79, 80]. Влияние на улучшение повседневной активности не подтверждали М.А. Tarnopolsky и соавт. по результатам 4-месячного двойного слепого исследования, включавшего 30 больных МДД. Авторы сообщали лишь о некотором улучшении силовых показателей на грани достоверности [81]. Аналогично только замедление снижения силовых показателей (в мануальных тестах), без достоверной разницы по функциональным показателям при приеме креатина зафиксировали В. Ванеґее и соавт. [82].

Определенный антипротеолитический эффект от приема глутамина пациентами с МДД, показанный в 1998 г. R.G. Hankard и соавт., позднее подкреплялся данными Е. Мок и соавт. [83, 84]. В 2005 г. исследование с использованием глутамина/креатина под контролем плацебо было проведено М.Д. Escobar и соавт. Сообщалось о позитивных трендах к снижению скорости ухудшения силовых показателей (без статистической значимости) и улучшению некоторых функциональных показателей, таких как скорость подъема по лестнице, где достоверно лучше проявлял себя креатин [85]. Все авторы указывали на отсутствие у препаратов серьезных побочных эффектов и хорошую переносимость. Долгосрочное влияние, однако, оценено не было.

**Коэнзим Q<sub>10</sub> (убихинон), идебенон.** Жирорастворимый коэнзим Q<sub>10</sub> является компонентом дыхательной цепи, участвует в процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях, в синтезе АТФ [86]. Антиоксидантная активность коэнзима Q<sub>10</sub>, превосходящая таковую многих других естественных клеточных антиоксидантов, постоянно возобновляется при восстановлении окисленного убихинона до убихинола [86]. При-

мерно с середины 90-х годов XX века исследовалось применение коэнзима Q<sub>10</sub> и его синтетических аналогов для смягчения оксидативного стресса при МДД. Сообщалось об улучшении двигательной активности и сердечной деятельности [87], силовых показателей (в среднем на 8,5 % при приеме совместно с ГКС), результатов функциональных тестов [88]. G.M. Buysse и соавт. в 2015 г. сообщали о наблюдавшихся в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования улучшении дыхательных функций (пикового инспираторного потока, объема форсированного выдоха и пр.) и продленном сохранении функций дыхательных мышц при приеме коэнзима Q<sub>10</sub> пациентами в течение года. Мультивариантный анализ данных, собранных в период с 2007 по 2011 г. в DuchenneConnect ([www.duchenneconnect.org](http://www.duchenneconnect.org)), показал, что совместный прием ГКС и коэнзима Q<sub>10</sub> приводил к улучшению и продлению самостоятельной ходьбы, повышению вероятности сохранения самостоятельной подвижности больных к 12 годам с 0,54 (только ГКС) до 0,74 (ГКС и коэнзим Q<sub>10</sub>) [89].

**С середины 70-х годов XX века. Глюкокортикостероидная и противовоспалительная терапия МДД.** Со времени открытия ГКС в 1935 г. препараты на их основе, а позже и на основе синтетических аналогов активно применяются для коррекции разного рода воспалительных, аллергических и аутоиммунных процессов, подавления избыточной адренокортикоидной секреции и пр. [90, 91]. В терапии МДД наибольшее применение получили преднизон/преднизолон и дефлазакорт, позволившие улучшить качество жизни пациентов, продлить период самостоятельного передвижения и ожидаемую продолжительность жизни. Первые попытки применения ГКС в контексте МДД относятся, по-видимому, к середине 70-х годов XX века. D.V. Drachman и соавт. провели исследование с участием 14 амбулаторных пациентов 3–10 лет, получавших преднизон в течение 28 мес. Результаты обследований пациентов и опросов их родственников свидетельствовали об улучшениях (в различной степени) у большинства пациентов в таких параметрах, как скорость и длительность самостоятельного хождения/бега, подъема по лестнице, с пола/стула, о снижении числа падений и пр. Также фиксировалось уменьшение концентрации креатинфосфокиназы. Хотя наблюдались характерные для данной группы препаратов побочные эффекты, применение ГКС позволило продлить амбулаторный период. Представленные в том же году данные I.M. Siegel и соавт. о неэффективности преднизона при МДД [92] не были количественными, и само исследование подвергалось серьезной критике [93].

В 80-е годы для проверки применимости ГКС были инициированы множественные клинические исследования. Результаты 6-месячного исследования с участием 33 пациентов 5–15 лет, получавших преднизон, сообщенные М.Н. Brooke и соавт. в 1987 г.,



а также опубликованные в 1989 г. результаты рандомизированного двойного слепого исследования под контролем плацебо с участием 103 пациентов (J.R. Mendell совместно с организованной в 1981 г. группой Clinical Investigation Group of Duchenne Dystrophy), ставших важной вехой на пути внедрения ГКС в терапию МДД, демонстрировали улучшение как в силовых показателях, так и в функциональных тестах [94, 95]. Клинические исследования, проведенные в 90-е годы, подтвердили благотворный эффект преднизона на снижение скорости прогрессирования заболевания [96, 97] и позволили выбрать оптимальную дозу (порядка 0,75 мг/кг) [98].

Дефлазакорт, оксазолиновое производное преднизолона, чуть менее активен, нежели преднизон (6 мг примерно соответствуют 5 мг преднизона), и у него немного бóльшая оптимальная суточная доза (0,9 мг/кг). При этом для дефлазакарта показано меньшее влияние на увеличение массы тела, удержание натрия, катаболизм кальция, фосфора, углеводов, потерю костной массы позвоночника, меньшая способность проходить сквозь гематоэнцефалический барьер (что, вероятно, и объясняет меньшую выраженность побочных эффектов). В то же время некоторые исследования демонстрировали бóльшую вероятность развития катаракт, повышенную частоту переломов позвонков, развития кушингоидного фенотипа, задержки пубертатного периода и пр. [93, 99–102]. Ряд проведенных в начале 2000-х годов сравнительных исследований, в том числе двойных слепых под контролем плацебо, показали сравнимую стабилизацию силовых показателей и двигательной активности, улучшение в функциональных тестах по сравнению с контрольными группами при приеме преднизона и дефлазакарта в рекомендуемых дозах [103, 104]. Показан кардиопротективный эффект дефлазакарта при развитии кардиомиопатии у пациентов с МДД [105].

С начала 2000-х годов проведено порядка 10 исследований эффективности различных ГКС [101]. По результатам кросс-секционного исследования, в котором была проанализирована наибольшая выборка из 5345 пациентов, из которых 2658 принимали ГКС на постоянной основе, 2015 ранее не принимали и 522 принимали в прошлом, было заключено, что регулярный прием таких препаратов позволил продлить срок самостоятельного хождения в среднем на 3 года, значительно снизить число операций по коррекции сколиоза, отсрочить необходимость принудительной вентиляции легких и пр. [106].

Не дало значимого усиления положительного эффекта дополнение терапии ГКС другими противовоспалительными иммуносупрессивными препаратами, такими как азатиоприн, циклоспорин, ранее показанное полезным при некоторых других заболеваниях [97, 107, 108].

В настоящее время исследуются новые препараты, с менее выраженными побочными эффектами. I и II фазы клинических исследований прошел вamorолон

(ReveraGen BioPharma, Inc.) с повышенной аффинностью в отношении глюкокортикостероидных рецепторов, позволяющей снизить дозу [109]. Сообщается о более низком уровне подавления функции надпочечников и инсулинорезистентности у пациентов, получавших вamorолон, по сравнению с другими ГКС [110].

В целом, несмотря на высокую частоту достаточно серьезных побочных эффектов, введение ГКС в терапию МДД позволило продлить амбулаторный период, замедлить развитие сколиозов и кардиомиопатии, отодвинуть на более поздние сроки потерю возможности самостоятельного дыхания у пациентов с МДД. Многие из таких пациентов стали доживать до 30 лет и более [13, 93].

**Со второй половины 70-х годов XX века. Терапия антифибротическими препаратами.** Фиброз – замещение соединительной тканью в мышцах (а также в эндомиоции) в процессе компенсации идущих в них некротических процессов – является характерным, если не обязательным компонентом развития патологии у пациентов с МДД [111]. Специфическая антифибротическая терапия рассматривалась как самостоятельный компонент терапии МДД. Среди соответствующих препаратов предлагался пеницилламин, проявляющий, помимо противовоспалительных свойств, способность ингибировать кросслинкинг коллагена и делающий его волокна более доступными для протеиназы [112]. Результаты двойных слепых исследований, опубликованные в 1977 и 1979 г. (W.G. Bradley и соавт., M.G. Papich и соавт.), не позволили говорить о наличии значимой разницы между группами в отношении мышечных контрактур или силовых показателей, разницы в функциональных тестах и при мануальном обследовании пациентов, как, впрочем, и значительных побочных эффектов [113, 114]. Неэффективность препарата (в сочетании с витамином E) была снова подтверждена спустя декаду – в 1988 г. – G.M. Fenichel и соавт. [115].

Антифибротический эффект ингибитора фосфоэстеразы пентоксифиллина связан с подавлением трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1), усиливающего синтез проколлагена и угнетающего секрецию металлопротеиназы, и, как следствие, с усилением деградации экстрацеллюлярного коллагена [116–118]. Межцентровая группа International Neuromuscular Research Group провела в начале–середине 2000-х годов 2 клинических исследования по применению пентоксифиллина при МДД. В предварительном пилотном исследовании была выявлена плохая переносимость жидкой формы (тошнота и рвота более чем у половины участников, лейкопения), принимаемой перорально, помешавшая корректной оценке эффективности [119]. Однако замедление снижения силовых показателей у участников первого исследования послужило основанием для проведения следующего, мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования под контролем плацебо (NCT00243789). В этом исследовании

дополнение ГКС пентоксифиллином в таблетках с медленным высвобождением препарата при менее выраженных, чем в жидкой форме, побочных эффектах не привело, однако, к значимому дополнительному замедлению снижения силовых показателей или разнице в функциональных тестах (за исключением скорости преодоления 10-метровой дистанции), уровнях TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$  или формировании мышечных контрактур [117].

Еще один ингибитор TGF- $\beta$ 1, HT-100, разработанный Akashi Therapeutics, проходил ряд последовательных клинических исследований (HALO-DMD-001, 002, 003) начиная с 2013 г. Однако все они числятся прерванными (NCT01847573, NCT01978366, NCT02525302). Памревлумаб — препарат на основе моноклонального иммуноглобулина против фактора роста соединительной ткани CTGF/CCN2, показавший хорошие результаты в экспериментах на mdx-мышцах [120], в настоящее время тестируется в III фазе клинических исследований. Сообщалось о хорошей переносимости препарата и отсутствии тяжелых побочных эффектов после первичного завершения в 2020 г. II фазы в формате открытого неслепого сравнительного исследования [121].

**80-е годы XX века. Попытки воздействовать на накопление кальция в миоцитах, модификации кальциевых каналов сарколеммы.** Поступление внутрь миоцитов большого количества катионов кальция через повреждения мембраны играет важную роль в патогенезе МДД на клеточном уровне. Блокатор кальциевых каналов верапамил использовали с целью снижения поступления катионов кальция в миоциты. В 2 клинических исследованиях, проведенных в 80-х годах, существенно улучшилось состояние пациентов или отдельных мышц, влияния на уровень сывороточной креатинфосфокиназы выявлено не было. В первом исследовании развивающиеся осложнения (увеличение PR-интервала на электрокардиограмме) заставили организаторов его прервать [122, 123]. Не было выявлено значимых эффектов и при использовании антагонистов кальция дилтиазема, нифедипина и флунаризина [124–128].

**С 80-х годов XX века. Терапия ишемии в мышцах пациентов с МДД, усиление кровообращения.** Борьба с развивающимися в мышцах ишемическими процессами представляется важной составляющей комплексной терапии при МДД. В.М. Patten и R.S. Zeller в 1983 г. сообщали о результатах двойного слепого кроссоверного исследования метисергида, антагониста серотонина, использование которого потенциально могло бы улучшать кровообращение в мышцах. Удалось показать лишь небольшие (до 12 %) и не достигающие стати-

стической значимости отличия в функциональных тестах (время удержания головы, маневр Говера и пр.) и силе хвата [129].

В норме усиленная продукция NO мышечными синтазами (nNOSu) под нагрузкой приводит к повышенной активации гуанилатциклазы, накоплению цГМФ и вазодилатации. При МДД характерна утрата сарколеммных синтаз NO из-за нарушения функции дистрофина как скаффолд-белка. В 2017 г. R.G. Victor и соавт. отчитались о результатах 48-недельного рандомизированного клинического исследования с участием 331 пациента 7–14 лет по применению тадалафила — ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа, гидролизующей цГМФ, который, как предполагалось, должен был улучшать кровоснабжение мышц при МДД. Небольшие достоверные отличия от контрольной группы удалось выявить только при оценке ухудшения работоспособности верхних конечностей в подгруппе пациентов старше 10 лет (1 % против 4 %) [130]. Из-за отсутствия эффективности исследования препарата в настоящее время прекращены.

### Заключение

С середины XIX века, когда Гийом Бенжамен Арман Дюшенн описал заболевание и испытывал электростимуляцию с целью облегчить состояние пациентов, предложено множество подходов к терапии МДД. Из всех препаратов, которые предлагали до настоящего времени, никакие другие, кроме ГКС, не помогли кардинальным образом изменить течение и исход заболевания для большинства пациентов или повысить качество их жизни. Слабые благотворные эффекты некоторых типов препаратов, таких как стимулирующий анаболические процессы СТГ и препараты со схожим действием, некоторые антифибротики, антиоксиданты, такие как коэнзим Q<sub>10</sub>, витамины группы D и пр., не позволяют строить терапевтические стратегии на основе их самостоятельного применения, хотя они, по-видимому, могут быть полезны как дополнение к ГКС. Внедрение последних в клиническую практику терапии МДД позволило замедлить развитие заболевания, продлить амбулаторный период, а средняя ожидаемая продолжительность жизни больных достигла 30–40 лет. Однако при этом низкое качество жизни пациентов с МДД дополнительно усугубляется серьезными побочными эффектами при длительном применении ГКС, связанными с ожирением и замедлением роста, влиянием на минеральный состав и структуру костной ткани, развитием кушингоидного фенотипа и др.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bladen C.L., Salgado D., Mongeset S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
2. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82(2):291–329. DOI: 10.1002/humu.22758
3. Van der Pijl E.M., van Putten M., Niks E.H. et al. Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models. *Eur J Neurosci* 2016;43(12):1623–35. DOI: 10.1111/ejn.13249
4. Tuffery-Giraud S., Bérout C., Leturcq F. et al. Genotype–phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD–DMD database: A model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009;30(6):934–45. DOI: 10.1002/humu.20976
5. Oshima J., Magner D.B., Lee J.A. et al. Regional genomic instability predisposes to complex dystrophin gene rearrangements. *Hum Genet* 2009;126(3):411–23. DOI: 10.1007/s00439-009-0679-9
6. Pegoraro E., Hoffman E.P., Pivaet L. et al. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011;76(3):219–26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318207afeb
7. Nowak K.J., Davies K.E. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep* 2004;5(9):872–6. DOI: 10.1038/sj.embor.7400221
8. 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(1):141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
9. Mercuri E., Bönnemann C.G., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394(10213):2025–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1
10. Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):643–53. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8
11. Nigro G., Comi L.I., Limongelli F.M. et al. Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in campania. *Muscle Nerve* 1983;6(4):253–62. DOI: 10.1002/mus.880060403
12. Kilroy E.A., Ignacz A.C., Brann K.L. et al. Beneficial impacts of neuromuscular electrical stimulation on muscle structure and function in the zebrafish model of Duchenne muscular dystrophy. *eLife* 2022;11:e62760. DOI: 10.7554/eLife.62760
13. Werneck L.C., Lorenzoni P.J., Dal-Prá Ducci R. et al. Duchenne muscular dystrophy: an historical treatment review. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77:579–89. DOI: 10.1590/0004-282X20190088
14. Zupan A. Long-term electrical stimulation of muscles in children with duchenne and becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1992;15(3):362–7. DOI: 10.1002/mus.880150316
15. Yoshida M., Matsuzaki T., Date M. et al. Skeletal muscle fiber degeneration in mdx mice induced by electrical stimulation. *Muscle Nerve* 1997;20(11):1422–32. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199711)20:11<1422::aid-mus10>3.0.co;2-3
16. Kar N.C., Pearson C.M. Cholinesterase and esterase activity in normal and dystrophic human muscle. *Biochem Med* 1973;7(3):452–9. DOI: 10.1016/0006-2944(73)90066-5
17. Serafini L., Bonvini E. Therapeutic trials with galantamine in Duchenne–Griesinger-type progressive muscular dystrophy. *Rass Clin Sci* 1961;37:20–4.
18. Gamstorp I. Clinical evaluation of an oral anabolic steroid (methandrostenolone, dianabol CIBA) in children with muscular weakness and wasting. *Acta Paediatr* 1964;53(6):570–7. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1964.tb07269.x
19. Dowben R.M., Perlstein M.A. Muscular dystrophy treated with norethandrolone. *Arch Intern Med* 1961;107:245–51. DOI: 10.1001/archinte.1961.03620020095009
20. Rudman D., Chyatte S.B., Patterson J.H. et al. Metabolic effects of human growth hormone and of estrogens in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1972;51(5):1118–24. DOI: 10.1172/JCI106904
21. Heckmatt J.Z., Heckmatt J.Z., Hyde S.A. et al. Therapeutic trial of isoxanone in duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1988;11(8):836–47. DOI: 10.1002/mus.880110807
22. Zavadenko N.N., Kamennykh L.N. Effect of sinestrol on the course of the myodystrophic process in progressive Duchenne muscular dystrophy. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1989;89(8):41–5.
23. Zatz M., Betti R.T.B., Levy J.A. Benign duchenne muscular dystrophy in a patient with growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1981;10(3):301–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320240323
24. Fenichel G.M., Griggs R.C., Kissel J. et al. A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy. *Neurology* 2001;56(8):1075–9. DOI: 10.1212/wnl.56.8.1075
25. Collipp P.J., Kelemen J., Chen S.Y. et al. Growth hormone inhibition causes increased selenium levels in Duchenne muscular dystrophy: A possible new approach to therapy. *J Med Genet* 1984;21(4):254–6. DOI: 10.1136/jmg.21.4.254
26. Coakley J.H., Moorcraft J., Hipkin L.J. et al. The effect of mazin-dol on growth hormone secretion in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51(12):1551–7. DOI: 10.1136/jnnp.51.12.1551
27. Tidball J.G., Wehling-Henricks M. Evolving therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: Targeting downstream events. *Pediatr Res* 2004;56(6):831–41. DOI: 10.1203/01.PDR.0000145578.01985.DO
28. Spencer M.J., Mellgren R.L. Overexpression of a calpastatin transgene in mdx muscle reduces dystrophic pathology. *Hum Mol Genet* 2002;11(21):2645–55. DOI: 10.1093/hmg/11.21.2645
29. Kitaura T. How  $\beta$ 2-adrenergic agonists induce skeletal muscle hypertrophy? *J Phys Fit Sports Med* 2013;2(4):423–8. DOI: 10.7600/jpfsm.2.423
30. Skura C.L., Fowler E.G., Wetzel G.T. et al. Albuterol increases lean body mass in ambulatory boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2008;70(2):137–43. DOI: 10.1212/01.WNL.0000287070.00149.a9
31. Fowler E.G., Graves M.C., Wetzel G.T., Spencer M.J. Pilot trial of albuterol in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62(6):1006–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118530.71646.0f
32. Lavi E., Cohen A., Dor T. et al. Growth hormone therapy for children with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid induced short stature. *J Endocr Soc* 2021;5(Suppl 1):A715. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.1455
33. Rutter M.M., Collins J., Rose S.R. et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure. *Neuromuscul Disord* 2012;22(12):1046–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.07.009
34. Cittadini A., Comi L.I., Longobardi S. et al. A preliminary randomized study of growth hormone administration in Becker and Duchenne muscular dystrophies. *Eur Heart J* 2003;24(7):664–72. DOI: 10.1016/s0195-668x(02)00740-6
35. Frank G.R., Smith R.E. Effective growth hormone therapy in a growth hormone deficient patient with Duchenne muscular dystrophy without evidence of acceleration of the dystrophic process. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(2):211–4. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.2.211
36. Shavlakadze T., White J., Hoh J.F.Y. et al. Targeted expression of insulin-like growth factor-1 reduces early myofiber necrosis in dystrophic mdx mice. *Mol Ther Elsevier* 2004;10(5):829–43. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.07.026
37. Rutter M.M., Wong B.L., Collins J.J. et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 therapy for 6 months improves growth but not motor function in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020;61(5):623–31. DOI: 10.1002/mus.26846

38. Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E. et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350(26):2682–8. DOI: 10.1056/NEJMoa040933
39. Wagner K.R., McPherron A.C., Winik N. et al. Loss of myostatin attenuates severity of muscular dystrophy in mdx mice. *Ann Neurol* 2002;52(6):832–6. DOI: 10.1002/ana.10385
40. Bogdanovich S., Krag T.O.B., Barton E.R. et al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002;420(6914):418–21. DOI: 10.1038/nature01154
41. Campbell C., McMillan H.J., Mah J.K. et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve* 2017;55(4):458–64. DOI: 10.1002/mus.25268
42. Wagner K.R., Abdel-Hamid H.Z., Mah J.K. et al. Randomized phase 2 trial and open-label extension of domagrozumab in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2020;30(6):492–502. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.05.002
43. Thomson W.H.S., Guest K.E. A trial of therapy by nucleosides and nucleotides in muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26(2):111–22. DOI: 10.1136/jnnp.26.2.111
44. Pearce J.M.S., Gubbay S.S., Hardy J. et al. Laevadosin in treatment of the duchenne type of muscular dystrophy: Preliminary results of a double-blind controlled trial. *Br Med J* 1964;2(5414):915–7. DOI: 10.1136/bmj.2.5414.915
45. Rybalka E., Timpani C.A., Stathi C.G. et al. Metabogenic and nutraceutical approaches to address energy dysregulation and skeletal muscle wasting in Duchenne muscular dystrophy. *Nutrients* 2015;7(12):9734–67. DOI: 10.3390/nu7125498
46. Thomson W.H.S., Smith I. X-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy (DMD) and purine metabolism: Effects of oral allopurinol and adenylate. *Metabolism* 1978;27(2):151–63. DOI: 10.1016/0026-0495(78)90161-0
47. Hellsten-Westling Y. Immunohistochemical localization of xanthine oxidase in human cardiac and skeletal muscle. *Histochemistry* 1993;100(3):215–22. DOI: 10.1007/BF00269094
48. Camiña F., Novo-Rodríguez M.I., Rodríguez-Segade S., Castro-Gago M. Purine and carnitine metabolism in muscle of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Chim Acta* 1995;243(2):151–64. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06164-9
49. Thomson W.H., Smith I. Allopurinol in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1978;299(2):101.
50. Castro-Gago M., Lojo S., Novo I. et al. Effects of chronic allopurinol therapy on purine metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;147(1):152–7. DOI: 10.1016/S0006-291X(87)80100-6
51. De Bruyn C.H., Kulakowski S., van Bennekom C.A. et al. Purine Metabolism in Duchenne Muscular Dystrophy. *Purine Metabolism in Man-III: Clinical and Therapeutic Aspects*. Boston: Springer US, 1980. Pp. 177–182. DOI: 10.1007/978-1-4615-9140-5\_29
52. Kulakowski S., Renoirte P., de Bruyn C.H. Dynamometric and biochemical observations in Duchenne patients receiving allopurinol. *Neuropediatrics* 1981;12(1):92–4.
53. Tamari H., Ohtani Y., Higashi A. et al. Xanthine oxidase inhibitor in Duchenne muscular dystrophy. *Brain Dev* 1982;4(2):137–43. DOI: 10.1016/S0387-7604(82)80007-7
54. Mendell J.R., Wiechers D.O. Lack of benefit of allopurinol in Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve* 1979;2(1):53–6. DOI: 10.1002/mus.880020108
55. Doriguzzi C., Bertolotto A., Ganzit G.P. et al. Ineffectiveness of allopurinol in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1981;4(2):176–8. DOI: 10.1002/mus.880040216
56. Hunter J.R., Galloway J.R., Brooke M.M. et al. Effects of allopurinol in Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1983;40(5):294–9. DOI: 10.1001/archneur.1983.04050050062009
57. Griffiths R.D., Cady E.B., Edwards R.H., Wilkie D.R. Muscle energy metabolism in Duchenne dystrophy studied by <sup>31</sup>P-NMR: Controlled trials show no effect of allopurinol or ribose. *Muscle Nerve* 1985;8(9):760–7. DOI: 10.1002/mus.880080904
58. Bertorini T.E., Palmieri G.M., Griffin J. et al. Chronic allopurinol and adenine therapy in Duchenne muscular dystrophy: Effects on muscle function, nucleotide degradation, and muscle ATP and ADP content. *Neurology* 1985;35(1):61–5. DOI: 10.1212/wnl.35.1.61
59. Bakouche P., Chaouat D., Nick J. Allopurinol not effective in muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1979;301(14):785. DOI: 10.1056/NEJM197910043011414
60. Stern L.M., Fewings J.D., Bretag A.H. et al. The progression of Duchenne muscular dystrophy: Clinical trial of allopurinol therapy. *Neurology* 1981;31(4):422–6. DOI: 10.1212/wnl.31.4.422
61. Petrillo S., Pelosi L., Piemonte F. et al. Oxidative stress in Duchenne muscular dystrophy: Focus on the NRF2 redox pathway. *Hum Mol Genet* 2017;26(14):2781–90. DOI: 10.1093/hmg/ddx173
62. Renjini R., Gayathri N., Nalini A. et al. Oxidative damage in muscular dystrophy correlates with the severity of the pathology: role of glutathione metabolism. *Neurochem Res* 2012;37(4):885–98. DOI: 10.1007/s11064-011-0683-z
63. Kelly-Worden M., Thomas E. Mitochondrial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Open J Endocr Metab Dis* 2014;4(8):211–8. DOI: 10.4236/ojemd.2014.48020
64. Bodensteiner J.B., Engel A.G. Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: A study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. *Neurology* 1978;28(5):439. DOI: 10.1212/wnl.28.5.439
65. Brenman J.E., Chao D.S., Xia H. et al. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell* 1995;82(5):743–52. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90471-9
66. Wink D.A., Cook J.A., Pacelli R. et al. Nitric oxide (NO) protects against cellular damage by reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1995;82–83:221–6. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03557-5
67. Uberti F., Lattuada D., Morsanuto V. et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1367–74. DOI: 10.1210/jc.2013-2103
68. Sander M., Chavoshan B., Harris S.A. et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13818–23. DOI: 10.1073/pnas.250379497
69. Гремякова Т.А., Суслов В.М., Сакбаева Г.Е., Степанов А.А. Витамин D в профилактике и терапии коморбидных состояний при мышечной дистрофии Дюшенна. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):38–50. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50
70. Gremlakova T.A., Souslov V.M., Sakbaeva G.E., Stepanov A.A. Vitamin D in the prevention and treatment of comorbid conditions in Duchenne muscular dystrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):38–50. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-38-50
71. Bhattacharyya S., Bhattacharyya K., Maitra A. Possible mechanisms of interaction between statins and vitamin D. *QJM Mon J Assoc Phys* 2012;105(5):487–91. DOI: 10.1093/qjmed/hcs001
72. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм* 2012;(2):33–42. DOI: 10.14341/omet2012233-42
73. Pleshcheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Ozhirenie i metabolism = Obesity And Metabolism* 2012;(2):33–42. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet2012233-42
74. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E. et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011;22(2):529–39. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5
75. Debruin D.A., Andreacchio N., Hanson E.D. et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Sports* 2019;7(5):96. DOI: 10.3390/sports7050096
76. Bian Q., McAdam L., Grynaps M. et al. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D<sub>3</sub> supplementation. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19835661. DOI: 10.1177/2333794X19835661

75. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981;211(4481):448–52. DOI: 10.1126/science.6450446
76. Bessman S.P., Carpenter C.L. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem* 1985;54:831–62. DOI: 10.1146/annurev.bi.54.070185.004151
77. Krzanowski J., Matschinsky F.M. Regulation of phosphofructokinase by phosphocreatine and phosphorylated glycolytic intermediates. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;34(6):816–23. DOI: 10.1016/0006-291x(69)90253-8
78. Willoughby D.S., Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(10):1674–81. DOI: 10.1097/00005768-200110000-00010
79. Louis M., Lebacqz J., Poortmans J.R. et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve* 2003;27(5):604–10. DOI: 10.1002/mus.10355
80. Walter M.C., Lochmüller H., Reilich P. et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2000;54(9):1848–50. DOI: 10.1212/wnl.54.9.1848
81. Tarnopolsky M.A., Mahoney D.J., Vajsar J. et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2004;62(10):1771–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000125178.18862.9d
82. Banerjee B., Sharma U., Balasubramanian K. et al. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: A randomized, placebo-controlled 31P MRS study. *Magn Reson Imaging* 2010;28(5):698–707. DOI: 10.1016/j.mri.2010.03.008
83. Hankard R.G., Hammond D., Haymond M.W., Darmaun D. Oral glutamine slows down whole body protein breakdown in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Res* 1998;43(2):222–6. DOI: 10.1203/00006450-199802000-00011
84. Mok E., Eléouet-Da Violante C., Daubrosse C. et al. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):823–8. DOI: 10.1093/ajcn/83.4.823
85. Escolar D.M., Buysse G., Henricson E. et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005;58(1):151–5. DOI: 10.1002/ana.20523
86. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>): теория и клиническая практика. *Педиатрия* 2008;87(3):103–10. Klyuchnikov S.O., Gnetneva E.S. Ubiquinone (coenzyme Q<sub>10</sub>): theory and clinical practice. *Pediatrics* 2008;87(3):103–10. (In Russ.)
87. Folkers K., Simonsen R. Two successful double-blind trials with coenzyme Q<sub>10</sub> (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271(1):281–6. DOI: 10.1016/0925-4439(95)00040-b
88. Spurney C.F., Rocha C.T., Henricson E. et al. CINRG pilot trial of coenzyme Q<sub>10</sub> in steroid treated Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44(2):174–8. DOI: 10.1002/mus.22047
89. Wang R.T., Silverstein Fadlon C.A., Ulm J.W. et al. Online self-report data for Duchenne muscular dystrophy confirms natural history and can be used to assess for therapeutic benefits. *PLoS Curr* 2014. DOI: 10.1371/currents.md.e1e8f2be7c949f9ffe81ec6fca1cceb6a
90. Hodgins A., Sharman T. *Corticosteroids*. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
91. Ericson-Neilsen W., Kaye A.D. Steroids: Pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014;14(2):203–7.
92. Siegel I.M., Miller J.E., Ray R.D. Failure of corticosteroid in the treatment of Duchenne (pseudo-hypertrophic) muscular dystrophy. Report of a clinically matched three year double-blind study. *IMJ Ill Med J* 1974;145(1):32, 33.
93. Angelini C., Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31(1):9–15.
94. Mendell J.R., Moxley R.T., Griggs R.C. et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989;320(24):1592–7. DOI: 10.1056/NEJM198906153202405
95. Brooke M.H., Fenichel G.M., Griggs R.C. et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. Interesting results in a trial of prednisone. *Arch Neurol* 1987;44(8):812–7. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520200016010
96. Fenichel G.M., Florence J.M., Pestronk A. et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991;41(12):1874–7. DOI: 10.1212/wnl.41.12.1874
97. Griggs R.C., Moxley R.T.3rd, Mendell J.R. et al. Duchenne dystrophy: Randomized, controlled trial of prednisone (18 months) and azathioprine (12 months). *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):520. DOI: 10.1212/wnl.43.3\_part\_1.520
98. Griggs R.C., Moxley R.T., Mendell J.R. et al. Prednisone in Duchenne dystrophy: A Randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol* 1991;48(4):383–8. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530160047012
99. Angelini C., Pegoraro E., Turella E. et al. Deflazacort in Duchenne dystrophy: Study of long-term effect. *Muscle Nerve* 1994;17(4):386–91. DOI: 10.1002/mus.880170405
100. Shieh P.B., Mcintosh J., Jin F. et al. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post HOC analysis from the ACT DMD trial. *Muscle Nerve* 2018;58(5):639–45. DOI: 10.1002/mus.26191
101. Biggar W.D., Skalsky A., McDonald C.M. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022;9(4):463–76. DOI: 10.3233/JND-210776
102. Parente L. Deflazacort: Therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18(1):1. DOI: 10.1186/s40360-016-0111-8
103. Bonifati M.D., Ruzza G., Bonometto P. et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000;23(9):1344–7. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f
104. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: A critical appraisal. *Muscle Nerve* 2007;36(4):424–35. DOI: 10.1002/mus.20812
105. Silversides C.K., Webb G.D., Harris V.A., Biggar D.W. Effects of deflazacort on left ventricular function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2003;91(6):769–72. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03429-x
106. Koeks Z., Bladen C.L., Salgado D. et al. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: A study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis* 2017;4(4):293–306. DOI: 10.3233/JND-170280
107. Kissel J.T., Lynn D.J., Rammohan K.W. et al. Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone- and azathioprine-treated Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):532. DOI: 10.1212/wnl.43.3\_part\_1.532
108. Kirschner J., Schessl J., Schara U. et al. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: A randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol* 2010;9(11):1053–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70196-4
109. Hoffman E.P., Riddle V., Siegler M.A. et al. Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids* 2018;134:43–52. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.02.010
110. Hoffman E.P., Schwartz B.D., Mengle-Gaw L.J. et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology* 2019;93(13):e1312–e1323. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008168
111. Klingler W., Jurkat-Rott K., Lehmann-Horn F., Schleip R. The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2012;31(3):184–95.
112. Papich M.G. *Penicillamine*. Saunders Handbook of Veterinary Drugs. Elsevier, 2016. Pp. 612–613.
113. Roelofs R.I., de Arango G.S., Law P.K. et al. Treatment of Duchenne's muscular dystrophy with penicillamine: Results of a double-blind trial. *Arch Neurol* 1979;36(5):266–8. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500410044005

114. Bradley W.G., Enomoto A., Gardner-Medwin D. A double-blind controlled trial of penicillamine therapy in Duchenne muscular dystrophy – interim comments. *Proc R Soc Med* 1977; 70(Suppl 3):94.
115. Fenichel G.M., Brooke M.H., Griggs R.C. et al. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: Penicillamine and vitamin E. *Muscle Nerve* 1988;11(11):1164–8. DOI: 10.1002/mus.880111110
116. Romanelli R.G., Caligiuri A., Carloni V. et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1. *Br J Pharmacol* 1997;122(6):1047–54. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701484
117. Escobar D.M., Zimmerman A., Bertorini T. et al. Pentoxifylline as a rescue treatment for DMD. *Neurology* 2012;78(12):904–13. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824c46be
118. Lin P.-S., Chang H.-H., Yeh C.-Y. et al. Transforming growth factor beta 1 increases collagen content, and stimulates procollagen I and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production of dental pulp cells: Role of MEK/ERK and activin receptor-like kinase-5/Smad signaling. *J Formos Med Assoc* 2017;116(5):351–8. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.07.014
119. Zimmerman A., Clemens P.R., Tesi-Rocha C. et al. Liquid formulation of pentoxifylline is a poorly tolerated treatment for Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve* 2011;44(2):170–3. DOI: 10.1002/mus.22127
120. Morales M.G., Gutierrez J., Cabello-Verrugio C. et al. Reducing CTGF/CCN2 slows down mdx muscle dystrophy and improves cell therapy. *Hum Mol Genet* 2013;22(24):4938–51. DOI: 10.1093/hmg/ddt352
121. Connolly A.M., Zaidman C.M., Brandsema J.F. et al. Pamrevlumab, a fully human monoclonal antibody targeting connective tissue growth factor, for non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(4):685–99. DOI: 10.3233/JND-230019
122. García A.M., Goldemberg A.L., Fernández H. et al. Effect of chronic administration of verapamil in Duchenne muscular dystrophy. *Gen Pharmacol* 1990;21(6):939–42. DOI: 10.1016/0306-3623(90)90459-y
123. Emery A.E., Skinner R., Howden L.C., Matthews M.B. et al. Verapamil in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Lond Engl* 1982;1(8271):559. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92063-3
124. Phillips M.F., Quinlivan R. Calcium antagonists for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004571. DOI: 10.1002/14651858.CD004571.pub2
125. Dick D.J., Gardner-Medwin D., Gates P.G. et al. A trial of flunarizine in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1986;9(4):349–54. DOI: 10.1002/mus.880090412
126. Moxley R.T.3rd, Brooke M.H., Fenichel G.M. et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy. VI. Double-blind controlled trial of nifedipine. *Muscle Nerve* 1987;10(1):22–33. DOI: 10.1002/mus.880100106
127. Pernice W., Beckmann R., Ketelsen U.P. et al. A double-blind placebo controlled trial of diltiazem in Duchenne dystrophy. *Klin Wochenschr* 1988;66(13):565–70. DOI: 10.1007/BF01720830
128. Bertorini T.E., Palmieri G.M., Griffin J.W. et al. Effect of chronic treatment with the calcium antagonist diltiazem in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1988;38(4):609–13. DOI: 10.1212/wnl.38.4.609
129. Patten B.M., Zeller R.S. Clinical trials of vasoactive and antiserotonin drugs in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Res* 1983;15(4):164–6.
130. Victor R.G., Sweeney H.L., Finkel R. et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of tadalafil for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2017;89(17):1811–20. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004570

#### Вклад авторов

К.С. Кочергин-Никитский: изучение источников литературы, написание статьи;  
 С.А. Смирнихина: разработка методологии, редактирование статьи;  
 А.В. Лавров: написание статьи.

#### Authors' contributions

K.S. Kochergin-Nikitskiy: study of the literature sources, writing the article;  
 S.A. Smirnikhina: development of methodology, editing the article;  
 A.V. Lavrov: writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Кочергин-Никитский / K.S. Kochergin-Nikitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0096-4542>  
 С.А. Смирнихина / S.A. Smirnikhina: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>  
 А.В. Лавров / A.V. Lavrov: <https://orcid.org/0000-0003-4962-6947>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

**Funding.** The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

Статья поступила: 04.12.2023. Принята к публикации: 30.01.2024.

Article submitted: 04.12.2023. Accepted for publication: 30.01.2024.



# Транспозиция нервов у детей с острыми вялыми миелитами для восстановления функции верхней конечности (обзор литературы)

О.Е. Агранович<sup>1</sup>, И.А. Комолкин<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России; Россия, 191036 Санкт-Петербург, Лиговский проспект, 2–4

**Контакты:** Ольга Евгеньевна Агранович [olga\\_agranovich@yahoo.com](mailto:olga_agranovich@yahoo.com)

Термин «острый вялый миелит» используется для описания состояния, характеризующегося остро возникшим вялым параличом конечности, а также поражением двигательных нейронов спинного мозга. Отсутствие специфического лечения, тяжелый неврологический дефицит, сохраняющийся у 75–95 % пациентов в отдаленные сроки после перенесенного заболевания, свидетельствуют о его тяжести.

Цель работы – представить современные данные об остром вялом миелите у детей, методах его лечения, а также оценить эффективность транспозиции нервов для восстановления функции верхней конечности.

Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed/MEDLINE, Google Scholar за период 2003–2022 гг., также использовались данные Центра по контролю и профилактике болезней США (<https://www.cdc.gov>). Был проанализирован опыт хирургического лечения 57 детей с парезами верхних конечностей вследствие острого вялого миелита, которым была выполнена транспозиция 105 нервов. Восстановление функции плечевого сустава (невротизация *n. axillaris*, *n. suprascapularis*) проводилось у 57 (54,3 %) пациентов, восстановление сгибания предплечья (невротизация *n. musculocutaneus*) – у 37 (35,2 %), восстановление разгибания предплечья – у 9 (8,5 %) (невротизация ветви *n. radialis* к *m. triceps brachii*), улучшение функции сгибателей пальцев кисти – у 1 (1 %) (невротизация ветви *n. interosseus anterior*), восстановление разгибания пальцев кисти – у 1 (1 %) (невротизация *n. interosseus posterior*).

Представленный обзор литературы показал эффективность транспозиции нервов у детей с парезами верхних конечностей вследствие острого вялого миелита в сроки до 1 года от начала болезни. При планировании этапности операций приоритеты следует отдавать восстановлению функции плечевого сустава в связи с высокой вероятностью спонтанного восстановления сгибания в локтевом суставе у детей.

**Ключевые слова:** острый вялый миелит, полиомиелитоподобный, полиомиелит, параличи, транспозиция нервов

**Для цитирования:** Агранович О.Е., Комолкин И.А. Транспозиция нервов у детей с острыми вялыми миелитами для восстановления функции верхней конечности (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):63–75. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-63-75>

## Nerve transfer in children with acute flaccid myelitis for restoration of upper limb function (literature review)

O.E. Agranovich<sup>1</sup>, I.A. Komolkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68 Parkovaya St., Saint Petersburg 196603, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of Russia; 2–4 Ligovskiy Prospekt, Saint Petersburg 191036, Russia

**Contacts:** Olga Evgenyevna Agranovich [olga\\_agranovich@yahoo.com](mailto:olga_agranovich@yahoo.com)

The term “acute flaccid myelitis” is used to describe a condition characterized by acute flaccid paralysis of the limb, as well as damage to the motor neurons of the spinal cord. The absence of specific treatment, severe neurological deficit that persists in 75–95 % of patients in the long term indicates its severity.

The aim of the work is to describe acute flaccid myelitis in children, modern methods of treatment, and estimate the effectiveness of nerve transfers for restoration of the upper limb function.

The search for publications was carried out in the PubMed/MEDLINE, Google Scholar databases from 2003 to 2022, and data from the US Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov>) were used. There were analyzed surgical treatments of 57 children with paresis of the upper extremities due to AFM (105 nerve transfers). Restoration of shoulder function (neurotization of *n. axillaris*, *n. suprascapularis*) was performed in 57 (54.3 %) patients, elbow flexion (neurotization of *n. musculocutaneus*) in 37 (35.2 %), elbow extension in 9 (8.5 %) (neurotization of the branch of *n. radialis* to *m. triceps brachii*), fingers flexion in 1 (1 %) (neurotization of the *n. interosseus anterior* branch), fingers extension in 1 (1 %) (neurotization of *n. interosseus posterior*).

The review demonstrated the effectiveness of nerve transfers in children with paresis of the upper extremities due to acute flaccid myelitis who were operated up to 1 year from the onset of the disease.

**Keywords:** acute flaccid myelitis, polio-like, poliomyelitis, paralysis, nerve transfer

**For citation:** Agranovich O.E., Komolkin I.A. Nerve transfer in children with acute flaccid myelitis for restoration of upper limb function (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1):63–75. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-63-75>

## Введение

Термин «острый вялый миелит» (ОВМ) используется для описания редкого и малоизученного состояния, характеризующегося остро возникшим вялым параличом конечности, а также поражением двигательных нейронов спинного мозга [1]. Частота встречаемости ОВМ, по данным литературы, составляет 0,16–1,00 случая на 100 тыс. человек в год [2, 3].

Заболевание получило известность благодаря публикациям, посвященным массовым случаям с полиомиелитоподобной симптоматикой у детей в Калифорнии в 2012 г. и в Колорадо в 2014 г. [4]. По мнению К. Messacag и соавт. (2016), термин «полиомиелитоподобный синдром» не может быть использован для обозначения данного состояния, потому более корректно его называть ОВМ [4]. Начиная с 2012 г. вспышки ОВМ стали ежегодно регистрироваться в США с пиком заболеваемости каждые 2 года. В 2014 г. в США было выявлено 120 случаев, в 2016 г. – 153, в 2018 г. – 237, в 2020 г. – 33, в 2022 г. – 37. В настоящее время в США зарегистрировано 716 случаев ОВМ [5]. Кроме того, сотни подтвержденных случаев ОВМ зарегистрированы по всему миру и в других странах: Европе, Аргентине, Австралии, Азии, Японии, Канаде, Северной и Южной Америке, Африке [6–10].

Благодаря программе по ликвидации полиомиелита в мире, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 1988 г., и проведению массовой вакцинации заболеваемость полиомиелитом в мире была снижена на 99 % (с 350 тыс. случаев, зарегистрированных в 122 странах в 1988 г., до 102 случаев в 2020 г. только в 2 странах: Пакистане и Афганистане) [11, 12]. В мире ликвидированы 2 из 3 штаммов «дикого» полиовируса: тип 2 в 2015 г. и тип 3 в 2019 г., и в настоящее время эндемичными для «дикого» вируса полиомиелита типа 1 являются 2 страны: Пакистан и Афганистан [12, 13]. Поскольку полиомиелит был практически полностью ликвидирован в мире, стало очевидно, что возникновение острых параличей конечностей вы-

звано другими патогенными факторами, отличными от «дикого» вируса полиомиелита. Отсутствие специфического лечения, тяжелый неврологический дефицит, сохраняющийся у 75–95 % пациентов в отдаленные сроки от начала болезни, свидетельствуют о тяжести ОВМ [4, 14]. За рубежом в последние годы активно внедряются методики хирургического лечения больных с последствиями ОВМ, в частности транспозиция нервов, для восстановления самообслуживания [14–21]. Данные об аналогичных исследованиях в отечественной литературе отсутствуют.

Цель настоящей работы – представить современные представления об ОВМ у детей, методах его лечения, а также оценить эффективность транспозиции нервов для восстановления функции верхней конечности.

Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed/MEDLINE, Google Scholar за период с 2001 по 2022 г., также использовались данные Центра по контролю и профилактике болезней США (<https://www.cdc.gov>). В обзор вошло 45 публикаций.

## Этиология и патогенез острого вялого миелита

Установлено, что самой частой причиной болезни являются энтеровирусы А-71 и D-68 [17]. Также к возможным патогенным факторам относят вирус японского энцефалита, вирус Западного Нила, риновирус, вирус Эпштейна–Барр [7, 10, 15, 17]. Энтеровирус А-71 был впервые выявлен в 1969 г. в Калифорнии и с тех пор является одной из вероятных причин возникновения полиомиелитоподобных параличей во всем мире [15]. По данным Р.А. Pino и соавт. (2019), из 32 больных ОВМ у 37,5 % причиной болезни был энтеровирус D-68, у 6,3 % – риновирус, у остальных патогенный фактор не был выявлен [17]. Опыты на животных показали, что энтеровирус D-68 имеет тропность к спинному мозгу, мышцам, дыхательной системе и вызывает паралич конечностей у мышей. Однако в настоящее время точный механизм действия вируса остается неизвестным [22, 23].



### Клиника и диагностика острого вялого миелита

Как правило, заболевание возникает у детей в возрасте от 3,8 до 9 лет [24, 25], при этом среди больных доминируют мальчики [24]. Предрасполагающим фактором для развития ОВМ является наличие в анамнезе астмы, атрофического дерматита, травмы головного мозга [26].

Отмечено, что в пиковые годы средний возраст больных значительно ниже, чем в непиковые: 5,2 и 8,3 года соответственно [27]. Чаще всего ОВМ болеют представители европеоидной расы и реже — монголоидной [25, 28, 29]. Пик заболеваемости приходится на период с позднего лета по раннюю осень [24, 25].

Заболевание имеет острое начало и характеризуется развитием паралича 1 или нескольких конечностей: поражение 1 конечности наблюдается в 37 % случаев, 2 — в 39 %, 3 — в 5 %, 4 — в 19 % [18, 30].

В начале болезни обычно отмечаются гриппоподобные симптомы; паралич конечностей, как правило, возникает спустя 5–7 дней от начала заболевания, при этом симптоматика может прогрессировать в последующие 48–72 ч с вовлечением в процесс мышц шеи, черепно-мозговых нервов [24]. Клинически у пациентов отмечаются жалобы на головную боль, боль в шее, спине, пораженной конечности, возможны диплопия, дисфагия, паралич мимической мускулатуры [31, 32]. У 44 % боль-

ных имеются респираторные нарушения. Респираторные симптомы чаще наблюдаются в пиковые годы заболевания, в то время как симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются ежегодно. Лихорадка — самый частый симптом в пиковые годы по сравнению с непиковыми: 72 и 52 % случаев соответственно [33]. По мнению D. Dinov и J.R. Donowitz (2022), в пиковые годы в популяции снижается уровень антител к энтеровирусу D-68 и другим вирусам, что и объясняет выраженность клинических симптомов у больных [27].

Острый вялый миелит отличается от травмы нервов, акушерского паралича с повреждением плечевого сплетения тем, что в патологический процесс вовлекаются передние рога спинного мозга, что приводит к тяжелому повреждению мышц и нарушению функции конечности. При этом клинические проявления не всегда соответствуют поврежденному сегменту спинного мозга [15, 19, 34, 35]. Наиболее характерно поражение мышц проксимальных отделов верхней конечности с нарушением функции плечевого сустава в 100 % случаев, локтевого сустава в 93 % случаев. Нарушение функции кисти наблюдается лишь в тяжелых случаях [17]. По данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ОВМ диагностируется повреждение передних рогов спинного мозга на разных уровнях [10]. Диагностические критерии ОВМ представлены в табл. 1 [10].

Таблица 1. Диагностические критерии острого вялого миелита [10]

Table 1. Diagnostic criteria of acute flaccid myelitis [10]

Критерий Criteria	Частота, % Incidence, %
Возраст младше 21 года Age <21 years	80–90
Продромальная лихорадка или респираторные синдромы Prodromal fever or viral illness	85–95
Сроки от появления первых неврологических симптомов до разгара заболевания <10 дней Neurological onset to nadir <10 days	100
Головная боль или ригидность шеи в остром периоде Headache or neck stiffness at onset	12–60
Асимметричное возникновение слабости мышц Asymmetric onset of weakness	65–95
Слабость конечностей Limb weakness	85–95
Слабость верхних конечностей Upper limb weakness	60–85
Вялость или гипорефлексия пораженных конечностей Flaccidity or hyporeflexia of affected limbs	95–100
Слабость мышц шеи, мимических мышц, бульбарные нарушения Neck, face, extraocular, or bulbar weakness	20–60
Слабость мышц туловища Trunk weakness	30–70

Окончание табл. 1  
End of table 1

Критерий Criteria	Частота, % Incidence, %
Необходимость вентиляции дыхательных путей Requirement for mechanical ventilation	10–40
Дисфункция мочевого пузыря или кишечника Bladder or bowel dysfunction	5–40
Неспецифические сенсорные симптомы (например, парестезия) Non-specific sensory symptoms (eg, paresthesia)	10–20
Сердечно-сосудистая вегетативная дисфункция Cardiovascular autonomic dysfunction	<10
Плеоцитоз спинномозговой жидкости (при тестировании <5 дней от момента начала заболевания) Cerebrospinal fluid pleocytosis (with testing <5 days after onset)	85–95
Поражение спинного мозга с преобладанием серого вещества по данным МРТ Grey-matter predominant spinal cord lesion(s) on MRI	95–100
Поражение ствола головного мозга по данным МРТ Brainstem lesion(s) on MRI	35–45
Поражение серого вещества головного мозга по данным МРТ Cerebral deep grey matter lesion(s) on MRI	<5

**Примечание.** МРТ – магнитно-резонансная томография.  
*Note.* MRI – magnetic resonance imaging.

### Консервативное лечение

В острый период пациентам назначаются глюкокортикостероиды, иммуноглобулин, плазмаферез, однако информация об эффективности подобного лечения отсутствует. В ряде случаев необходимы кардиореспираторная поддержка, коррекция дисфункции внутренних органов, купирование болевого синдрома. 96 % детей с ОВМ требуется стационарное лечение, 58 % – нахождение в отделении интенсивной терапии [6].

По данным G.R. Nelson и соавт. (2016), после перенесенного ОВМ моторные нарушения наблюдаются у 9 больных из 10 в сроки от 1 до 9 мес [19]. Эффективность реиннервации мышц зависит от количества сохранных мотонейронов. Через несколько лет реиннервированные увеличенные двигательные единицы могут подвергаться дегенерации в результате метаболического стресса, как это описано и при полиомиелите [14]. Пациенты, у которых причиной ОВМ был энтеровирус А-71, имели более легкую клиническую картину по сравнению с теми, у кого заболевание было вызвано энтеровирусом D-68 [36]. После перенесенного заболевания неврологическое восстановление пациентов вариабельно и часто неполное. В большинстве случаев восстановление происходит на протяжении первых 12 мес после дебюта, однако в ряде случаев улучшение возможно в сроки до 18 мес [37]. У 75 % больных через 1 год сохраняется неврологический дефицит, при этом мышцы прокси-

мальных сегментов конечности восстанавливаются хуже, чем мышцы дистальных сегментов [4].

Осложнения, возникающие в ближайшие и отдаленные сроки после острого периода, можно разделить на следующие группы: неврологические (нейропатическая боль, мышечная слабость, хронический запор, дыхательная недостаточность, нарушения самостоятельного приема пищи), ортопедические (подвывихи и вывихи в суставах, ограничение активных движений, сколиоз, деформации грудной клетки, разновеликость конечностей) и психологические (тревожность, депрессия) [38].

### Хирургическое лечение

У пациентов с сохраняющимся моторным дефицитом успешным является применение таких же методов лечения, как и при других болезнях с поражением периферических нервов и спинного мозга: транспозиции нервов, сухожильно-мышечной пластики. В качестве донорских используются сохраненные нервы и мышцы, которые восстанавливают функцию неработающих структур [39]. В первые 12 мес после начала болезни рекомендуется выполнять транспозицию нервов, а по истечении 1 года – сухожильно-мышечную пластику [18].

По степени тяжести параличи при ОВМ могут быть сопоставлены с преганглионарным повреждением периферических нервов. С учетом этого пересадка нервов

является единственной альтернативой для восстановления функции конечности у данного контингента больных [16]. Большинство пациентов с ОВМ имеют нарушения на уровне С5–С6, что клинически сопровождается ограничением или отсутствием отведения плеча и сгибания предплечья. При планировании этапности операций приоритеты следует отдавать восстановлению отведения в плечевом суставе, поскольку у детей имеется высокая вероятность спонтанного восстановления сгибания в локтевом суставе [16]. Так, Н.Т. Liao и соавт. (2007) наблюдали восстановление сгибания предплечья у 4 из 5 детей с ОВМ [16]. Транспозиция нервов имеет ряд преимуществ над сухожильно-мышечной пластикой, так как в ходе этой операции сохраняется исходная биомеханика мышц и суставов, данное вмешательство менее травматично, требует меньшей реабилитации и позволяет в качестве донорских использовать нервы разных анатомических областей [39].

В отличие от взрослых, у детей более короткое расстояние для прорастания нерва, высокий потенциал для регенерации, выше пластичность головного мозга, что определяет лучшие результаты лечения. Неудовлетворительные результаты лечения у детей связаны с атрофией мышц-мишеней [16].

Помимо сроков выполнения операции от начала болезни, успех операции во многом зависит от правильного выбора нервов-доноров. Тщательная оценка состояния донорских нервов, а также мышц-мишеней является необходимой частью планирования операции и включает клиническое тестирование мышц, нейрофизиологическое обследование (игольчатая и стимуляционная электромиография, интраоперационный мониторинг). В настоящее время нет общепринятых стандартов для выбора донорских нервов. По мнению К. Doi и соавт. (2019), единственным прогностически значимым фактором является представленность F-волн, что указывает на сохранность мотонейронов передних рогов спинного мозга. Нормальные параметры F-волны при стимуляции *n. ulnaris*, *n. medianus* являются индикатором того, что данные нервы могут быть использованы в качестве донорских [18]. По мнению N. Ochiai и соавт. (2019), в качестве донорского лучше выбирать нерв, который иннервирует узкую область миотома и способен восстановить силу реципиентной мышцы до 5 баллов уже на ранних сроках реиннервации [35].

### Сроки оперативного лечения и сроки реиннервации мышц

Главным фактором, лимитирующим выполнение транспозиции нервов, является ограниченное «временное окно». При повреждении нижнего двигательного мотонейрона концевые пластинки мышцы подвергаются дегенерации и со временем полностью погибают, если реиннервация не происходит в сроки 18–24 мес от начала болезни. После транспозиции не-

рва донорский нерв прорастает через реципиентный (скорость прорастания у детей — 1–2 мм/сут) и достигает мышцы, что приводит к восстановлению ее функции [17].

После операции требуется реабилитация, направленная на преобразование нативного моторного ответа в ответ реципиентной мышцы, активируемой донорским нервом. Без достаточной функции мышцы нерв, уже не связанный с исходной мышцей, погибает, что ведет к дальнейшей атрофии мышцы [40]. После достижения реиннервации мышцы восстановление функции конечности происходит быстрее, чем после пересадки мышц [41].

По мнению О.С. Murphy и соавт. (2021), через 3 мес от начала болезни при плохой динамике восстановления больным показано выполнение транспозиции нервов [42]. Р.А. Pino и соавт. (2019) рекомендуют направление больных на хирургическое лечение в сроки до 6 мес от начала болезни [17].

По данным R.V. Rabinovich и соавт. (2022), оперативное лечение следует проводить пациентам, у которых через 6–9 мес от начала болезни нет клинического улучшения [20].

По той же причине С.О. Neise и соавт. (2021) считают, что хирургическое лечение больных с ОВМ должно проводиться в сроки до 1 года после перенесенной болезни во избежание фиброза мышц [14].

N. Ochiai и соавт. (2019) добились восстановления активного сгибания предплечья у ребенка после транспозиции нервов через 3 года 10 мес после ОВМ, однако последующая операция, выполненная через 6 мес (невротизация *n. suprascapularis*, *n. axillaris*), не привела к полному восстановлению функции плечевого сустава, что, по мнению авторов, свидетельствует о том, что у детей критическим сроком для успешной невротизации является срок 4 года после денервации мышц [35].

S. Leechavengvongs и соавт. (2003) представили данные, согласно которым у взрослых для восстановления силы дельтовидной мышцы до 2 баллов после транспозиции ветвей лучевого нерва к длинной головке трицепса требуется 6–8 мес [43]. При травме плечевого сплетения после пересадки нервов для достижения силы дельтовидной мышцы в 1 балл требуется 4–6 мес. Данные о сроках восстановления функции конечности после подобных хирургических вмешательств у детей в литературе отсутствуют [35].

После операции Oberlin (невротизация *n. musculocutaneus* фасцикулами *n. ulnaris*) восстановление функции сгибания предплечья происходит в сроки от 5 до 9 мес (в среднем через 5 мес), после транспозиции межреберных нервов — от 4 до 8 мес [44]. По данным К. Doi и соавт. (2019), после транспозиции контралатерального С7 реиннервация *m. deltoideus* отмечается в течение 4–7 мес, а *m. infraspinatus* — через 5–8 мес после операции; после транспозиции *n. accessorius* на *n. suprascapularis* реиннервация *m. infraspinatus* отмечается через 3–4 мес,

а после невротизации *n. musculocutaneus* (фасцикулы *n. ulnaris*) восстановление функции бицепса наблюдается через 2,5–4,0 мес [18].

Н.Т. Liao и соавт. (2007) наблюдали восстановление отведения в плечевом суставе в 100 % случаев у детей, оперированных в сроки до 1 года после начала ОВМ, в то время как у взрослых с последствием травмы нервов результаты лечения были значительно хуже и менее предсказуемы [16].

### Варианты транспозиции нервов у детей с острым вялым миелитом

В литературе представлены единичные работы, посвященные транспозиции нервов у больных с последствием ОВМ. Нам удалось найти 8 статей, посвященных хирургическому лечению 57 детей с парезами верхних конечностей после ОВМ, которым была выполнена транспозиция 105 нервов. Восстановление функции плечевого сустава (невротизация *n. axillaris*, *n. suprascapularis*) проводилось у 57 (54,3 %) пациентов, восстановление сгибания предплечья (невротизация *n. musculocutaneus*) – у 37 (35,2 %), восстановление разгибания предплечья (невротизация ветви *n. radialis* к *m. triceps brachii*) – у 9 (8,5 %), улучшение функции сгибателей пальцев кисти (невротизация ветви *n. interosseus anterior*) – у 1 (1 %), восстановление разгибания пальцев кисти (невротизация *n. interosseus posterior*) – у 1 (1 %) [14–21] (табл. 2).

В феврале 2007 г. S. Funahashi и соавт. впервые представили случай хирургического лечения ребенка с ОВМ, вызванным энтеровирусом А-71, который был оперирован в возрасте 1,4 года через 6 мес после начала болезни. Была выполнена невротизация *n. musculocutaneus* двумя *nn. intercostales* и *n. suprascapularis* – *n. accessorius*. Через 3 мес после операции у пациента отмечено сокращение бицепса, а еще спустя 2 мес – отведение и наружная ротация плеча. При обследовании через 2 года после хирургического вмешательства у ребенка наблюдались полное сгибание предплечья, отведение плеча более чем на 100°, хорошая наружная ротация [15].

В августе 2007 г. Н.Т. Liao и соавт. опубликовали серию случаев успешного хирургического лечения 6 детей с ОВМ в возрасте от 1,4 до 5 лет, из которых 5 были прооперированы в сроки до 1 года после перенесенного заболевания, что позволило восстановить отведение плеча до нормы во всех случаях. Один ребенок был прооперирован через 3 года после ОВМ, и восстановления движений в плечевом суставе не было достигнуто [16]. Для восстановления отведения плеча авторы использовали *n. frenicus* и *n. accessorius* (с сохранением ветви, идущей к верхней порции трапециевидной мышцы, что обеспечивало сохранение ротации лопатки вместе с отведением плеча) [16]. По мнению G.A. Merrell и соавт. (2001), более важным для восстановления отведения плеча является восстановление

*n. suprascapularis* по сравнению с *n. axillaris* [45]. Н.Т. Liao et al. (2007) выполняли невротизацию как 1, так и 2 нервов, без подтверждения различий по результатам лечения [16].

Дальнейшие работы по транспозиции нервов у детей стали появляться в литературе после вспышек ОВМ в США.

Е.В. Saltzman и соавт. (2018) представили 2 случая лечения детей старшего возраста (12 и 14 лет) с двусторонним парезом, вызванным энтеровирусом D-68. Авторы выполнили транспозицию *n. thoracodorsalis*, *n. pectoralis medialis* и ветви *n. radialis* на *n. axillaris* (восстановление функции плечевого сустава) и ветви *n. medianus* на ветвь *n. musculocutaneus* к *m. brachialis* (сгибания предплечья), получив при этом хороший функциональный результат [19].

В 2019 г. К. Doi и соавт. опубликовали результаты транспозиции нервов у 7 детей с ОВМ в возрасте от 4 до 10 лет, оперированных в сроки от 6 до 13 мес от начала заболевания. В общей сложности было невротизировано 14 нервов: *n. suprascapularis* (контралатеральный C7 (3)), *n. accessorius* (4)), *n. axillaris* (*nn. intercostales* (1), *n. thoracodorsalis* (1)), *n. musculocutaneus* (фасцикулы *n. ulnaris* (4), *n. ulnaris* (*n. anterior interosseus* (1))). В результате операции у 50 % больных после невротизации *n. suprascapularis* *n. accessorius* достаточное отведение в плечевом суставе не было достигнуто, что связано с возможным поражением донорского нерва. Невротизация *n. axillaris* *n. thoracodorsalis* позволила восстановить полное отведение в плечевом суставе, в то время как транспозиция *nn. intercostales* на *n. axillaris* не увенчалась успехом. У 50 % больных с ОВМ отмечено спонтанное восстановление функции бицепса. В тех случаях, когда спонтанного восстановления сгибания предплечья не отмечалось, была выполнена операция Oberlin, что позволило восстановить активное сгибание в локтевом суставе до 140–150°, силу бицепса до 3 баллов [18].

P.A. Pino и соавт. (2019) проанализировали результаты лечения 32 больных с последствиями ОВМ в сроки от 6 мес и более после операции, у 16 из которых была выполнена транспозиция нервов (45 нервов, в среднем каждому пациенту выполнялась транспозиция 3 нервов). Средний возраст пациентов составил 3 года (от 4 мес до 12 лет). Оперативное лечение выполнялось в сроки от 7 до 22 мес после начала болезни. Авторы использовали 13 нервов для восстановления функции плечевого сустава, 8 – для восстановления сгибания локтевого сустава, 6 – для восстановления разгибания предплечья, 1 – для восстановления разгибания пальцев кисти [17]. Восстановление функции плечевого сустава достигалось путем пересадки донорского нерва на *n. suprascapularis* (восстановление *mm. supraspinatus et infraspinatus*) и на передний дивизион *n. axillaris* (*m. deltoideus*). В результате хирургического лечения наружная ротация в плечевом суставе против силы тяжести была восстановлена в 70 % случаев (при этом у 50 % больных

результат был отличным). Значительно худшими были результаты восстановления активного отведения в плечевом суставе: отличный результат – 20 %, неудовлетворительный – 70 %, в 10 % случаев плечевой сустав был стабилизирован, но активное отведение было недостаточным. Для восстановления сгибания в локтевом суставе донорские нервы перемещались на *n. musculocutaneus* (восстановление *m. biceps brachii*, *m. brachialis*), для разгибания – на *n. radialis* (восстановление *m. triceps brachii*). Отличные результаты были достигнуты в 87 % случаев при реконструкции сгибания предплечья и в 76 % – при восстановлении разгибания. В 1 случае для восстановления активного разгибания пальцев кисти донорский нерв был перемещен на *n. interosseus posterior*, что позволило получить отличный функциональный результат в отдаленные сроки после операции. Плохие результаты восстановления функции плечевого сустава, по мнению авторов, связаны с тем, что мышцы плечевого пояса, как и клетки передних рогов спинного мозга, могут быть одним из возможных мест репликации вируса. Под влиянием вируса в мышцах возникает некроз, в связи с чем мышцы плечевого пояса не могут быть полностью восстановлены, в отличие от мышц плеча [17].

С.О. Neise и соавт. (2021) сообщили о результатах хирургического лечения 4 детей с ОВМ в возрасте от 1 до 3 лет, которым была выполнена транспозиция нервов в сроки от 6 до 9 мес после начала заболевания. У 3 больных (уровень поражения C5–C6) для восстановления функции плечевого сустава была выполнена транспозиция *n. accessorius* на *n. supraspinatus*, для восстановления сгибания предплечья в 1 случае была проведена операция Oberlin и в 2 случаях – операция Somak (невротизация *n. axillaris* ветвью *n. radialis*), что позволило улучшить функцию конечности. В 1 случае у пациента с уровнем поражения C5–Th1 была выполнена транспозиция *n. accessorius* на *n. supraspinatus*, однако результат лечения был неудовлетворительным [14].

R.V. Rabinovich и соавт. (2022) опубликовали отдаленные результаты восстановления сгибания в локтевом суставе путем транспозиции нервов в различных вариантах: фасцикул *n. ulnaris* на *n. musculocutaneus* (7 случаев, из них 4 – на ветвь к бицепсу), фасцикул *n. medianus* на *n. musculocutaneus* (4 случая, из них 1 – на ветвь к *m. brachialis*, в 3 – на ветвь к *m. biceps brachii*), *nn. intercostales* на *n. musculocutaneus* (2 случая). У 12 (80 %) пациентов результаты лечения были отличные, у 2 (13 %) – хорошие, у 1 (7 %) – плохие [20].

P. Texakalidis и соавт. (2022) провели анализ литературы, посвященной хирургическому лечению детей с ОВМ. Для этой цели авторы отобрали 5 статей, включающих результаты лечения 44 пациентов, которым была проведена транспозиция 93 нервов. Транспозиция нервов (38 пациентов, 65 нервов) на *n. axillaris* и *n. suprascapularis* для восстановления отведения и наружной ротации плеча позволила улучшить отведение в 40,7 % случаев, наружную ротацию плеча – в 60 %. В качестве донорских нервов для невротизации *n. suprascapularis* использовали *n. accessorius* (25), *n. intercostales* (12), контралатеральный C7 (3). Для невротизации *n. axillaris* в качестве донорских нервов использовались *n. radialis* (12), *n. intercostales* (12), *n. thoracicus longum* (4), *n. ulnaris* (2), *n. thoracodorsalis* (1). 22 пациентам выполнялись невротизация *n. axillaris* и *n. suprascapularis* (восстановление отведения в плечевом суставе достигнуто в 36,4 % случаев), 3 – *n. axillaris* (восстановление отведения в 100 % наблюдений), 2 – *n. suprascapularis* (без улучшения). У 17 больных выполнялась транспозиция нервов на *n. musculocutaneus*, что позволило восстановить активное сгибание предплечья в 92,3 % наблюдений. При этом в качестве донорских были использованы *n. ulnaris* (11), *n. medialis* (4), *n. intercostalis* (2). Для восстановления разгибания локтевого сустава выполнялась невротизация ветви *n. radialis* к *m. triceps brachii*, что в 75 % случаев привело к положительным результатам. В качестве донорских использовались *n. ulnaris* (2), *n. axillaris* (2), *n. intercostalis* (2), *n. thoracicus longum* (2) [21].

Результаты транспозиции нервов у больных с ОВМ по данным литературы суммированы в табл. 2.

### Заключение

Представленный обзор литературы показал эффективность транспозиции нервов у детей с парезами верхних конечностей вследствие ОВМ. Учитывая тяжелые функциональные нарушения, возникающие у пациентов после перенесенного ОВМ, представляется перспективным раннее оперативное лечение больных с данной патологией. При отсутствии положительной динамики при консервативном лечении с сохранением грубых нарушений функции конечности необходимо направлять больных на хирургическое лечение в сроки от 6 мес до 1 года от начала заболевания. При планировании этапности операций приоритет следует отдавать восстановлению функции плечевого сустава в связи с высокой вероятностью спонтанного восстановления сгибания в локтевом суставе у детей.

**Таблица 2. Результаты транспозиции нервов у больных острым вялым миелитом по данным литературы**  
 Table 2. Outcomes of nerve transposition in patients with acute flaccid myelitis according to the literature

Автор/число наблюдений Author/number of cases	Количество восстановленных нервов Number of repaired nerves	Возраст на момент заболевания Age at operation	Время операции от начала заболевания Time between rashy and operation	Реципиентный нерв Recipient nerve	Донорский нерв Donor nerve	Результат Result	Сроки после операции Follow up
S. Funahashi et al. (2007) 1 больной, 1 нерв 1 patient, 1 nerve	1	8 мес 8 m.o.	14 мес 14 months	<i>n. suprascapularis</i>	<i>n. accessorius</i>	Хорошая наружная ротация, отведение плеча >100° Good shoulder external rotation, abduction >100°	2 года 2 years
		8 мес 8 m.o.	14 мес 14 months	<i>n. musculocutaneus</i>	<i>nn. intercostales (2)</i>	Отличный Excellent	2 года 2 years
H.T. Liao et al., 2007 6 больных, 9 нервов 6 patients, 9 nerves	2	2 года 2 y.o.	5–12 мес 5–12 months	<i>n. axillaris</i>	<i>n. frenicus</i>	Отличный – 100 % Excellent – 100 %	?
		4 мес – 9,5 года 4 m.o. – 9.5 y.o.	10–12 мес 10–12 months	<i>n. suprascapularis</i>	<i>n. accessorius</i> <i>n. frenicus</i>		
E.B. Saltzman et al., 2018 2 больных, 4 нерва 2 patients, 4 nerves	1	4,5 года 4.5 y.o.	3 года 3 years	Задняя ветвь верхнего ствола Posterior division of upper trunk	<i>n. frenicus</i>	Плохой Poor	?
		12 лет 12 y.o.	6 мес 6 months	<i>n. axillaris</i>	<i>n. thoracodorsalis</i> , <i>n. radialis</i> к <i>caput longum</i> <i>m. triceps brachii</i> Long head branch fascicle of the radial nerve	Наружная ротация плеча 135°, отведение –? Shoulder external rotation 135°, abduction –?	35 мес 35 months
14 лет 14 y.o.	9 мес 9 months	Фасцикулы <i>n. radialis</i> Radial nerve fascicle, <i>n. pectoralis medialis</i>	Наружная ротация полная, отведение 45° Shoulder external rotation full, abduction 45°				
	2	12 и 14 лет 12 and 14 y.o.	6 и 9 мес 6 and 9 months	<i>n. musculocutaneus</i>	Фасцикулы <i>n. medianus</i> Median nerve fascicle	Отличный – 2 Excellent – 2	32 и 35 мес 32 and 35 months
		14 лет 14 y.o.	9 мес 9 months	<i>n. interosseus anterior</i>	Ветвь <i>n. brachialis</i> <i>n. brachialis</i> branch	Полное сгибание II–V пальцев, улучшение сгибания I пальца Full II–V fingers flexion, improvement of thumb I flexion	10 мес 10 months

Продолжение табл. 2  
Continuation of table 2

Автор/число наблюдений Author/number of cases	Количество восстановленных нервов Number of repaired nerves	Возраст на момент заболевания Age at operation	Время операции от начала заболевания Time between palsy and operation	Реципиентный нерв Recipient nerve	Донорский нерв Donor nerve	Результат Result	Сроки после операции Follow up	
К. Doi et al., 2019 7 больных, 13 нервов 7 patients, 13 nerves	2	3,5 и 9,5 года 3.5 and 9.5 y.o.	6 мес 6 months	<i>n. axillaris</i>	<i>nn. intercostales</i>	Отведение плеча 50° Shoulder abduction 50°	30–94 мес 30–94 months	
					<i>n. thoracodorsalis</i>	Отведение плеча 160° Shoulder abduction 160°		
	7	3,5–9,5 года 3.5–9.5 y.o.	6–13 мес 6–13 months	<i>n. suprascapularis</i>	Контралатеральный C7 Contralateral C7	Отведение плеча 90°, 50°, 60° Shoulder abduction 90°, 50°, 60° Наружная ротация плеча 60°, 40°, 90° Shoulder external rotation 60°, 40°, 90°		
					<i>n. accessorius</i>	Отведение плеча 30°, 130°, 40°, 180° Shoulder abduction 30°, 130°, 40°, 180° Наружная ротация плеча 90°, 70°, 80°, 90° Shoulder external rotation 90°, 70°, 80°, 90°		
					Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> Ulnar nerve fascicle	Активное сгибание в локтевом суставе 140°, 140°, 150° Active elbow flexion 140°, 140°, 150°		
	3		3,5–9,5 года 3.5–9.5 y.o.	5–10 мес 5–10 months	<i>n. musculocutaneus</i>	<i>n. interosseus anterior</i>	?	
	1	4,5 года 4.5 y.o.	10 мес 10 months	<i>n. ulnaris</i>	<i>nn. intercostales</i> (3)	Хороший – 1, плохой – 4 Good – 1, poor – 4		
11	4 мес – 7 лет 4 m.o. – 7 y.o.	7–22 мес 7–22 months	<i>n. axillaris</i>	Фасцикулы <i>n. radialis</i> Radial nerve fascicle	Отличный – 2, ? – 1, плохой – 1 Excellent – 2, ? – 1, poor – 1	4–34 мес 4–34 months		
				Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> Ulnar nerve fascicle <i>n. thoracicus longus</i>	Плохой – 2 Poor – 2			
13	4 мес – 7 лет 4 m.o. – 7 y.o.	7–22 мес 7–22 months	<i>n. suprascapularis</i>	<i>nn. intercostales</i> (2)	Отличный – 2, хороший – 1 Excellent – 2, good – 1	4–34 мес 4–34 months		
				<i>nn. intercostales</i> (4) <i>n. accessorius</i>	Отличный – 3, хороший – 1 Excellent – 3, good – 1 Плохой – 3, ? – 3 Poor – 3, ? – 3			

Продолжение табл. 2  
 Continuation of table 2

Автор/число наблюдений Author/number of cases	Количество восстановленных нервов Number of repaired nerves	Возраст на момент заболевания Age at operation	Время операции от начала заболевания Time between palsy and operation	Реципиентный нерв Recipient nerve	Донорский нерв Donor nerve	Результат Result	Сроки после операции Follow up
V.R. Patel et al. (2020) 6 больных, 12 нервов 6 patients, 12 nerves	11	4 мес – 12 лет 4 m.o. – 12 y.o.	4–34 мес 4–34 months	<i>n. musculocutaneus</i>	Фасцикулы <i>n. medianus</i> Median nerve fascicle	Отличный – 3, ? – 1 Excellent – 3, ? – 1	4–34 мес 4–34 months
	6	1–6 лет 1–6 y.o.	14 мес 14 months	<i>n. radialis</i> , ветвь к <i>m. triceps</i> Radial nerve, branch to triceps	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> Ulnar nerve fascicle	Отличный – 4, плохой – 1, ? – 2 Excellent – 4, poor – 1, ? – 2	34 мес 34 months
	1	5 лет 5 y.o.	14 мес 14 months	<i>n. interosseus posterior</i>	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> Ulnar nerve fascicle	Отличный – 2, плохой – 1 Excellent – 2, poor – 1	12 мес 12 months
	7	14 мес – 12 лет 14 m.o. – 12 y.o.	6,0–11,6 мес 6,0–11,6 months	<i>n. axillaris</i>	<i>m. intercostales</i> (2)  <i>n. radialis</i> к <i>m. supinator</i> Radial nerve branch to supinator	Отличный – 1, ? – 1 Excellent – 1, ? – 1	5,3–17,5 мес 5,3–17,5 months
	2	14 мес – 12 лет 14 m.o. – 12 y.o.	6,0–9,9 мес 6,0–9,9 months	<i>n. musculocutaneus</i> (ветвь к <i>m. biceps brachii</i> ) <i>n. musculocutaneus</i> , branch to biceps	<i>m. intercostales</i> (1)  <i>n. radialis</i> к <i>caput medialis m. triceps brachii</i> (1) Medial head branch fascicle of the radial nerve (4)	Отличный – 1, плохой – 1, ? – 1 Excellent – 1, poor – 1, ? – 1	?
	?	?	?	?	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> (1) Ulnar nerve fascicle (1)  <i>m. intercostale</i> (1)	Отличный – 1, хороший – 1, ? – 2 Excellent – 1, good – 1, ? – 2	?



Окончание табл. 2  
End of table 2

Автор/число наблюдений Author/number of cases	Количество восстановленных нервов Number of repaired nerves	Возраст на момент заболевания Age at operation	Время операции от начала заболевания Time between palsy and operation	Реципиентный нерв Recipient nerve	Донорский нерв Donor nerve	Результат Result	Сроки после операции Follow up	
	3	14 мес – 12 лет 14 m.o. – 12 y.o.	14 мес 14 months	<i>n. radialis</i> , ветвь к <i>m. triceps</i> Radial nerve, branch to triceps	<i>nn. intercostales</i> (1)	Отличный – 1 Excellent – 1	5,3–17,5 мес 5,3–17,5 months	
				<i>n. radialis</i> , ветвь к <i>caput medialis m. triceps</i> Radial nerve, branch to triceps	Ветвь к <i>m. teres minor</i> (1) Branch to <i>teres minor</i>	Хороший – 1 Good – 1		
				<i>n. suprascapularis</i>	Ветвь <i>n. axillaris posterior</i> (1) Branch to posterior axillary nerves (1)	Отличный – 1 Excellent – 1		
С.О. Heise et al., 2021 4 больных, 6 нервов 4 patients, 6 nerves	4	4 мес – 2 года 4 m.o. – 2 y.o.	6–11 мес 6–11 months	<i>n. suprascapularis</i>	<i>n. accessorius</i>	Улучшение – 3, ? – 1 Improvement – 3, ? – 1	11–36 мес 11–36 months	
				<i>n. axillaris</i>	<i>n. radialis</i> , ветвь к <i>caput longum m. triceps</i> Long head branch fascicle of the radial nerve	Улучшение Improvement		27 мес 27 months
R. V. Rabinovich et al., 2022 15 больных, 15 нервов 15 patients, 15 nerves	6	<1 года – 12 лет <1 y.o. – 12 y.o.	10–22 мес 10–22 months	<i>n. musculocutaneus</i>	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> Ulnar nerve fascicle	Улучшение Improvement	24 мес 24 months	
				<i>n. musculocutaneus</i>	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> (4) Ulnar nerve fascicle (4)	Отличный – 3, хороший – 1 Excellent – 3, good – 1		12–19 мес 12–19 months
				<i>n. musculocutaneus</i> (ветвь к <i>m. biceps brachii</i> ) <i>n. musculocutaneus</i> , branch to biceps	<i>nn. intercostales</i> (2)	Отличный – 1, плохой – 1 Excellent – 1, Poor – 1,		
				<i>n. musculocutaneus</i> (ветвь к <i>m. biceps brachii</i> ) <i>n. musculocutaneus</i> , branch to biceps	Фасцикулы <i>n. ulnaris</i> (2) Ulnar nerve fascicle (2)	Отличный – 1, хороший – 1 Excellent – 1, good – 1		12–26 мес 12–26 months
				<i>n. musculocutaneus</i> (ветвь к <i>m. brachialis</i> ) <i>n. musculocutaneus</i> , branch to brachialis	Фасцикулы <i>n. medianus</i> (4) Median nerve fascicle (4)	Отличный – 4 Excellent – 4		
				<i>n. musculocutaneus</i> (ветвь к <i>m. brachialis</i> ) <i>n. musculocutaneus</i> , branch to brachialis	Фасцикулы <i>n. medianus</i> Median nerve fascicle	Отличный – 3 Excellent – 3		10–40 мес 10–40 months

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Hardy D., Hopkins S. Update on acute flaccid myelitis: Recognition, reporting, aetiology and outcomes. *Arch Dis Child* 2020;105(9):842–47. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316817
- Sousa I.P. Jr., Burlandy F.M., Oliveira S.S. et al. Acute flaccid paralysis laboratorial surveillance in a polio-free country: Brazil, 2005–2014. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(3):717–23. DOI: 10.1080/21645515.2016.1236164.
- Lubelski D., Pennington Z., Tuffaha S. et al. Sciatic-to-femoral nerve end-to-end coaptation for proximal lower extremity function in patients with acute flaccid myelitis: technical note and review of the literature. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2021;21(1):20–6. DOI: 10.1093/ons/opab057
- Messacar K., Schreiner T.L., Van Haren K. et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012–2015. *Ann Neurol* 2016;80(3):326–38. DOI: 10.1002/ana.24730
- Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. Acute Flaccid Myelitis (AFM). Available at: <https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/cases-in-us.html>.
- Messacar K., Asturias E.J., Hixon A.M. et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis—evaluating the evidence for causality. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):e239–e247. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30094-X
- Dyda A., Stelzer-Braid S., Adam D. et al. The association between acute flaccid myelitis (AFM) and enterovirus D68 (EV-D68) – what is the evidence for causation? *Euro Surveill* 2018;23(3):17–00310. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00310.
- Knoester M., Helfferich J., Poelman R. et al. 2016 EV-D68 AFM Working Group. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(1):16–21. DOI: 10.1097/INF.0000000000002188
- Carballo C.M., Erro M.G., Sordelli N. et al. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in children, Argentina, 2016. *Emerg Infect Dis* 2019;25(3):573–6. DOI: 10.3201/eid2503.170897
- Murphy O.C., Messacar K., Benson L. et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet* 2021;23;397(10271):334–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9
- Al Awaidy S.T., Khamis F. Wild poliovirus type 1 in Oman: A re-emerging threat that requires urgent, targeted and strategic preparedness. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2020;20(1):e1–e4. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.01.001
- Fomban Leke R.G., King A., Pallansch M.A. et al. Certifying the interruption of wild poliovirus transmission in the WHO African region on the turbulent journey to a polio-free world. *Lancet Global Health* 2020;8(10):e1345–e1351. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30382-x
- Africa Regional Commission for the Certification of Poliomyelitis Eradication. Certifying the interruption of wild poliovirus transmission in the WHO African region on the turbulent journey to a polio-free world. *Lancet* 2020;8(10):e1345–e1351. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30382-X
- Heise C.O., de Oliveira A.J., Bhering T. et al. Nerve transfers for acute flaccid myelitis: A case series. *Childs Nerv Syst* 2021;37(1):211–5. DOI: 10.1007/s00381-020-04773-6
- Funahashi S., Nagano A., Sano M. et al. Restoration of shoulder function and elbow flexion by nerve transfer for poliomyelitis-like paralysis caused by enterovirus 71 infection. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(2):246–8. DOI: 10.1302/0301-620X.89B2.18348
- Liao H.T., Chuang D.C., Ulusal A.E., Schrag C. Surgical strategies for brachial plexus polio-like paralysis. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(2):482–93. DOI: 10.1097/01.prs.0000267420.76840.5f
- Pino P.A., Intravia J., Kozin S.H., Zlotolow D.A. Early results of nerve transfers for restoring function in severe cases of acute flaccid myelitis. *Ann Neurol* 2019;86(4):607–15. DOI: 10.1002/ana.25558.
- Doi K., Sem S.H., Hattori Y. et al. Surgical reconstruction for upper-extremity paralysis following acute flaccid myelitis. *JB JS Open Access* 2019;4(4):e0030. DOI: 10.2106/JBJS.OA.19.00030
- Saltzman E.B., Rancy S.K., Sneag D.B. et al. Nerve transfers for enterovirus d68-associated acute flaccid myelitis: A case series. *Pediatr Neurol* 2018;88:25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.018
- Rabinovich R.V., Pino P.A., Aversano M. et al. nerve transfers for restoration of elbow flexion in patients with acute flaccid myelitis. *J Hand Surg Am.* 2022;47(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.jhssa.2021.02.029
- Texakalidis P., Xenos D., Murthy N.K. et al. Upper extremity nerve transfers for acute flaccid myelitis: A systematic literature review. *Childs Nerv Syst* 2022;38(3):521–6. DOI: 10.1007/s00381-021-05419-x
- Sun S., Bian L., Gao F. et al. A neonatal mouse model of enterovirus D68 infection induces both interstitial pneumonia and acute flaccid myelitis. *Antiviral Res* 2019;161:108–15. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.11.013
- Hixon A.M., Yu G., Leser J.S. et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog* 2017;13(2):e1006199. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006199
- Messacar K., Sillau S., Hopkins S.E. et al. Safety, tolerability, and efficacy of fluoxetine as an antiviral for acute flaccid myelitis. *Neurology* 2019;92(18):e2118–e2126. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006670
- Elrick M.J., Gordon-Lipkin E., Crawford T.O. et al. Clinical subpopulations in a sample of North American children diagnosed with acute flaccid myelitis, 2012–2016. *JAMA Pediatr* 2019;173:134. DOI:10.1001/jamapediatrics.2018.4890
- Kane M.S., Sonne C., Zhu S. et al. Incidence, risk factors and outcomes among children with acute flaccid myelitis: A population-based cohort study in a California health network between 2011 and 2016. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(7):667–72. DOI: 10.1097/INF.0000000000002276
- Dinov D., Donowitz J.R. Acute flaccid myelitis a review of the literature. *Front Neurol* 2022;13:1034607. DOI: 10.3389/fneur.2022.1034607
- Helfferich J., Knoester M., Van Leer-Buter C.C. et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: Lessons from the past and present. *Eur J Pediatr* 2019;78:1305–15. DOI: 10.1007/s00431-019-03435-3
- Gordon-Lipkin E., Muñoz L.S., Klein J.L. et al. Comparative quantitative clinical, neuroimaging, and functional profiles in child-ren with acute flaccid myelitis at acute and convalescent stages of disease. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:366–75. DOI: 10.1111/dmcn.14030
- Chong P.F., Kira R., Mori H. et al. Acute flaccid myelitis collaborative study investigators. clinical features of acute flaccid myelitis temporally associated with an enterovirus d68 outbreak: Results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August–December 2015. *Clin Infect Dis* 2018;66(5):653–64. DOI: 10.1093/cid/cix860
- Hopkins S.E. Acute flaccid myelitis: Etiologic challenges, diagnostic and management considerations. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19(12):48. DOI: 10.1007/s11940-017-0480-3
- Yea C., Bitnun A., Robinson J. et al. Longitudinal outcomes in the 2014 acute flaccid paralysis cluster in Canada. *J Child Neurol* 2017;32(3):301–7. DOI: 10.1177/0883073816680770
- McLaren N., Lopez A., Kidd S. et al. Characteristics of patients with acute flaccid myelitis, United States, 2015–2018. *Emerg Infect Dis* 2020;26(2):212–9. DOI: 10.3201/eid2602.191453
- Liao H.T., Chuang D.C., Ulusal A.E., Schrag C. Surgical strategies for brachial plexus polio-like paralysis. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(2):482–93. DOI: 10.1097/01.prs.0000267420.76840.5f
- Ochiai N., Matsumoto Y., Hara Y. et al. For how long do denervated muscles in children retain the ability to regenerate? Restoration of elbow flexion and shoulder function by partial nerve transfer in a child with long-standing poliomyelitis-like paralysis. *J Orthop Sci* 2019;24(2):195–9. DOI: 10.1016/j.jos.2018.10.014
- Messacar K., Spence-Davison E., Osborne C. et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak

- in children in Colorado, USA, in 2018: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(2):230–9. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30632-2
37. Kirolos A., Mark K., Shetty J. et al. NHS Lothian EV-D68 Associated AFM Study Group. Outcome of paediatric acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68: A case series. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(3):376–80. DOI: 10.1111/dmcn.14096
38. Bove R., Rowles W., Carleton M. et al. Unmet needs in the evaluation, treatment, and recovery for 167 children affected by acute flaccid myelitis reported by parents through social media. *Pediatr Neurol* 2020;102:20–7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.08.009
39. Emamhadi M., Andalib S. Double nerve transfer for restoration of hand grasp and release in C7 tetraplegia following complete cervical spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160(11):2219–24. DOI: 10.1007/s00701-018-3671-0
40. Werner J.M., Berggren J., Kim G. et al. Recommendations for therapy following nerve transfer for children with acute flaccid myelitis. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2021;41(2):209–26. DOI:10.1080/01942638.2020.1822981.
41. Malessy M.J., Bakker D., Dekker A.J. et al. Functional magnetic resonance imaging and control over the biceps muscle after intercostal-musculocutaneous nerve transfer. *J Neurosurg* 2003;98(2):261–8. DOI: 10.3171/jns.2003.98.2.0261
42. Murphy O.C., Messacar K., Benson L. et al. AFM working group. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet* 2021;23;397(10271):334–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9
43. Leechavengvongs S., Witoonchart K., Uerpairojkit C., Thuvasethakul P. Nerve transfer to deltoid muscle using the nerve to the long head of the triceps, part II: A report of 7 cases. *J Hand Surg Am* 2003;28(4):633–8. DOI: 10.1016/s0363-5023(03)00199-0
44. Teboul F., Kakkar R., Ameer N. et al. Transfer of fascicles from the ulnar nerve to the nerve to the biceps in the treatment of upper brachial plexus palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(7):1485–90. DOI: 10.2106/00004623-200407000-00018
45. Merrell G.A., Barrie K.A., Katz D.L., Wolfe S.W. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. *J Hand Surg Am* 2001;26(2):303–14. DOI: 10.1053/jhsu.2001.21518

#### Вклад авторов

О.Е. Агранович: разработка методологии, изучение источников литературы, написание статьи;

И.А. Комолкин: изучение источников литературы, написание статьи.

#### Authors' contributions

O.E. Agranovich: development of methodology, study of the literature sources, writing the article;

I.A. Komolkin study of the literature sources, writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

И.А. Комолкин / I.A. Komolkin: <https://orcid.org/0000-0002-0021-9008>

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

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

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

**Funding.** The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-76-85>

# Количественные МРТ-методики оценки периферических нервов

С.Н. Морозова<sup>1</sup>, Д.А. Гришина<sup>1</sup>, В.А. Орлов<sup>2</sup>, С.И. Карташов<sup>2</sup>, В.В. Синькова<sup>1</sup>, Д.С. Царегородцев<sup>1</sup>, М.В. Кротенкова<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; Россия, 123182 Москва, площадь Академика Курчатова, 1

**Контакты:** Софья Николаевна Морозова [kulikovasn@gmail.com](mailto:kulikovasn@gmail.com), [morozova@neurology.ru](mailto:morozova@neurology.ru)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) все более активно используется для визуализации периферических нервов. Это связано с ростом и совершенствованием технических возможностей и, как следствие, с началом применения в научных исследованиях ряда методик МРТ, позволяющих проводить количественную оценку периферических нервов. К ним относится в первую очередь диффузионно-тензорная МРТ, посредством оценки диффузии воды в тканях позволяющая исследовать структуру периферических нервов. Кроме того, T2-релаксометрия и исследование с использованием переноса намагниченности позволяют оценить сохранность макромолекулярной структуры нервных элементов. Интересным представляется также исследование фракции жира как в нервной, так и в мышечной ткани. Краткое описание упомянутых методик, а также некоторые результаты и перспективы их использования для исследования периферических нервов представлены в настоящей статье, дополненной иллюстрациями собственных наблюдений и опыта применения описанных методик МРТ.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, количественная оценка, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, T2-релаксометрия, индекс переноса намагниченности, фракция жира, химический сдвиг

**Для цитирования:** Морозова С.Н., Гришина Д.А., Орлов В.А. и др. Количественные МРТ-методики оценки периферических нервов. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-76-85>

## Quantitative MRI assessment of peripheral nerves

S.N. Morozova<sup>1</sup>, D.A. Grishina<sup>1</sup>, V.A. Orlov<sup>2</sup>, S.I. Kartashov<sup>2</sup>, V.V. Sinkova<sup>1</sup>, D.S. Tsaregorodtsev<sup>1</sup>, M.V. Krotenkova<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>2</sup>National Research Center “Kurchatov Institute”; 1 Ploshchad Akademika Kurchatova, Moscow 123182, Russia

**Contacts:** Sofya Nikolaevna Morozova [kulikovasn@gmail.com](mailto:kulikovasn@gmail.com), [morozova@neurology.ru](mailto:morozova@neurology.ru)

Over the past decade magnetic resonance imaging is being increasingly used in revealing pathological changes in peripheral nervous system due to a number of technical innovations and growth of diagnostical strength, and, therefore, due to initiation of research of several magnetic resonance imaging methods which allow to perform quantitative assessment of peripheral nerves. Among them, diffusion tensor magnetic resonance imaging which gives an opportunity to investigate microstructural changes in nerves tissue by water diffusion evaluation should be mentioned first. T2-relaxometry and magnetization transfer ratio studies allow assessing macromolecular integrity of peripheral nerves elements. Chemical shift-based fat fraction evaluation in peripheral nerves and corresponding muscles is also of great scientific interest both for diagnostic and therapy effect monitoring purposes. Manuscript presents brief description of above-mentioned methods, as well as recent results and perspectives of their application for peripheral nerves evaluation, supplemented with own illustrations of experimental observations.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, quantitative evaluation, diffusion tensor imaging, T2 relaxometry, magnetization transfer ratio, fat fraction, chemical shift

**For citation:** Morozova S.N., Grishina D.A., Orlov V.A. et al. Quantitative MRI assessment of peripheral nerves. Nervno-myshечnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(1):76–85. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-76-85>

## Введение

Заболевания, поражающие периферические нервы, в структуре патологий нервной системы составляют, по некоторым данным, более 50 %, обгоняя даже цереброваскулярные заболевания [1, 2]. К причинам возникновения периферических нейропатий могут быть отнесены инфекционные, воспалительные, метаболические, аутоиммунные, токсические, неопластические, наследственные, дефицитные, компрессионные и травматические [3, 4].

Знание особенностей анатомии периферических нервов необходимо для понимания основ патологических процессов, а также изменений получаемых биомаркеров. Периферические нервы представляют собой хорошо организованные тубулярные структуры, идущие от головного или спинного мозга к тканям головы, туловища и конечностей. Пучки миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон окружены наружным слоем соединительной ткани (эпиневрием), пространство между пучками нервных волокон заполнено рыхлой соединительной и жировой тканью, а также многочисленными сосудами [3, 5, 6].

При полинейропатиях существует несколько основных типов повреждения нервных волокон: аксонопатия, миелинопатия и нодо/паранодопатия. Также среди поражений периферических нервов можно выделить их отек вследствие компрессии, отложение патологических субстратов в оболочках нервов, воспаление и неопластические процессы. Уточнение характера первичного поражения является важным для диагностики и лечения нейропатий [7]. Кроме того, количественная оценка патологических изменений аксонов и их оболочек может быть информативна для оценки прогрессирования патологического процесса в клинических исследованиях, что не представляется возможным с использованием морфологических методов, которые требуют повторной прижизненной биопсии нерва.

«Золотым стандартом» диагностики периферических нейропатий признана стимуляционная и игольчатая электронейромиография, позволяющая определить локализацию и тип поражения нервов [8–10]. Однако электронейромиография является оператор-зависимым методом, а также имеет ряд ограничений в виде труднодоступности некоторых нервов и мышц для оценки, запаздывания появления денервационных изменений мышц при острых процессах на 2–3 нед от момента развития симптоматики [8].

Дополняющим методом диагностики является ультразвуковое исследование, позволяющее оценивать периферические нервные структуры в реальном времени с высоким разрешением, с возможностью измерения площади поперечного сечения, на большом протяжении и в сравнении с контралатеральной стороной [11, 12]. Тем не менее данный метод также оператор-зависимый [13]. Разрешающая способность

ультразвукового исследования пропорциональна частоте волны, однако с ростом частоты усиливается затухание волн в биологических тканях, поэтому глубоко расположенные периферические нервы, близко прилежащие к костным структурам и внутренним органам, не видны или недоступны для ультразвукового исследования [14]. Кроме того, данная методика не позволяет установить тип поражения нервных волокон.

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) недостаточно активно используется для диагностики периферических нейропатий. Это связано в первую очередь с высокими техническими требованиями, предъявляемыми к исследованию периферических нервов [15]. Кроме того, интерпретацию полученных данных затрудняет отсутствие подробного описания нормы и различных паттернов поражения при визуализации периферической нервной системы. Преимуществами методики являются неинвазивность, малая зависимость от проводящего исследование оператора, возможность определения точной локализации патологических изменений и их соотношения с соседними анатомическими структурами, комплексная оценка всех анатомических структур, вошедших в область исследования, возможность пересмотра изображений и исследования в динамике. Поэтому с учетом технических инноваций последних лет МРТ не только начала применяться для диагностики объемных новообразований и посттравматических изменений, но и вошла в качестве поддерживающих критериев в диагностические критерии таких патологий, как мультифокальная моторная полинейропатия и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) [16, 17].

Кроме того, уже сейчас очевидно, что наряду с качественной оценкой МРТ можно использовать для неинвазивного получения ряда количественных показателей [3]. В связи с этим актуальным для диагностики и мониторинга течения полинейропатий, а также дифференциальной диагностики объемных новообразований является применение дополнительных инновационных диагностических методик, ранее хорошо зарекомендовавших себя для исследования других органов и систем. Данные их в настоящее время активно изучаются и рассматриваются как потенциальные маркеры тех или иных изменений при периферических нейропатиях. Наиболее перспективные методики и некоторые результаты их применения представлены ниже.

## Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

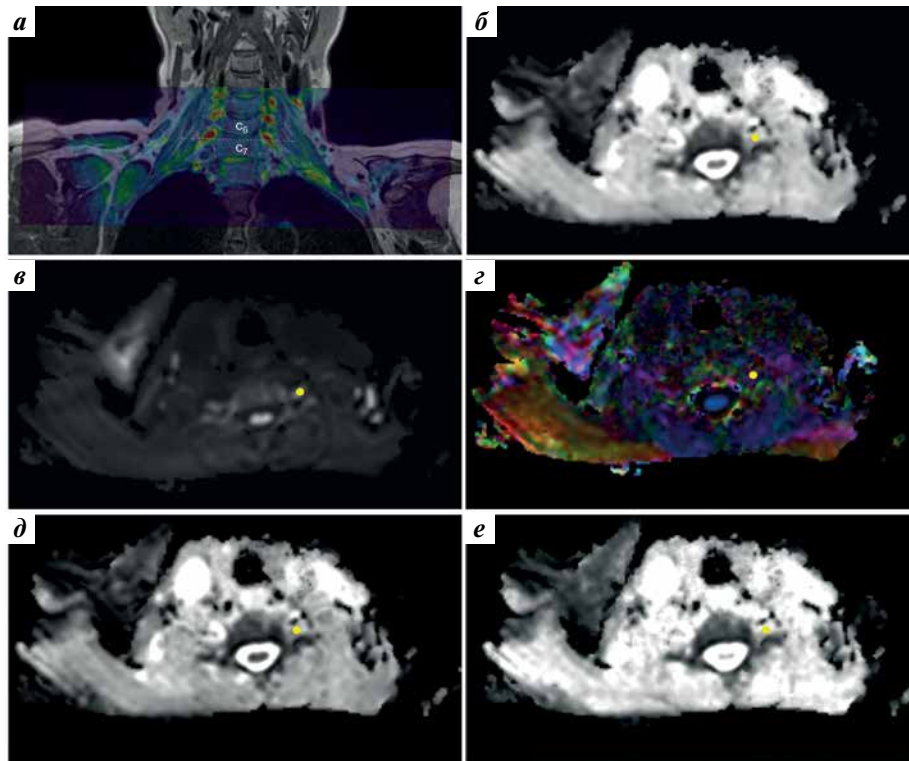
Диффузионно-тензорная (ДТ) МРТ основана на измерении величины и направления диффузии молекул воды в тканях тела человека. Было показано, что движение молекул воды вдоль нервных (как, впрочем, и других) волокон происходит гораздо активнее, чем в перпендикулярных их ходу направлениях [18]. Измеряя

диффузию воды как минимум в 6 направлениях, можно получить математическое описание величины и направления диффузии молекул воды в трехмерном пространстве (тензор) и данные о степени анизотропии и направлении максимальной диффузии в каждом вокселе с графическим представлением в виде эллипсоида [19]. Собственные значения тензора представляют собой коэффициенты диффузии вдоль 3 основных ортогональных осей эллипсоида диффузии. С использованием значений тензора можно вычислить несколько скалярных величин: фракционную анизотропию (ФА), которая отражает направленность диффузии в вокселе; среднюю диффузионную способность, показывающую среднюю величину диффузии в вокселе, а также наиболее важные для микроструктурной характеристики тканей аксиальный и радиальный коэффициенты диффузии, характеризующие диффузионную способность вдоль основного (максимального) направления диффузии и перпендикулярно ему соответственно [18].

По сравнению с головным мозгом периферические нервы характеризуются более простой анатомией и функцией, а особенности их строения в виде длинных тубулярных структур обеспечивают движение молекул воды преимущественно в одном направлении, что делает ДТ МРТ одним из предпочтительных методов визуализации нервных пучков [3]. Значения ФА периферических нервов очень высоки в связи с ограниченной эпиневрием, периневрием, эндоневрием и миелиновой оболочкой диффузией воды вдоль аксонов. В связи с преимущественно однонаправленной анатомией нервных волокон для их количественной оценки требуется исследование диффузии в меньшем количестве направлений по сравнению с головным мозгом (6–32) и с более низким b-фактором 600–800 с/мм<sup>2</sup> [20]. Использование числовых индексов, получаемых при ДТ МРТ, может помочь уточнить причину изменения сигнала при демиелинизации или аксональной потере. Было показано, что значения ФА немиелинизированных и миелинизированных нервных волокон близки по величине [21]; вероятно, выраженная анизотропия нервных волокон связана больше с выраженной плотностью аксонов и их собственных мембран, нежели с присутствием миелиновой оболочки, и приводит к движению молекул главным образом вдоль длинной оси нерва. Кроме того, значения ФА периферических нервов уменьшаются с возрастом, а также наблюдается их обратная зависимость от роста, массы тела и индекса массы тела [22], в связи с чем данные показатели обязательно должны учитываться при исследовании периферической нервной системы. Аксиальная диффузионная способность считается маркером аксональной целостности, а радиальная диффузионная способность совместно с ФА является маркером целостности миелиновой оболочки (рис. 1).

К недостаткам ДТ МРТ относятся низкое соотношение сигнал–шум и низкое пространственное разрешение изображений. Качество изображений также может быть снижено за счет артефактов от движения и артефактов-призраков, поэтому для получения качественных данных необходимо использование жесткого интервала эхо, частотно-селективного жироподавления и высококачественного шиммирования [23]. При корректном выполнении вышеперечисленных условий ДТ МРТ будет количественной методикой, обеспечивающей получение надежных и воспроизводимых данных для пороговой оценки нормы и патологии, а также динамических наблюдений с целью контроля эффективности радикального и консервативного лечения.

Так, исследования ФА и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) до и после операции при туннельном синдроме срединного нерва показали прогрессирующее увеличение ФА и снижение ИКД в сроки от 6 нед до 6 мес после операции [24]. Использование ДТ МРТ при исследовании поясничного сплетения показало значительное снижение ФА и повышение ИКД в передних ветвях спинномозговых нервов пациентов с дискогенной компрессией соответствующих корешков по сравнению с противоположной стороной [25]. Опубликованы данные и об особой роли ДТ МРТ в диагностике ХВДП. Наблюдавшееся снижение ФА в нервах при данной патологии было вызвано главным образом увеличением радиального коэффициента диффузии (оба этих показателя являются маркерами целостности миелинового волокна). При этом аксиальный коэффициент диффузии, считающийся маркером аксональной целостности, не различался у пациентов с ХВДП и здоровых испытуемых [26]. Болезнь Шарко–Мари–Тута 1А типа проявлялась снижением ФА и повышением ИКД в нервах по сравнению со здоровыми испытуемыми, данные индексы также коррелировали с оценкой по шкале нейропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) и показателями скорости проведения [27]. При диабете с помощью ДТ МРТ было выявлено снижение ФА даже в нервах с кажущейся нормальной структурой [12]. При этом значения ФА коррелировали с электрофизиологическими параметрами (скоростью проведения, амплитудой моторных и сенсорных волн) большеберцового и малоберцового нервов как у симптомных пациентов, так и на доклинической стадии [28]. Изучалась также роль ДТ МРТ для дифференциальной диагностики объемных новообразований с помощью оценки прилежащих к новообразованию волокон [23]. Так, в случае нейрофибромы наблюдалось фузиформное вовлечение нерва с диффузной потерей волокон, шваннома же, напротив, вызывала эксцентричное смещение нервных пучков. В целом более злокачественные новообразования были представлены большей популяцией



**Рис. 1.** Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография плечевых сплетений пациентки с мультифокальной моторной нейропатией, собственные данные: а – карта тензора, наложенная на трехмерные анатомические данные, пунктирной линией указан уровень представленных аксиальных срезов; б – карта измеряемого коэффициента диффузии (средней диффузионной способности) (ADC); в – карта следа диффузии (сумма аксиальной и радиальных компонент тензора); г – цветная карта фракционной анизотропии (FA); д – радиальная диффузионная способность (среднее радиальных коэффициентов диффузии, RD); е – аксиальная диффузионная способность (аксиальный коэффициент диффузии, AD). Желтым цветом указан аксиальный срез передней ветви левого спинномозгового нерва C7, в этой зоне интереса были получены следующие значения (приведены в формате среднее  $\pm$  стандартное отклонение): ADC =  $1,24 \pm 0,236 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; FA =  $316 \pm 49$ ; RD =  $1,009 \pm 0,194 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; AD =  $1,697 \pm 0,330 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (для сравнения – показатели диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии здорового добровольца в той же зоне интереса: ADC =  $1,3 \pm 0,177 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; FA =  $493 \pm 37$ ; RD =  $0,897 \pm 0,186 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; AD =  $2,111 \pm 0,290 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ )

**Fig. 1.** Diffusion tensor imaging of brachial plexus in patient with multifocal motor neuropathy, own data: а – tensor map fused with anatomical data, dotted line shows axial images level; б – apparent diffusion coefficient (ADC) map (average diffusivity); в – diffusion trace map (the sum of the axial and radial components of the tensor); г – color fractional anisotropy (FA) map; д – radial diffusivity (RD) map; е – axial diffusivity (AD) map. Yellow color indicates axial image of C7 root, the following values have been obtained (mean  $\pm$  SD): ADC =  $1.24 \pm 0.236 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; FA =  $316 \pm 49$ ; RD =  $1.009 \pm 0.194 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; AD =  $1.697 \pm 0.330 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (in comparison with healthy control brachial plexus diffusion tensor imaging values: ADC =  $1.3 \pm 0.177 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; FA =  $493 \pm 37$ ; RD =  $0.897 \pm 0.186 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; AD =  $2.111 \pm 0.290 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

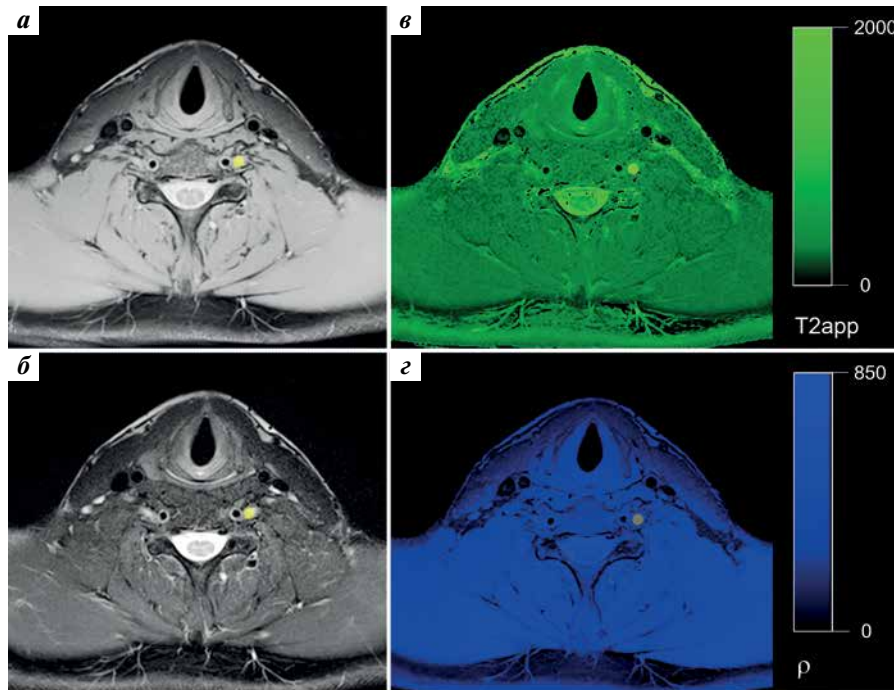
клеток с большей дезорганизацией структуры волокна, что сопровождалось значительным снижением ФА, а также ИКД. Доброкачественные новообразования – невромы, в том числе посттравматические, шванномы, нейрофибромы – сопровождалась довольно высокими значениями ИКД – более  $1,1 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  [29].

### T2-релаксометрия

С использованием стандартных методик визуализации также возможно получить количественные характеристики тканей. Так, по T2-спин-эхо-последовательностям с 2 и более временами эха можно количественно оценить T2-сигнал и рассчитать характеристики релаксации тканей (рис. 2): измеряемое время T2-релаксации (T2<sub>app</sub>) и протонную плотность (ρ) [30]. Данная методика получила название T2-релаксометрии [31] и уже много

лет применяется для исследования различных болезней головного мозга [32]. В 2015 г. она была успешно применена для диагностики патологии периферической нервной системы у пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом и в настоящее время является одной из самых перспективных в плане поиска дифференциально-диагностических маркеров полинейропатий [30]. Увеличение обоих параметров (T2<sub>app</sub>, ρ) или преобладание увеличения одного над уменьшением другого приводит к повышению сигнала на T2-взвешенных изображениях. Вклад этих параметров в изменение общего сигнала и позволяет оценить T2-релаксометрия.

Повышение T2<sub>app</sub> связано главным образом с увеличением количества свободных протонов, т.е., более вероятно, с эндоневральным отеком [33], в то время как ρ, предположительно, коррелирует с микроструктурными



**Рис. 2.** Визуализация нервов плечевого сплетения с использованием T2-релаксометрии у здорового добровольца, собственные наблюдения: а – с временем эха TE1; б – с временем эха TE2; в – карта измеряемого времени T2-релаксации тканей (T2app); г – карта протонной плотности тканей ( $\rho$ ). Желтым цветом указан аксиальный срез передней ветви спинномозгового нерва, входящей в состав плечевого сплетения

**Fig. 2.** Brachial plexus imaging using T2-relaxometry in healthy volunteer, own data: а – TE1 series; б – TE2 series; в – apparent transvers relaxation time (T2app) mapping; г – proton density mapping ( $\rho$ ). Yellow color indicates axial image of the root

изменениями экстрацеллюлярного нейрального матрикса, связанными с увеличением протоптевания плазмы и присутствием факторов воспаления [34]. Так, в головном мозге пациентов с рассеянным склерозом увеличение  $\rho$  коррелирует с зонами центральной демиелинизации и разрушением богатой липидами миелиновой оболочки. Таким образом, предполагается, что оценка этих параметров в периферических нервах при диффузных нейропатиях позволит дифференцировать демиелинизирующее и аксональное повреждение.

При наследственном транстиретиновом амилоидозе при исследовании нервов нижних конечностей у асимптомных носителей гена было показано увеличение  $\rho$ , в то время как у симптомных пациентов наблюдалось повышение как  $\rho$ , так и T2app [30, 35]. Таким образом,  $\rho$  была предложена в качестве нового биомаркера пресимптомной стадии болезни, который может способствовать более ранней диагностике и инициации лечения у данных пациентов [4]. При исследовании пациентов с диабетической полинейропатией было обнаружено явное преобладание повреждений нервов на проксимальном уровне, в частности в седалищном нерве на уровне бедра [36]. Распределение патологических изменений нервов при диабетической полинейропатии носит мультифокальный характер, в отличие от диффузного поражения при амилоидозе. По показателям T2-релаксометрии (T2app,  $\rho$ ) пациен-

ты с диабетической полинейропатией отличались от пациентов с симптомным амилоидозом, так как у них наблюдалось только увеличение  $\rho$  пораженных нервов, в то время как симптомный амилоидоз проявлялся повышением обоих показателей [30]. Кроме того,  $\rho$  коррелировала с выраженностью клинических проявлений при диабетической полинейропатии и являлась предиктором менее благоприятного клинического течения заболевания [37]. При системном AL-амилоидозе патологические изменения нервов также были расположены преимущественно проксимально в седалищном нерве. При этом  $\rho$ , как и при диабетической полинейропатии, оказалась маркером тяжести патологии, в то время как T2app изменялось только в наиболее клинически тяжелых случаях. Это подтверждает, что повышение сигнала на T2-взвешенных изображениях при различных формах амилоидоза связано с микроструктурными изменениями во внеклеточном матриксе нерва, вызванными отложением амилоида, а не отеком. Повышение сигнала в режиме T2 при ХВДП также было связано в большей степени с увеличением  $\rho$ , а не T2app, что свидетельствует об увеличении пула макромолекул в результате демиелинизации [4]. У пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута 1А типа  $\rho$  нервов также увеличивалась, но не коррелировала с тяжестью клинической симптоматики, T2app же значимо не отличалось от такового у здоровых испытуемых [27]. При 5q спи-



нальной мышечной атрофии сигнал в режиме T2 был повышен только от спинальных нервов, тогда как в большеберцовом и малоберцовом нервах было обнаружено повышение T2arr и снижение ρ, что, вероятно, совместно с уменьшением площади поперечного сечения отражает постепенную гибель аксонов у этих пациентов [38].

### Визуализация с переносом намагниченности

В биологических тканях содержится 2 основных пула протонов воды: связанные с макромолекулами и свободные. Время релаксации связанных протонов гораздо короче, чем свободных, в связи с их ограниченной подвижностью. Кроме того, они сопровождаются широким спектром смещений резонансной частоты относительно ларморовской частоты свободных протонов. С использованием подготовительного нерезонансного радиочастотного импульса можно избирательно подавить связанную воду. В результате такой пресатурации подавляется и вектор намагниченности протонов свободной воды из-за обмена молекулами между 2 пулами, этот феномен называется переносом намагниченности [39]. В биологических тканях данный эффект оценивают с помощью индекса переноса намагниченности (magnetization transfer ratio, MTR) (рис. 3), который характеризует сохранность пула макромолекул и рассчитывается по формуле:  $MTR = (M_0 - M_T)/M_0$ , где  $M_T$  – интенсивность сигнала после переноса. При повреждении пула макромолекул (например, при демиелинизации, аксональной гибели) сигнал после переноса подавляется меньше, а MTR уменьшается [40]. В изменение данного

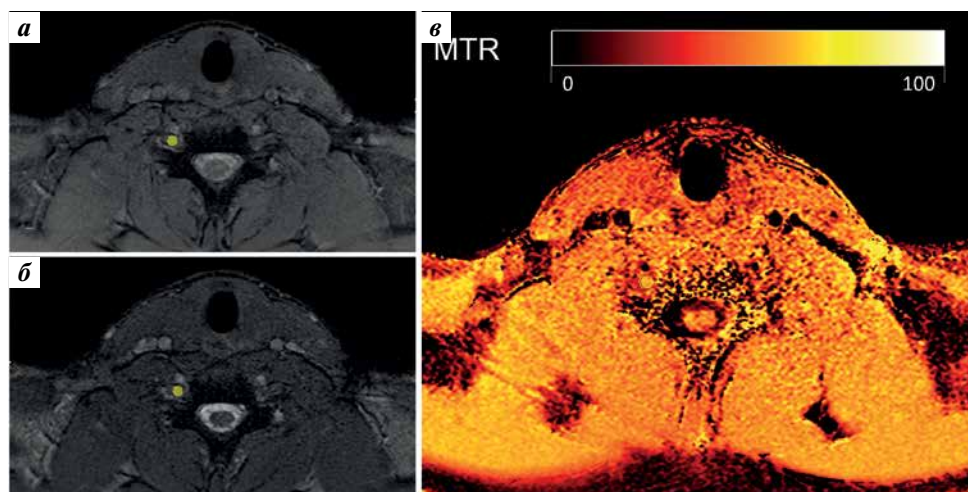
показателя вносит вклад нарушение как целостности миелина, так и коллагена и аксональных белков [41].

Визуализация с переносом намагниченности также применялась у симптомных и асимптомных пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом. Результаты показали, что снижение MTR коррелировало с тяжестью клинических симптомов и наблюдалось и на асимптомной стадии болезни, подтверждая наличие критического повреждения периферических нервов еще до появления клинической симптоматики. Кроме того, у симптомных пациентов были обнаружены корреляции между M- и S-волной на уровне голени, что позволило сделать предположение о том, что данный показатель отражает степень аксональной дегенерации [42].

При исследовании пациентов со спинальной мышечной атрофией MTR в седалищном нерве коррелировал с баллом оценки клинической симптоматики и характеристиками M-волны [43]. Кроме того, MTR был предложен в качестве визуализационного биомаркера для оценки ранних стадий регенерации мотонейронов при проведении современной фармакотерапии.

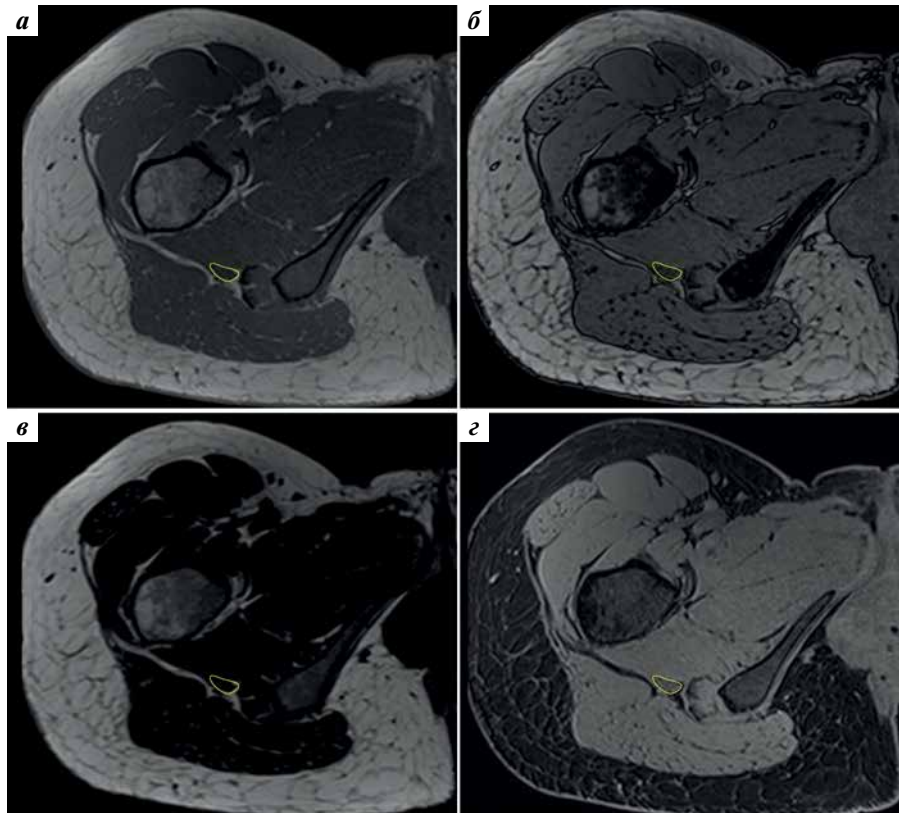
У объединенной группы пациентов с болезнью Шарко–Мари–Тута 1А и 2А типов, а также наследственной невропатией со склонностью к параличам от сдавления MTR значительно снижался и коррелировал с баллом тяжести клинической симптоматики [40].

Оценка переноса намагниченности может быть особенно важной для мониторингования течения болезни и ответа на терапию на более поздних стадиях болезни, когда оценка потенциалов действия нервов уже невозможна.



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная визуализация плечевого сплетения с картированием распределения индекса переноса намагниченности (MTR) у здорового добровольца, собственные данные: а – результат сканирования без приложения дополнительного импульса; б – результат сканирования с приложением дополнительного импульса; в – карта MTR. Желтым цветом указан аксиальный срез передней ветви спинномозгового нерва, входящей в состав плечевого сплетения, в этой области интереса MTR = 39,48 ± 9,44 (в формате среднее значение ± стандартное отклонение)

**Fig. 3.** Magnetization transfer imaging of brachial plexus in healthy volunteer, own data: а – without off-resonance impulse; б – with off-resonance impulse; в – magnetization transfer ratio (MTR) mapping. Yellow color indicates axial image of the root, inside this region of interest MTR = 39.48 ± 9.44 (mean ± SD)



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная визуализация с использованием методики Dixon у здорового добровольца, собственные данные: а – изображение, когда спины жира и воды в фазе (DixonIn); б – изображение, когда спины жира и воды в противофазе (DixonOpp); в – изображение с полным подавлением сигнала от воды (DixonF); г – изображение с полным подавлением сигнала от жира (DixonW). Желтым цветом указан аксиальный срез правого седалищного нерва

**Fig. 4.** Magnetic resonance visualization of right sciatic nerve in healthy volunteer, gradient echo T1 imaging with Dixon fat suppression, own data: а – Dixon in-phase series, б – Dixon opposite-phase series; в – Dixon fat only series; г – Dixon water only series. Yellow color indicates axial image of right sciatic nerve

Индекс переноса намагниченности и T2-релаксометрия отражают изменения разных протонных пулов, позволяя проводить разностороннюю оценку микроструктурных изменений тканей, однако следует учитывать, что MTR уменьшается с возрастом, и при проведении исследований в разнородной возрастной группе включать в статистический анализ поправку на этот параметр [44].

#### Визуализация на основе химического сдвига

Количественная оценка, а также подавление жира на изображениях МРТ при исследовании периферической нервной системы критически важно, поскольку жировая ткань окружает все нервы и расположена также интраневрально, а кроме того, накопление жира является одним из основных патологических процессов при нервно-мышечных болезнях и периферических нейропатиях. Оптимальное жироподавление достигается с помощью методики Dixon, хотя изображение также может ухудшаться вдали от центральной зоны сканирования [45]. Данная методика была предложена Томасом Диксоном в 1984 г. [46], в ее основе лежит разница в резонансной частоте протонов жира и воды

(эффект химического сдвига). Для получения изображений используется последовательность с 2 временами эха, при 1-м времени сигналы от воды и жира находятся в фазе, при 2-м – в противофазе. Диксон показал, что из этих изображений путем математических вычислений могут быть сгенерированы дополнительные (рис. 4), с сигналом только от воды (DixonW) и только от жира (DixonF). На изображениях с сигналом только от воды сигнал от жира подавлен [47].

Фракция жира (fat fraction, FF) может быть количественно оценена по изображениям, полученным с применением данного метода [46], с помощью формулы:  $FF = F / (W + F) \times 100 \%$ , где F – интенсивность на изображениях с сигналом от жира (DixonF), W – интенсивность на изображениях с сигналом от воды (DixonW) [48]. Данный показатель используется как биомаркер прогрессирования процесса при ряде нервно-мышечных заболеваний [49], MTR при данных патологиях имеет отрицательную корреляционную взаимосвязь с FF. Накопление жира в мышцах при заболеваниях периферических нервов, наряду с соединительнотканной инфильтрацией, является финальной стадией патологического процесса, вторичной по отно-

шению к аксональной гибели (возникающей после аксональной гибели), и, соответственно, ее косвенным признаком.

### Заключение

В заключение следует отметить, что такой относительно молодой метод, как магнитно-резонансная нейрография, способен улучшить диагностику периферических нейропатий. При фокальных поражениях возможно точное определение локализации повреждения, что ускоряет принятие решения о способах лечения и позволяет избежать позднего установления диагноза и ненужных инвазивных диагностических процедур. При диффузных полинейропатиях также возможна неинвазивная визуализация паттерна повреждения, однако в связи с низкой специфичностью повышения интраневральной интенсивности сигнала на изображениях с жироподавлением, чувствительных к сигналу от жидкости, более перспективными являются количественные магнитно-резонансные методы оценки повреждения периферических

нервов, такие как ДТ МРТ, T2-релаксометрия, визуализация с использованием переноса намагниченности и эффекта химического сдвига.

Безусловно, многие заболевания периферической нервной системы легко различаются специалистами по их клинической картине, однако дифференциальная диагностика внутри различных групп полинейропатий, а также диагностика на самых ранних стадиях болезни или, напротив, при длительном течении могут быть значительно затруднены. В данных ситуациях магнитно-резонансная нейрография, особенно ее количественные методики, выступает многообещающим инструментом вспомогательной диагностики характера первичного поражения нервных волокон. Однако уже полученные обнадеживающие результаты все еще базируются на групповых сравнениях, поэтому, безусловно, одной из первостепенных задач является их перенос на уровень индивидуальной диагностики, что может быть достигнуто проведением динамических исследований на больших когортах пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Манвелов Л.С. и др. Клинико-эпидемиологическое исследование патологии нервной системы по данным скрининга открытой популяции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012;6(1):6–13. Varakin Yu.Y., Gornostaeva G.V., Manvelov L.S. et al. Clinical and epidemiological study of the nervous system diseases according to screening of the open population. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2012;6(1):6–13. (In Russ.)
2. Hammi C., Yeung B. *Neuropathy*. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542220/>.
3. Chen Y., Haacke E.M., Li J. Peripheral nerve magnetic resonance imaging. *F1000Res* 2019;8:1803. DOI: 10.12688/f1000research.19695.1
4. Kollmer J., Bendszus M. Magnetic resonance neurography: Improved diagnosis of peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 2021;18:2368–83. DOI: 10.1007/s13311-021-01166-8
5. Stewart J.D. Peripheral nerve fascicles: Anatomy and clinical relevance. *Muscle Nerve* 2003;28(5):525–41. DOI: 10.1002/mus.10454
6. Григорович К.А. Хирургическое лечение повреждений нервов. Ленинград: Медицина, 1981. 302 с. Grigorovich K.A. Surgical treatment of nerves damage. Leningrad: Meditsina, 1981. 302 p. (In Russ.)
7. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – Телеком, 2023. 248 с. Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2023. 248 p. (In Russ.)
8. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Павлов Э.В. Электронейромиография: алгоритмы и рекомендации при полинейропатиях. М.: Горячая линия – Телеком, 2021. 198 с. Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A., Pavlov Ye.V. Electroneuromyography: algorithms and recommendations in polyneuropathies. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2021. 198 p. (In Russ.)
9. Li J. Molecular regulators of nerve conduction – lessons from inherited neuropathies and rodent genetic models. *Exp Neurol* 2015;267:209–18. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.03.009
10. Chung T., Prasad K., Lloyd T.E.: Peripheral neuropathy: Clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am* 2014;24(1):49–65. DOI: 10.1016/j.nic.2013.03.023
11. Мансурова А.В., Чечёткин А.О., Супонева Н.А. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):21–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28 Mansurova A.V., Chechetkin A.O., Suponeva N.A. et al. Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28
12. Gasparotti R., Padua L., Briani C., Lauria G. New technologies for the assessment of neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2017;13:203–16. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.31
13. Ohana M., Moser T., Moussaoui A. et al. Current and future imaging of the peripheral nervous system. *Diagn Interv Imaging* 2014;95:17–26. DOI: 10.1016/j.diii.2013.05.008
14. Muller I., Miguel M., Bong D.A. et al. The peripheral nerves: Update on Itrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(Suppl 114):145–58.
15. Морозова С.Н., Синькова В.В., Гришина Д.А. и др. Основы стандартной визуализации периферической нервной системы: МР-нейрография. *Digital Diagnostics* 2023;4(3):356–68. DOI: 10.17816/DD430292 Morozova S.N., Sinkova V.V., Grishina D.A. et al. Conventional magnetic resonance imaging of peripheral nerves: MR-neurography. *Digital Diagnostics* 2023;4(3):356–68. (In Russ.). DOI: 10.17816/DD430292
16. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies

- and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):295–301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x
17. Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455
  18. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural features measured using diffusion tensor imaging. *J Magn Reson B* 1996;111:209–19. DOI: 10.1006/jmrb.1996.0086
  19. Basser P.J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995;7–8:333–44. DOI: 10.1002/nbm.1940080707
  20. Noguero M.T., Barousse R., Gómez Cabrera M. et al. Functional MR neurography in evaluation of peripheral nerve trauma and postsurgical assessment. *Radiographics* 2019;39(2):427–46. DOI: 10.1148/rg.2019180112
  21. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002;15(7–8):435–55. DOI: 10.1002/nbm.782
  22. Kronlage M., Schwehr V., Schwarz D. et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging (DTI): Normal values and demographic determinants in a cohort of 60 healthy individuals. *Eur Radiol* 2018;28(5):1801–8. DOI: 10.1007/s00330-017-5134-z
  23. Chhabra A., Thakkar R.S., Chalian M. et al. Anatomic MR imaging and functional diffusion tensor imaging of peripheral nerve tumor and tumor like conditions. *Am J Neuroradiol* 2015;34(4):802–7. DOI: 10.3174/ajnr.A3316
  24. Naraghi A., da Gama Lobo L., Menezes R. et al. Diffusion tensor imaging of the median nerve before and after carpal tunnel release in patients with carpal tunnel syndrome: Feasibility study. *Skeletal Radiol* 2013;42:1403–12. DOI: 10.1007/s00256-013-1670-z
  25. Balbi V., Budzik J.-F., Duhamel A. et al. Tractography of lumbar nerve roots: Initial results. *Eur Radiol* 2011;21:1153–9. DOI: 10.1007/s00330-010-2049-3
  26. Kronlage M., Pitarokouli K., Schwarz D. et al. Diffusion tensor imaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Diagnostic accuracy and correlation with electrophysiology. *Invest Radiol* 2017;52(11):701–7. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000394
  27. Vaeggemose M., Vaeth S., Pham M. et al. Magnetic resonance neurography and diffusion tensor imaging of the peripheral nerves in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Muscle Nerve* 2017;56(6):E78–E84. DOI: 10.1002/mus.25691
  28. Jende J.M.E., Kender Z., Mooshage C. et al. Diffusion tensor imaging of the sciatic nerve as a surrogate marker for nerve functionality of the upper and lower limb in patients with diabetes and prediabetes. *Front Neurosci* 2021;15:642589. DOI: 10.3389/fnins.2021.642589
  29. Ahlawat S., Chhabra A., Blakely J. Magnetic resonance neurography of peripheral nerve tumors and tumorlike conditions. *Neuroimaging Clin N Am* 2014;24:171–92. DOI: 10.1016/j.nic.2013.03.035
  30. Kollmer J., Hund E., Hornung B. et al. *In vivo* detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. *Brain* 2015;138(Pt 3):549–62. DOI: 10.1093/brain/awu344
  31. Heiland S., Sartor K., Martin E. et al. *In vivo* monitoring of age-related changes in rat brain using quantitative diffusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance relaxometry. *Neurosci Lett* 2002;334(3):157–60. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)01073-x
  32. Snyder J., Seres P., Stobbe R.W. et al. Inline dual-echo T2 quantification in brain using a fast mapping reconstruction technique. *NMR Biomed* 2023;36(1):e4811. DOI: 10.1002/nbm.4811
  33. Walimuni I.S., Hasan K.M. Atlas-based investigation of human brain tissue microstructural spatial heterogeneity and interplay between transverse relaxation time and radial diffusivity. *Neuroimage* 2011;57(4):1402–10. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.063
  34. Davies G.R., Ramani A., Dalton C.M. et al. Preliminary magnetic resonance study of the macromolecular proton fraction in white matter: A potential marker of myelin? *Mult Scler* 2003;9(3):246–9. DOI: 10.1191/1352458503ms9110
  35. Kollmer J., Sahm F., Hegenbart U. et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology* 2017;89(5):475–84. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004178
  36. Dyck P.J., Lais A., Karnes J.L. et al. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 1986;19(5):425–39. DOI: 10.1002/ana.410190503
  37. Pham M., Oikonomou D., Hornung B. et al. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with proximal predominance. *Ann Neurol* 2015;78(6):939–48. DOI: 10.1002/ana.24524
  38. Kollmer J., Hilgenfeld T., Ziegler A. et al. Quantitative MR neurography biomarkers in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Neurology* 2019;93(7):e653–e664. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007945
  39. Wolff S.D., Balaban R.S. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. *Magn Reson Med* 1989;10(1):135–44. DOI: 10.1002/mrm.1910100113
  40. Dortch R.D., Dethrage L.M., Gore J.C. et al. Proximal nerve magnetization transfer MRI relates to disability in Charcot-Marie-Tooth diseases. *Neurology* 2014;83(17):1545–53. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000919
  41. Does M.D., Beaulieu C., Allen P.S., Snyder RE. Multi-component T1 relaxation and magnetisation transfer in peripheral nerve. *Magn Reson Imaging* 1998;16(9):1033–41. DOI: 10.1016/s0730-725x(98)00139-8
  42. Kollmer J., Hegenbart U., Kimmich C. et al. Magnetization transfer ratio quantifies polyneuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(5):799–807. DOI: 10.1002/acn3.51049
  43. Kollmer J., Kessler T., Sam G. et al. Magnetization transfer ratio: A quantitative imaging biomarker for 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* 2021;28(1):331–40. DOI: 10.1111/ene.14528
  44. Kollmer J., Kastel T., Jende J.M.E. et al. Magnetization transfer ratio in peripheral nerve tissue: Does it depend on age or location? *Invest Radiol* 2018;53(7):397–402. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000455
  45. Chhabra A., Flammang A., Padua A.Jr. et al. Magnetic resonance neurography: Technical considerations. *Neuroimaging Clin N Am* 2014;24(1):67–78. DOI: 10.1016/j.nic.2013.03.032
  46. Dixon W.T. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;153:189–94. DOI: 10.1148/radiology.153.1.6089263
  47. Grimm A., Meyer H., Nickel M.D. et al. Evaluation of 2-point, 3-point, and 6-point Dixon magnetic resonance imaging with flexible echo timing for muscle fat quantification. *Eur J Radiol* 2018;103:57–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.04.011
  48. Gloor M., Fasler S., Fischmann A. et al. Quantification of fat infiltration in oculopharyngeal muscular dystrophy: Comparison of three MR imaging methods. *Magn Reson Imaging* 2011;33(1):203–10. DOI: 10.1002/jmri.22431
  49. Lichtenstein T., Sprenger A., Weiss K. et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(1):19–28. DOI: 10.1002/acn3.502

**Вклад авторов**

С.Н. Морозова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, подготовка иллюстраций;  
 Д.А. Гришина: обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, написание статьи;  
 В.А. Орлов, С.И. Карташов: научная и техническая консультация, анализ экспериментальных данных, подготовка иллюстраций;  
 В.В. Синькова, Д.С. Царегородцев: обзор публикаций по теме статьи, получение экспериментальных данных для анализа;  
 М.В. Кротенкова, Н.А. Супонева: научная консультация, написание статьи, концептуализация обзора.

**Authors' contributions**

S.N. Morozova: review of publications on the topic of the article, writing the article, preparing illustrations;  
 D.A. Grishina: review of publications on the topic of the article, scientific consultation, writing the article;  
 V.A. Orlov, S.I. Kartashov: scientific and technical consultation, analysis of experimental data, preparing illustrations;  
 V.V. Sinkova, D.S. Tsaregorodtsev: review of publications on the topic of the article, obtaining experimental data for analysis;  
 M.V. Krotenkova, N.A. Suponeva: scientific consultation, writing the article, review conceptualization.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.Н. Морозова / S.N. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>  
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>  
 В.А. Орлов / V.A. Orlov: <https://orcid.org/0000-0002-4840-4499>  
 С.И. Карташов / S.I. Kartashov: <https://orcid.org/0000-0002-0181-3391>  
 В.В. Синькова / V.V. Sinkova: <https://orcid.org/0000-0003-2285-2725>  
 Д.С. Царегородцев / D.S. Tsaregorodtsev: <https://orcid.org/0009-0009-4851-9649>  
 М.В. Кротенкова / M.V. Krotenkova: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>  
 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.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

# Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных

С.Б. Артемьева<sup>1</sup>, О.А. Шидловская<sup>1</sup>, Ю.О. Папина<sup>1</sup>, А.В. Монахова<sup>1</sup>, И.В. Шулякова<sup>1</sup>, Е.Д. Белоусова<sup>1</sup>, О.Ю. Германенко<sup>2</sup>, Д.В. Володавец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА»; Россия, 115408 Москва, ул. Борисовские пруды, 48, корп. 2

**Контакты:** Светлана Брониславовна Артемьева [artemievashb@gmail.com](mailto:artemievashb@gmail.com)

Спинальная мышечная атрофия (СМА) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, дебютирующее в различные возрастные периоды. Неврологическая симптоматика носит прогрессирующий характер и приводит к значительному ограничению жизнедеятельности и снижению продолжительности жизни. В настоящее время существует несколько препаратов для патогенетического лечения СМА. В статье отражена эволюция мнения клиницистов по лечению пациентов со СМА по мере накопления научных данных клинических исследований и опыта по ведению пациентов в реальной клинической практике. Наибольшие дебаты ведутся по вопросу лечения пациентов с 4 копиями гена *SMN2*. Проведен анализ базы данных пациентского регистра «Семьи СМА», представлены данные по 2 пациентам с 4 копиями гена *SMN2* с ранним началом болезни.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, ген *SMN1*, ген *SMN2*, 4 копии, патогенетическое лечение

**Для цитирования:** Артемьева С.Б., Шидловская О.А., Папина Ю.О. и др. Подходы к патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии у детей и новорожденных. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):86–92. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

## Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns

S.B. Artemyeva<sup>1</sup>, O.A. Shidlovskaya<sup>1</sup>, Yu.O. Papina<sup>1</sup>, A.V. Monakhova<sup>1</sup>, I.V. Shulyakova<sup>1</sup>, E.D. Belousova<sup>1</sup>, O. Yu. Germanenko<sup>2</sup>, D.V. Vodavets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

<sup>2</sup>Charitable foundation for helping patients with spinal muscular atrophy and other neuromuscular diseases “SMA Families”; Build. 2, 48 Borisovskie Prudy St., Moscow 115408, Russia

**Contacts:** Svetlana Bronislavovna Artemyeva [artemievashb@gmail.com](mailto:artemievashb@gmail.com)

Spinal muscular atrophy (SMA) is a hereditary, autosomal recessive disease that debuts at different ages. Neurological symptoms are progressive and lead to significant limitation of life activity and reduced life expectancy. Currently, there are several drugs for the pathogenetical treatment of SMA. This article reflects the evolution of clinicians' views on the treatment of patients with SMA as scientific evidence from clinical trials and experience in managing patients in real-world clinical practice accumulates. The biggest debate is about the treatment of patients with 4 copies of the *SMN2* gene. An analysis of the “SMA Families” patient registry database was carried out; data on two patients with 4 copies of the *SMN2* gene with early onset of the disease were presented.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, gene *SMN1*, gene *SMN2*, 4 copies, pathogenetical treatment

**For citation:** Artemyeva S.B., Shidlovskaya O.A., Papina Yu.O. et al. Approaches to pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy in children and newborns. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(1):86–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-86-92>

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием в детском возрасте. Более чем в 95 % случаев заболевание обусловлено гомозиготной делецией экзона 7 гена *SMN1*, который кодирует белок выживания двигательных нейронов (survival motor neuron, SMN) [1–3]. Критическая недостаточность белка SMN приводит к дегенерации двигательных нейронов в спинном мозге [4]. Выживание пациентов со СМА, не имеющих функционального гена *SMN1*, зависит от количества белка SMN, синтезируемого вторым геном, называемым *SMN2*, который почти идентичен *SMN1*. Отличие гена *SMN1* от гена *SMN2* состоит в замене нуклеотида С на нуклеотид Т в позиции с.840С>Т, что приводит к исключению экзона 7 из 90 % транскриптов мРНК с гена *SMN2* и выработке нестабильного белка SMN $\Delta$ 7, который быстро разлагается. Получается, что с гена *SMN2* за счет альтернативного сплайсинга синтезируется полноразмерная мРНК, которая обеспечивает лишь около 10 % синтеза полноценного белка SMN, который в норме продуцируется с гена *SMN1*. Если дебют СМА у пациентов, имеющих 2 или 3 копии гена *SMN2*, в подавляющем большинстве случаев приходится на первые месяцы жизни [5], то данные о течении болезни у имеющих 4 копии гена *SMN2* изучены меньше. Многие пациенты остаются амбулаторными в долгосрочной перспективе, а начало болезни крайне вариабельно. Необходимо подчеркнуть, что корреляция между тяжестью болезни и числом копий гена *SMN2* не является абсолютной и до 10 % пациентов с 4 копиями гена *SMN2* демонстрируют симптомы на 1-м году жизни [6, 7]. Среди специалистов, занимающихся лечением СМА, ведутся активные дебаты относительно необходимости патогенетической терапии у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* сразу же после подтверждения молекулярно-генетического анализа [7–9].

В начале 2018 г. ассоциацией “Cure SMA” была сформирована экспертная группа клиницистов и ученых для разработки алгоритма лечения младенцев, у которых в ходе скрининга новорожденных диагностирована СМА, на основе модифицированного дельфийского метода с повторным анкетированием. Сделанные выводы и рекомендации были опубликованы в мае 2018 г. [8]. Предложенный алгоритм лечения основывался на определении числа копий гена *SMN2* в случае получения положительного результата по программе скрининга новорожденных и учитывал крайне узкое по времени терапевтическое окно у данной категории. Первоначальные решения в отношении алгоритма были основаны на корреляции генотипа СМА с фенотипом, наблюдаемым во множестве исследований. Большинство (до 90 %) случаев СМА относятся к типам 1 и 2, которые определяются у основной части пациентов с наличием 3 и менее копий гена *SMN2*. Рабочая группа единогласно рекомендовала немедленное начало лечения

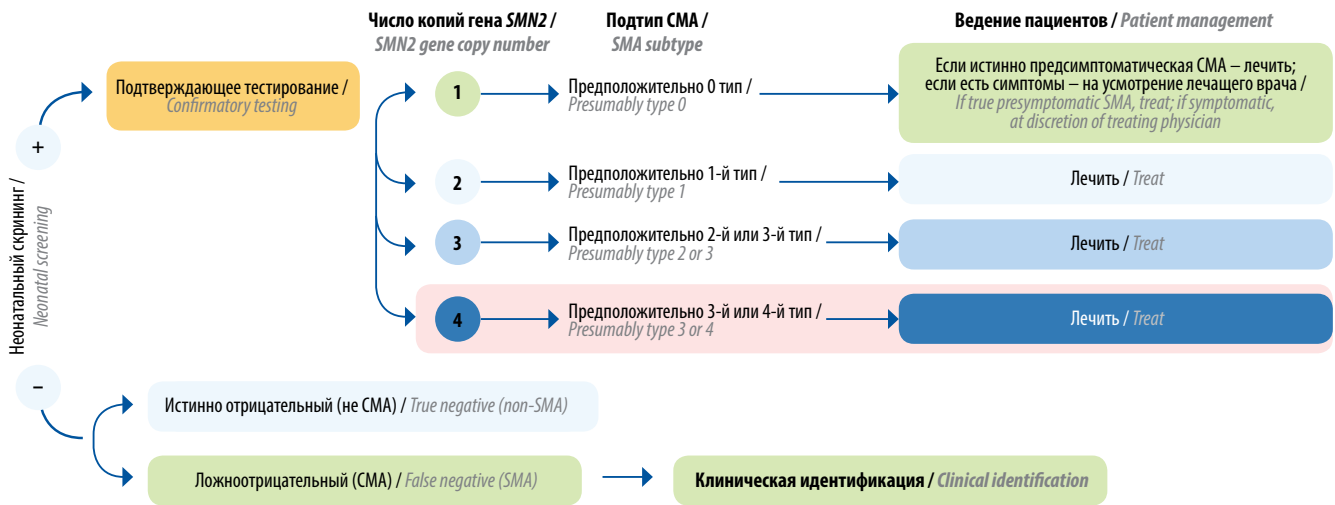
у пациентов с прогнозируемой манифестацией СМА в возрасте до 6 мес и наличием 2 или 3 копий гена *SMN2*, что подтверждается убедительными положительными результатами лечения младенцев с доклинической стадией болезни в исследовании NURTURE [8].

В 2018 г. рабочая группа не достигла консенсуса и потому не смогла дать какие-либо рекомендации в отношении выбора между немедленным началом лечения или выжидательной тактикой у младенцев с 4 копиями гена *SMN2*. Мнения членов группы по этому вопросу разделились примерно поровну. В результате лечащему врачу было рекомендовано принимать индивидуальное решение по тактике ведения предсимптоматических пациентов с 4 копиями гена *SMN2* [8].

В сентябре 2019 г. междисциплинарная рабочая группа была вновь созвана ассоциацией “Cure SMA” для пересмотра алгоритма лечения новорожденных со СМА, диагностированной в ходе неонатального скрининга, с учетом нового практического опыта и развития терапевтических возможностей [9]. В ходе встречи рабочей группы в 2019 г. было достигнуто согласие в том, что имеется достаточный объем новых клинических данных и практического опыта для рассмотрения рекомендаций для младенцев со СМА с наличием 4 копий гена *SMN2*, диагностированной в ходе скрининга новорожденных. Было проведено повторное анкетирование и организовано совещание для обсуждения этого вопроса. Рабочая группа дополнила свою точку зрения рекомендацией по немедленному началу лечения младенцев со СМА, диагностированной в ходе скрининга новорожденных, с наличием 4 копий гена *SMN2*. Одиннадцать членов рабочей группы проголосовали за немедленное начало лечения и один — за выжидательную тактику. Участник первоначальной рабочей группы, сменивший место работы на фармацевтическую компанию, от голосования воздержался во избежание конфликта интересов. Также рабочей группой была повторно рассмотрена и единогласно поддержана опубликованная ранее рекомендация об отсрочке лечения младенцев с 5 копиями гена *SMN2*. Все остальные рекомендации не пересматривались и остались такими же, как в исходной версии [9].

Разработанный ассоциацией “Cure SMA” алгоритм начала лечения предсимптоматических пациентов со СМА в зависимости от числа копий гена *SMN2* представлен на рис. 1.

Рабочей группой “Cure SMA” отмечено, что недавно опубликованные данные клинического исследования NURTURE указывают на решающее влияние раннего начала лечения нусинерсеном, причем начало лечения в возрасте до 6 нед у пациентов с 2 или 3 копиями гена *SMN2* дает значительно лучшие результаты, чем начало лечения у детей старше 6 нед. Применение нусинерсена на предсимптоматической стадии СМА обеспечивает развитие, сравнимое с таковым здоровых



**Рис. 1.** Алгоритм начала лечения предсимптоматических пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) в зависимости от числа копий гена *SMN2* (ассоциация “Cure SMA”, 2022 г.)

Fig. 1. Algorithm for treatment initiation in presymptomatic patients with spinal muscular atrophy (*SMA*) depending on *SMN2* gene copy number (“Cure SMA” Association, 2022)

детей, в течение 5 лет [10]. У пациентов с 2 копиями гена *SMN2*, включенных в это исследование, наблюдается резкое изменение траектории течения болезни: 100 % живы, 100 % способны сидеть, 93 % ходят с посторонней помощью, 87 % ходят самостоятельно, и ни один пациент не нуждается в постоянной вентиляции легких. Важно отметить, что имеющие 3 копии гена *SMN2* своевременно достигли контрольных точек двигательного развития и в настоящее время не имеют проявлений СМА. Рабочая группа “Cure SMA” считает, что у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* можно ожидать таких же результатов, как и у пациентов с 3 копиями. У пациентов с 4 копиями гена *SMN2* раннее начало лечения на доклинической стадии болезни позволит предотвратить большинство ее проявлений [9].

В соответствии с инструкциями по медицинскому применению пациентам со СМА с 4 копиями гена *SMN2* разрешено назначение 1 из 2 препаратов для патогенетической терапии: нусинерсена, который показан всем пациентам со СМА вне зависимости от числа копий гена *SMN2* и без ограничения по возрасту и функциональному статусу пациента [11], или ридиплама, который показан для лечения СМА у детей с 16-го дня жизни и взрослых [12]. Препарат онасемноген абепарвошек не показан для терапии предсимптоматических пациентов, имеющих 4 копии гена *SMN2* [7, 13].

При установлении диагноза СМА 5q, генетическом подтверждении мутации в гене *SMN1* и информации о количестве копий гена *SMN2* необходимо начинать патогенетическую терапию как можно скорее [7].

Если лечение не было начато немедленно, решение о его инициации по-прежнему зависит от наличия таких симптомов СМА, как слабость мышц или сниженные амплитуды суммарного потенциала действия мышц

(М-волны). Эти признаки отражают уже возникшее нарушение функции и утрату двигательных нейронов. Рабочая группа “Cure SMA” признает возможность использования анализа нейрофиламентов в качестве биомаркера при СМА после подтверждения его прогностической информативности в будущем, при отсутствии рекомендации к применению в рутинной клинической практике сегодня. Рабочая группа принципиально считает, что при доступности эффективного лечения неприемлема потеря даже небольшого числа мотонейронов, поскольку их утрата является необратимой, но может быть предотвращена в случае более раннего начала этиопатогенетического лечения [9].

На основании исключительно числа копий гена *SMN2* невозможно прогнозировать тяжесть течения СМА, поскольку существуют и другие модифицирующие факторы, влияющие на развитие болезни. При выборе выжидательной стратегии и отсутствии лечения у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* симптомы СМА могут рано манифестировать. Так, у выявленных в Германии при скрининге новорожденных пациентов с 4 копиями гена *SMN2* заболевание манифестировало с возраста от 1,5 до 4 лет [4].

Таким образом, на основании пересмотренного консенсуса ассоциации “Cure SMA” и с учетом данных реальной клинической практики и имеющихся результатов клинических исследований эксперты пришли к выводу о необходимости немедленного начала этиопатогенетической терапии младенцев со СМА, диагностированной в ходе скрининга новорожденных, при наличии четырех копий гена *SMN2* [9].

На основании данных реестра RESTORE в результате неонатального скрининга выявлены 19 пациентов с 4 и более копиями гена *SMN2*, которые начали полу-



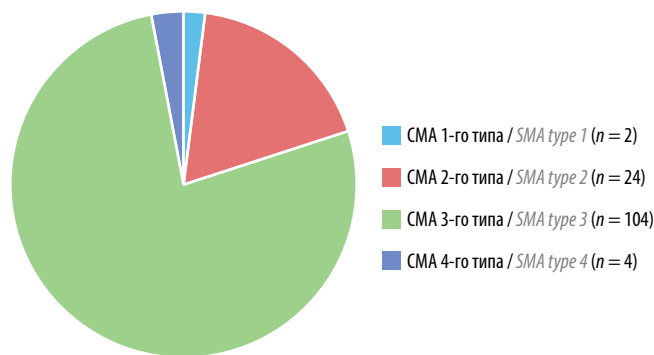


Рис. 2. Диаграмма распределения типов спинальной мышечной атрофии (СМА) у пациентов с 4 копиями гена *SMN2*

Fig. 2. Diagram of the distribution of spinal muscular atrophy (SMA) types in patients with four copies of the *SMN2* gene

чать лечение в первые 3–5 мес жизни. Один из пациентов уже имел симптомы к моменту получения терапии. Все дети достигли улучшения моторики по двигательным шкалам. Часть из них к моменту сбора данных достигли возрастных двигательных норм — освоили навыки сидения, стояния и способность ходить самостоятельно. Исследователи отмечают, что группа пациентов с 4 и более копиями гена *SMN2* в данном регистровом исследовании реальной клинической практики неоднородна, лабораторное определение числа копий гена *SMN2* может быть недостоверным, что подчеркивает важность раннего выявления пациентов со СМА и раннего начала этиопатогенетической терапии для улучшения двигательных результатов [14].

Российский благотворительный фонд «Семьи СМА» ведет базу данных пациентов со СМА по всей стране. Информация, которую предоставляет пациент или его родители, заполняя анкету, подлежит занесению сотрудником фонда в реестр. Доступ к данным, позволяющим идентифицировать больного, ограничен. Процесс обработки персональных данных осуществляется в соответствии с законодательством РФ. Передача информации об особенностях болезни, генетических данных и текущем состоянии возможна лишь с согласия больного. Анкета помогает учитывать число пациентов и их состояние, чтобы лучше организовать медицинскую помощь и совершенствовать систему поддержки, ухода и лечения пациентов со СМА. К 2023 г. в базе данных имеется информация о 1353 пациентах (956 детей и 397 взрослых); среди них можно выделить группу из 134 пациентов с 4 копиями гена *SMN2* (86 детей до 18 лет и 65 взрослых старше 18 лет) (рис. 2).

Несмотря на то, что большинство пациентов со СМА с 4 копиями гена *SMN2* были со СМА 3-го типа (см. рис. 2), первые симптомы заболевания, по данным анкет и медицинских выписок, у 77 (58 %) пациентов появились в возрасте до 2 лет. А если проанализировать данные по максимально достигнутым функциям, становится очевидно, что 32 (24 %) пациента с 4 копиями гена *SMN2* никогда не могли ходить самостоятельно (см. таблицу).

В программе раннего доступа к препарату нусинерсен в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева участвовало 2 детей со СМА 1-го типа с 4 копиями гена *SMN2*.

Достижение этапов двигательного развития в группе пациентов с 4 копиями гена *SMN2*

Achievement of motor development milestones in the group of patients with four copies of the *SMN2* gene

Наивысшая достигнутая моторная функция Highest motor function achieved	Число пациентов Number of patients
Сидение с поддержкой Supported seat	5
Самостоятельное сидение (без поддержки, использования специализированных приспособлений, без заваливаний) Sitting independently (no support, no use of specialized devices, no bending over)	9
Ползание Crawling	4
Стояние с поддержкой Standing with support	2
Ходжение с поддержкой Walking with support	12
Самостоятельное хождение Independent walking	99
Нет данных No data	2

### Клинический случай 1

Девочка, с 5 мес родители заметили слабость в мышцах спины и ног, перестала удерживать голову в положении на животе. Генетический анализ числа копий генов SMN1 и SMN2: 0 и 4 копии соответственно.

Неврологический статус до начала терапии нусинерсеном: потеряла способность переворачиваться, самостоятельно не садится и не сидит, не ползает. Удерживает голову в вертикальном положении, не поднимает голову, не опирается на руки в положении на животе. Не стоит, не ходит, на четвереньки не встает, не ползает, опора на ноги отсутствует. Диффузная мышечная гипотония, сухожильная арефлексия, сгибательные контрактуры в коленных и тазобедренных суставах.

Начало терапии нусинерсеном по программе раннего доступа в 1 год 7 мес. На фоне лечения отмечается положительная динамика в двигательном статусе: восстановились навыки переворотов, стала сидеть самостоятельно, увеличился объем движений в верхних и нижних конечностях. У пациентки отмечается значительная положительная динамика по шкалам двигательной оценки: увеличение суммы баллов по шкале HINE-2 с 5 до 19 баллов, а по шкале CHOP INTEND с 38 до 57 баллов (рис. 3). Однако способность ползать на четвереньках и стоять у опоры у ребенка отсутствует.

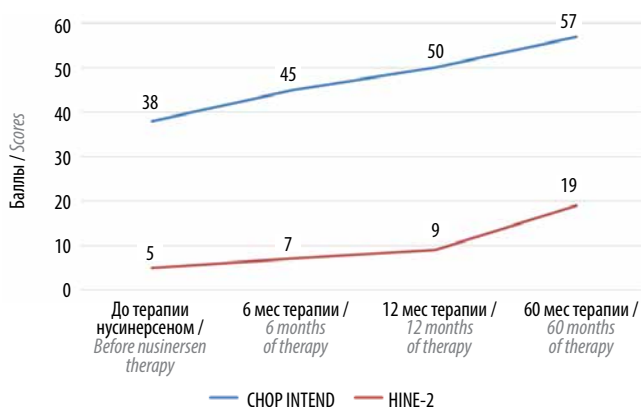


Рис. 3. Динамика развития двигательных функций по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 у пациентки 1

Fig. 3. Dynamics of motor function development according to the CHOP INTEND and HINE-2 scales in patient 1

Из-за контрактур крупных суставов имеются значительные сложности при вертикализации пациентки, поэтому продолжают нарастать сгибательные контрактуры в нижних конечностях. Ограниченные возможности приобретения новых навыков связаны с ранним дебютом заболевания, несмотря на наличие 4 копий в гене SMN2, и относительно поздним началом патогенетического лечения — в 19 мес.

### Клинический случай 2

Мальчик, до 4 мес развитие по возрасту, мог удерживать голову в положении на животе с опорой на руки, переворачивался. Дебют болезни в возрасте около 5 мес,

когда перестал удерживать голову в положении на животе, сам не делал попыток присаживаться, посаженный не сидел, а при осмотре никогда не давал опору на ноги. Генетический анализ числа копий генов SMN1 и SMN2: 0 и 4 копии соответственно.

В неврологическом статусе к моменту начала терапии: голову удерживает в вертикальном положении, наклоненную голову не поднимает. Голову из положения лежа на животе и на спине не поднимает. Поворачивается со спины на бок. Самостоятельно не садится, сидит неуверенно кратковременно с поддержкой в области поясницы. Не стоит, не ходит, на четвереньки не встает. Опора на ноги отсутствует.

Начало терапии препаратом нусинерсен по программе раннего доступа в 9 мес. Неврологический статус через 1,5 года лечения (в возрасте 2 года 4 мес): голову держит удовлетворительно, научился удерживать тело на вытянутых руках лежа на животе при поддержке головы, начал поднимать голову при тракции за ручки. Поворачивается со спины на живот в обе стороны. Самостоятельно не садится, посаженный сидит уверенно, отмечается S-образный груднопоясничный сколиоз II степени; самостоятельно не стоит, не ходит, на четвереньки не встает, опора на ноги отсутствует. Плоскостопная деформация стоп с 2 сторон. Выраженные контрактуры в коленных суставах. Руки поднимает выше горизонтального уровня, предметы удерживает, перекладывает, мелкая моторика в стадии формирования. Мышечный тонус остается сниженным, однако отмечается его увеличение (улучшение) по сравнению с предыдущим осмотром. Сухожильные рефлексы не вызываются. Отмечается прогрессирование сколиотической деформации и контрактур коленных суставов. За игрушкой тянется без интенции. Периодический тремор кистей в покое.

У пациента с 4 копиями гена SMN2, несмотря на начало терапии через 4 мес после появления первых симптомов и полученную выраженную положительную ди-

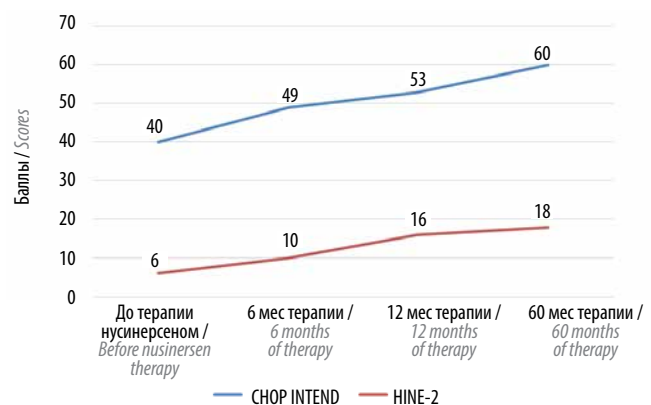


Рис. 4. Динамика развития двигательных функций по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 у пациента 2

Fig. 4. Dynamics of motor function development according to CHOP INTEND and HINE-2 scales in patient 2

намику по двигательным шкалам — увеличение суммы баллов по шкале HINE-2 с 6 до 18 баллов, а по шкале CHOP INTEND с 40 до 60 баллов (рис. 4), произошло восстановление некоторых утраченных навыков (возможности хорошо контролировать голову, самостоятельно сидеть и переворачиваться), однако приобретение глобальных навыков стояния и самостоятельной ходьбы ограничено прогрессирующим выраженной деформацией позвоночника и сгибательными контрактурами в нижних конечностях.

Выживание пациентов со СМА, не имеющих функционального гена *SMN1*, зависит от количества белка SMN, синтезируемого геном *SMN2*. Две или три копии гена *SMN2* в подавляющем большинстве случаев приводят к началу заболевания в первые месяцы жизни, но тактика ведения пациентов со СМА долгое время была выжидательной, если пациенты имели 4 или более копий гена *SMN2*.

На основании исключительно количества копий гена *SMN2* невозможно прогнозировать тяжесть течения СМА, поскольку существуют и другие модифицирующие факторы, влияющие на развитие и скорость прогрессирования заболевания, что позволяет сделать вывод о необходимости как можно более раннего назначения патогенетической терапии для предотвращения развития клинических симптомов и прогрессирования заболевания. Существует зависимость: чем раньше начато лечение и чем больше количество копий

гена *SMN2*, тем более хорошие результаты будут получены на фоне патогенетического лечения.

Рабочая группа “Cure SMA” считает, что у пациентов с 4 копиями гена *SMN2* можно ожидать таких же хороших результатов лечения, как и у пациентов, имеющих 3 копии этого гена.

В настоящее время с введением расширенного неонатального скрининга значительно увеличилась ранняя выявляемость пациентов со СМА. Появилась возможность назначения этиопатогенетической терапии на предсимптомной стадии. У пациентов с 4 копиями гена *SMN2* раннее начало лечения на доклинической стадии болезни позволит предотвратить большинство ее проявлений. По данным клинического исследования NURTURE, применение нусинерсена на предсимптоматической стадии обеспечивает нормальное развитие пациентов со СМА, сравнимое с таковым здоровых детей, в течение как минимум 5 лет. Важно отметить, что развитие болезни у пациентов с 3 копиями гена *SMN2* было в значительной степени предотвращено, о чем свидетельствуют своевременное достижение контрольных точек двигательного развития и отсутствие в настоящее время каких-либо симптомов СМА.

Требуется дальнейший анализ реальной клинической практики по применению препаратов для этиопатогенетического лечения пациентов со СМА в зависимости от количества копий гена *SMN2*, а также поиск и изучение влияния других факторов, модифицирующих течение заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J., Mendoza-Ferreira N. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:231–61. DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
2. Groen E.J.N., Talbot K., Gillingwater T.H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018;14:214–24. DOI: 10.1038/nrneurol.2018.4
3. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta* 2017;1860:299–315. DOI: 10.1016/j.bbagr.2016.12.008
4. Foust K.D., Wang X., McGovern V.L. et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol* 2010;28:271–4. DOI: 10.1038/nbt.1610
5. Annoussamy M., Seferian A.M., Daron A. et al. Natural history of type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Trans Neurol* 2021;8:359–73. DOI: 10.1002/acn3.51281
6. Calucho A., Bernal S., Alias L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *J Neuromuscul Dis* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
7. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». 2023. Clinical recommendations “Proximal spinal muscular atrophy.” 2023. (In Russ.)
8. Glascock J., Sampson J., Haidet-Phillips A. et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145–58. DOI: 10.3233/JND-180304
9. Glascock J., Sampson J., Connolly A.M. et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of *SMN2*. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):97–100. DOI: 10.3233/JND-190468.
10. Nusinersen Effect in Infants in the Presymptomatic Stage of SMA: 4.9-Year Interim of the NURTURE Study. Crawford TO, EPNS Congress.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинраза ЛП-005730 от 10.01.2023 г. Instruction for medical use of the medicinal product Spinraza LP-005730 dated 10.01.2023. (In Russ.)
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эврисди ЛП-006602 от 12.01.2023 г. Instruction for medical use of the medicinal product Evrisdi LP-006602 dated 12.01.2023. (In Russ.)
13. Общая характеристика лекарственного препарата Золгенсма. Доступно по: [https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis\\_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf](https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf). General characteristics of the medicinal product Zolgensma. Available at: [https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis\\_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf](https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-11-28-Zolgensma-SmPC.pdf). (In Russ.)
14. Cure SMA 2023, Annual SMA Research & Clinical Care Meeting, June 28–30, 2023, Orlando, FL, USA.

**Вклад авторов**

С.Б. Артемьева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обзор литературы, написание статьи; О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, О.Ю. Германенко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных; Е.Д. Белоусова, Д.В. Влодавец: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

S.B. Artemyeva: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, literature review, writing the article; O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakova, O.Yu. Germanenko: data collection, analysis of the obtained data; E.D. Belousova, D.V. Vlodavets: review of publications on the topic of the article, scientific editing of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>  
О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>  
Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>  
А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>  
И.В. Шулякова / I.V. Shulyakova: <https://orcid.org/0009-0006-6335-9995>  
Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>  
О.Ю. Германенко / O.Yu. Germanenko: <https://orcid.org/0000-0001-8977-5766>  
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

**Конфликт интересов.** С.Б. Артемьева, О.А. Шидловская, Ю.О. Папина, А.В. Монахова, И.В. Шулякова, Е.Д. Белоусова, О.Ю. Германенко заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Д.В. Влодавец является главным исследователем в клинических исследованиях препарата ридиплам NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), препарата нусинерсен NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), препарата бранаплам NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), препарата ANB-004 NCT05747261 (АО «Биокад»).

**Conflict of interest.** S.B. Artemyeva, O.A. Shidlovskaya, Yu.O. Papina, A.V. Monakhova, I.V. Shulyakova, E.D. Belousova, O.Yu. Germanenko declare no conflict of interest.

D.V. Vlodavets is a Primary Investigator in clinical trials of risdiplam NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), nusinersen NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), branaplam NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), substance ANB-004 NCT05747261 (BIOCAD).

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

**Funding.** The work was performed without external funding.

# 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.

## 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 (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

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

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

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

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

### Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [neurotmscular.diseases@gmail.com](mailto:neurotmscular.diseases@gmail.com).

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**