

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Основополагающее значение
понятий «амбулаторность»
и «неамбулаторность» в комплексной
оценке состояния пациентов
с мышечной дистрофией Дюшенна**

**Проксимальная спинальная мышечная
атрофия 5q в Республике Северная
Осетия – Алания: популяционно-
генетические особенности, проблемы
диагностики и перспективы лечения**

**Дифференциальная диагностика
миопатии и множественной
эпифизарной дисплазии, обусловленной
мутациями в гене *COMP*, в детском
возрасте**

NEUROMUSCULAR 2

ТОМ 12

2 0 2 2

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

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

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



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com
Выпускающий редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Нервно-мышечные болезни.
2022. Том 12. № 2. 1–72.

Сдано в печать: 07.06.2022

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 7500 экз.

Бесплатно.
www.nmb.elpub.ru

2 ТОМ 12
'22

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Бардаков Сергей Николаевич, к.м.н., невролог, специалист по функциональной диагностике, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, 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)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

The journal of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

2^{Vol. 12}
'22

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

Managing Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomilujko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

ISSN 2222-8721 (Print)
ISSN 2413-0443 (Online)
Nervno-Myshechnye Bolezni.
2022. Volume 12. No 2. 1-72.
Submitted: 07.06.2022.

©PH "ABV-Press", 2022
Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane,
13 building 16.
7,500 copies. Free distribution.
www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova Elena L. (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Full Member of European Sleep Research Society (ESRS), Head Sleep Medicine Center University Hospital Moscow State University (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Head of the Neuromorphology Department, Research Center of Neurology, Chair for Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Т.А. Гремякова, С.Б. Артемьева, Н.Д. Вашакмадзе, И.П. Витковская, В.И. Гузева, О.В. Гузева, Л.М. Кузенкова, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, Т.М. Первунина, Н.Л. Печатникова, Т.В. Подклетнова, Г.Е. Сакбаева, А.А. Степанов, В.М. Суслов, О.И. Гремякова, Н.И. Шаховская, С.С. Никитин*
Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.А. Грозова, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, А.О. Чечёткин, А.В. Мансурова, Е.В. Гнедовская, А.О. Гуца*
Эффективность локальной инъекционной терапии и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом карпальном туннельном синдроме средней степени тяжести: результаты рандомизированного клинического исследования. 19
- И.С. Тебиева, А.Ф. Муртазина, С.Б. Артемьева, Ю.В. Габисова, Р.А. Зинченко*
Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы диагностики и перспективы лечения 28
- Т.В. Маркова, В.М. Кенис, С.С. Никитин, Е.В. Мельченко, Т.С. Нагорнова, Д.В. Осипова, А.Э. Алиева, Я.С. Югено, Е.Ю. Захарова, Е.Л. Дадали*
Дифференциальная диагностика миопатии и множественной эпифизарной дисплазии, обусловленной мутациями в гене *COMP*, в детском возрасте 37
- С.А. Курбатов, В.М. Кенис, М.В. Савина, И.С. Клейменова, Н.С. Приймак, Ю.В. Крюков, А.А. Кокорина, Н.В. Ряднинская, И.А. Кузнецова, О.А. Щагина, А.В. Поляков*
Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев 47
- А.Ю. Юрков, Т.И. Шустова, Н.С. Алексеева, В.И. Попадюк, П.В. Начаров*
Вегетативная иннервация голосового отдела гортани человека 64

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ.

 70

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- T.A. Gremyakova, S.B. Artemyeva, N.D. Vashakmadze, I.P. Vitkovskaya, V.I. Guzeva, O.V. Guzeva, L.M. Kuzenkova, S.V. Mikhailova, L.P. Nazarenko, T.M. Pervunina, N.L. Pechatnikova, T.V. Podkletnova, G.E. Sakbaeva, A.A. Stepanov, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova, N.I. Shakhovskaya, S.S. Nikitin*
The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria 11

ORIGINAL REPORTS

- D.A. Grozova, N.A. Suponeva, D.A. Grishina, A.O. Chechotkin, A.V. Mansurova, E.V. Gnedovskaya, A.O. Gushcha*
Efficacy of local injection therapy versus wrist splinting in moderate idiopathic carpal tunnel syndrome: the results of a randomized clinical trial 19
- I.S. Tebieva, A.F. Murtazina, S.B. Artemieva, Yu.V. Gabisova, R.A. Zinchenko*
Proximal spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania: population-genetic features, diagnostic problems and treatment prospects. 28
- T.V. Markova, V.M. Kenis, S.S. Nikitin, E.V. Melchenko, T.S. Nagornova, D.V. Osipova, A.E. Alieva, Ya.S. Yugenov, E.Yu. Zakharova, E.L. Dadali*
Differential diagnosis of myopathy and multiple epiphyseal dysplasia caused by mutations in the COMP gene in children 38
- S.A. Kurbatov, V.M. Kenis, M.V. Savina, I.S. Kleimenova, N.S. Priymak, Yu.V. Kryukov, N.V. Ryadninskaya, I.A. Kuznetsova, O.A. Shchagina, A.V. Poliakov*
Myotonia and myotonic discharges of dystrophic myotonia type 1 at the first decade onset: a literature review and data of the case series 48
- A.Yu. Yurkov, T.I. Shustova, N.S. Alekseeva, V.I. Popadyuk, P.V. Nacharov*
Vegetative innervation of the human vocal larynx 64

INFORMATION FOR AUTHORS 70

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18



Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Т.А. Гремякова¹, С.Б. Артемьева², Н.Д. Вашакмадзе³, И.П. Витковская⁴, В.И. Гузева⁵, О.В. Гузева⁵, Л.М. Кузенкова⁶, С.В. Михайлова⁷, Л.П. Назаренко⁸, Т.М. Первунина⁹, Н.Л. Печатникова⁴, Т.В. Подклетнова⁶, Г.Е. Сакбаева¹⁰, А.А. Степанов¹⁰, В.М. Сулов⁵, О.И. Гремякова¹, Н.И. Шаховская¹¹, С.С. Никитин¹²

¹Благотворительный фонд «Гордей»; Россия, 125466 Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29;

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

³ФГБНУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;

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

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., 2;

⁶ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

⁷Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

⁸НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, набережная реки Ушайки, 10;

⁹Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

¹⁰ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

¹¹ГБУЗ МО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1;

¹²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Татьяна Андреевна Гремякова tag@dmd-russia.ru

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – фатальное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего белок дистрофин. В результате развивающегося и прогрессирующего повреждения и атрофии мышц пациенты теряют способность к самостоятельному передвижению, у них развиваются респираторные и кардиологические нарушения. На разных стадиях МДД используются разные методы ведения. Клинический эффект новых методов таргетной терапии МДД может зависеть от стадии болезни на момент назначения лечения: амбулаторной, когда пациент ходит самостоятельно, или неамбулаторной, когда способность к самостоятельной ходьбе утрачена. Сегодня нет единых критериев статуса пациента с точки зрения амбулаторности, а в клинических исследованиях и реальной практике используются разные подходы к ее оценке. Тем не менее определение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» критично для пациентов с МДД, так как подходы к ведению пациентов в амбулаторной и неамбулаторной стадии болезни различны. В статье представлены обзор, сравнение и анализ определений «амбулаторность» и «неамбулаторность», использованных в клинических исследованиях, реальной медицинской практике, международных стандартах и рекомендациях.

По итогам анализа предлагается в реальной клинической практике трактовать амбулаторность больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а потерей амбулаторности считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, амбулаторность, неамбулаторность, рекомендации, клинические исследования, регуляторные документы, дистрофин, консенсус

Для цитирования: Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):10–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18.

The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria

T.A. Gremyakova¹, S.B. Artemyeva², N.D. Vashakmadze³, I.P. Vitkovskaya⁴, V.I. Guzeva⁵, O.V. Guzeva⁵, L.M. Kuzenkova⁶, S.V. Mikhailova⁷, L.P. Nazarenko⁸, T.M. Pervunina⁹, N.L. Pechatnikova⁴, T.V. Podkletnova⁶, G.E. Sakbaeva¹⁰, A.A. Stepanov¹⁰, V.M. Suslov⁵, O.I. Gremyakova¹, N.I. Shakhovskaya¹¹, S.S. Nikitin¹²

¹Charitable Foundation “Gordey”; 29 Sokolovo-Meshcherskaya St., Moscow 125466, Russia;

²Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

³Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A Litovskiy Boulevard, Moscow 11759, Russia;

⁴Morozov Children’s City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Lane, Moscow 119049, Russia;

⁵Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

⁶National Medical Research Center for Children’s Health; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

⁷Russian Children’s Clinical Hospital; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

⁸Research Institute of Medical Genetics; 10 Ushayka River Embankment, Tomsk 634050, Russia;

⁹Institute of Perinatology and Pediatrics; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

¹⁰Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the President Administration; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

¹¹Psycho-neurological Hospital for Children with CNS Lesions with Mental Disorders; 1 Ivana Susanina St., Moscow 127486, Russia;

¹²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Tatyana Andreevna Gremyakova tag@dmd-russia.ru

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a fatal neuromuscular disease due to a mutation in the gene encoding dystrophin synthesis. In patients, muscle damage and atrophy progresses, the ability to move independently decreases as well as respiratory and cardiac functions. At various stages of the disease, different methods of care and treatment of patients with DMD are used. The clinical effect of new methods of DMD target therapy may depend on the stage of development of the disease (ambulatory or non-ambulatory). To date, there are no unified criteria for assessing the status of a patient in terms ambulatory. In clinical trials and real clinical practice, different approaches are used to assess the patient’s status. However, the conclusion about the functional capabilities is critical for patients with DMD as approaches in management of patients in ambulatory and non-ambulatory stages differ significantly. This necessitates expert consensus to achieve consistency and avoid any of discrepancies on that issue.

The paper reviews the available published data on the concepts of “ambulatory” and “non-ambulatory” used in clinical trials, real clinical practice, international standards and recommendations. As a conclusion of this analysis, it is proposed in real clinical practice to interpret “ambulation” in DMD patients as ability to walk without the use of assistive devices and without specifying the distance and time, and “non-ambulation” as condition in which the patient is forced to constantly use a wheelchair both indoors and outdoors.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, ambulatory, nonambulatory, recommendations, clinical research, regulatory documents, dystrophin, consensus

For citation: Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Vashakmadze N.D. et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;12(1):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — фатальное нейромышечное заболевание, наследуемое по X-сцепленному типу. Развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок дистрофин. Мутация приводит к недостаточной выработке или синтезу неполноценного дистрофина — белка цитоскелета, отвечающего за прочность, стабильность и функциональную актив-

ность мышечных волокон. Распространенность МДД, по данным разных источников, составляет 1:3500–1:6000 новорожденных мальчиков [1].

У пациентов с МДД развиваются прогрессирующее повреждение и атрофия мышц, что приводит к задержке моторного развития, нарастающей мышечной слабости, постепенной утрате способности к самостоятельному передвижению, респираторным и кардиологическим

нарушениям. Смерть, как правило, наступает в возрасте 20–30 лет из-за нарушения функции дыхания или сердечной недостаточности [2, 3].

Течение болезни принято разделять на несколько стадий в зависимости от способности ребенка самостоятельно передвигаться, т. е. быть амбулаторным.

Доклиническая стадия болезни — первые 2–3 года жизни ребенка; это период интенсивного естественного роста мышц, преобладающий над дистрофическими процессами, в связи с чем симптомы болезни слабо выражены и могут быть не замечены родителями и недооценены врачом. Тем не менее уже в это время возможно наблюдать следующие признаки задержки моторного развития: ребенок позже начинает держать голову, позже способен самостоятельно сидеть, стоять и ходить. У части пациентов отмечается задержка речевого и когнитивного развития. Также может быть выявлено бессимптомное повышение уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) непеченочного генеза. Перечисленные признаки должны привлечь внимание врача, особенно в семьях с отягощенным анамнезом. Тем не менее большинству мальчиков, страдающих МДД, диагноз устанавливается на более поздних стадиях болезни.

На ранней амбулаторной стадии (обычно с 3–5 лет) появляются классические признаки МДД: нарастающая мышечная слабость, быстрая утомляемость, неуклюжесть, частые падения, затруднения при подъеме по лестнице. При подъеме с пола пациент использует прием Говерса (последовательно опирается руками о пол, колени, бедра для того, чтобы принять вертикальное положение), формируется своеобразная «утиная» походка, ходьба на пальцах ног из-за контрактуры голеностопных суставов, развиваются выраженная псевдогипертрофия мышц голени («булавовидные» голени), «крыловидные» лопатки, «осиная» талия, гиперлордоз. Снижаются тонус мышц и сухожильные рефлексы, появляется тугоподвижность в суставах. Атрофия и слабость мышц более выражены в проксимальных отделах конечностей.

На поздней амбулаторной стадии мышечная слабость нарастает. Ходьба существенно затрудняется, прогрессируют патологические изменения позвоночного столба и контрактуры, особенно в голеностопных суставах.

Ранняя неамбулаторная стадия характеризуется утратой способности самостоятельно ходить, для передвижения ребенку требуется инвалидное кресло.

На поздней неамбулаторной стадии функции верхних конечностей постепенно утрачиваются, и даже в инвалидном кресле ребенок самостоятельно передвигаться не может, нарастает сердечная и легочная недостаточность, развиваются осложнения болезни [4].

На разных стадиях заболевания подходы к медикаментозному лечению и протоколы реабилитации,

показания к хирургическому вмешательству пациентов с МДД будут отличаться. Также используемые методы оценки прогрессирования болезни и моторных функций будут приводить к разным выводам о состоянии пациента с МДД. Сегодня уже доступны или находятся на разных этапах разработки новые методы патогенетической терапии МДД, включая препараты для генной терапии и общетерапевтического лечения, оптимальная эффективность которых может зависеть от стадии болезни в момент их назначения. При этом такие основополагающие понятия для оценки состояния пациента с МДД, как «амбулаторность» и «неамбулаторность», до сих пор не имеют общепринятых определений и продолжают обсуждаться. Для устранения понятийных разночтений и согласованности действий необходим консенсус, гарантирующий единообразие в подходах к ведению пациентов.

Целью настоящей работы является анализ публикаций, клинических исследований, международных и национальных рекомендаций на предмет дефиниций и критериев амбулаторности и неамбулаторности у пациентов с МДД.

Определения

Понятия «амбулаторность» и «неамбулаторность» имеют разные трактовки и критерии оценки в разных источниках. Так, понятие «амбулаторность», лимитирующее отбор пациентов по критериям включения в клинические исследования (либо исключения из них), в большинстве случаев более строгое. Это необходимо для получения максимально достоверной информации на однородной выборке пациентов о динамике изменения состояния пациента в рамках исследования, эффективности экспериментального лечения.

Определения и критерии обсуждаемых дефиниций, используемые в реальной клинической практике, приведенные международными регуляторами и описанные в клинических рекомендациях/стандартах лечения, часто не соответствуют критериям амбулаторности в клинических исследованиях.

Международные и национальные консенсусные рекомендации. В изученных международных и национальных рекомендациях определение амбулаторности не встречается, но указываются некоторые ее признаки, тогда как определение неамбулаторности найдено в 2 из 5 приведенных источников (табл. 1):

- в международных консенсусных рекомендациях 2010 г. определения обсуждаемых понятий отсутствуют, однако указаны их признаки. Так, в поздней амбулаторной стадии пациент теряет способность подниматься по ступенькам и вставать с пола. В ранней неамбулаторной стадии пациент в состоянии поддерживать позу и способен перемещаться какое-то время без посторонней помощи. Также указано, что в амбулаторной стадии используются следующие тесты на время для оценки моторной

функции: тест ходьбы на 10 метров, тест 6-минутной ходьбы, время подъема с пола, время подъема по лестнице на 4 ступени, время подъема с кресла. Для поздней амбулаторной и ранней неамбулаторной стадий релевантным тестом может быть оценка времени, за которое пациент надевает футболку. В поздней неамбулаторной стадии тесты на время неприменимы [5];

- в международных консенсусных рекомендациях 2018 г. обсуждаемые понятия также не определены, несмотря на разделение стадий болезни на амбулаторную (раннюю и позднюю) и неамбулаторную (раннюю и позднюю) [5];
- в национальных консенсусных рекомендациях Испании неамбулаторная стадия болезни описана как стадия утраты пациентом способности ходить [6];
- в национальных консенсусных рекомендациях Бразилии обсуждаемые понятия не расшифровываются [7];
- в национальных рекомендациях Канады для пациентов с МДД ранняя неамбулаторная стадия определена как стадия, в которой пациент вынужден использовать инвалидное кресло для передвижения [8].

Таким образом, большинство международных рекомендаций и стандартов не приводят конкретных критериев обсуждаемых понятий и оперируют такими широкими определениями, как потеря способности ходить и постоянная зависимость от инвалидного кресла, что обеспечивает персонифицированный и гибкий подход к ведению конкретного пациента в условиях реальной клинической практики.

Международные регуляторы. Понятие амбулаторности встречается в рекомендациях Европейского медицинского агентства (ЕМА) по проведению клинических исследований у пациентов с миодистрофией Дюшенна/Беккера (“Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy”). Амбулаторность определяется как «важная веха для пациентов с МДД». Обсуждается амбулаторный статус, но его четкого определения также не приводится. В рамках клинических исследований ЕМА рекомендует использовать тесты для оценки выносливости и способности ходить исключительно в амбулаторной стадии заболевания [9].

Национальный институт совершенствования здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании определяет неамбулаторность как «неспособность более стоять даже с опорой и полную зависимость от инвалидного кресла дома и на улице, за исключением случаев, связанных с травмой или интеркуррентным заболеванием» [10].

В документе Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), посвященном МДД [11], определения обсуждаемых понятий отсутствуют.

Таблица 1. Определения «амбулаторности», «неамбулаторности», «потери амбулаторности» в международных и национальных клинических рекомендациях

Table 1. Ambulation, non-ambulatory and loss of ambulation definitions in international and national clinical guidelines

Источник Reference	Понятия амбулаторности/неамбулаторности Ambulation/non-ambulatory definitions
Consensus Standard of Care (K. Bushby et al., 2010) [5]	Не определено, однако указываются признаки стадии болезни и тесты для оценки моторной функции (в том числе на время), которые могут быть использованы на амбулаторной и неамбулаторной стадиях Not defined, but signs of the disease stage and tests to assess motor function (including timed tests) are indicated, to be used in ambulatory and non-ambulatory stages of Duchenne muscular dystrophy
Consensus Standard of Care (D. Birkkrant et al., 2018) [1]	Не определено Not defined
Spanish Consensus Guidelines (N.A. Osorio et al., 2018) [6]	Неамбулаторность: пациенты теряют способность ходить Non-ambulatory: patients lose the ability to walk
Brazil Consensus Guidelines (A.P. Q.C. Araujo et al., 2017) [7]	Не определено Not defined
The Diagnosis and Management of DMD (guide for families) [8]	Неамбулаторность: пациент вынужден использовать инвалидное кресло Non-ambulatory: patients need to use a wheelchair

Таким образом, в документах международных регуляторов нет конкретных количественных параметров (метров, шагов, секунд), позволяющих определять и разграничивать стадии болезни. В то же время NICE четко связывает неамбулаторность с полной зависимостью пациента от инвалидного кресла и невозможностью стоять даже с опорой.

Данные других источников литературы. Определения понятий «амбулаторность», «неамбулаторность», «потеря амбулаторности» даны в ряде публикаций, в том числе основанных на анализе данных крупных обсервационных исследований (табл. 2), таких как:

- регистр MD STARnet (The Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking and Research Network, США) – ретро- и проспективный регистр пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера, выявленных с 1 января 1982 г. до 21 декабря 2011 г. Регистр основан в 2002 г. наблюдающими за пациентами Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [12, 13];
- CCHMC (The Comprehensive Neuromuscular Center at Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, США) – регистр, содержащий в электронном виде

данные пациентов с МДД, наблюдавшихся в Центрах с 2004 до 2017 г. [14];

- CINRG DMD-NHS (The Co-operative International Neuromuscular Research Group DMD Natural History Study, США) – проспективный регистр естественного течения МДД, содержащий данные более 340 пациентов [15];
- DuchenneConnect – масштабный пациентский регистр, включающий данные пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера [16].

Из приведенных выше 11 работ количественные критерии для определения амбулаторности присутствуют лишь в 4, при этом подходы к ее оценке различны. В работах С.М. McDonald и соавт. (2013) [15] и L.N. Servais и соавт. (2013) [17] данный критерий представляет собой способность пациентов пройти 10 м, в то время как в публикации С. Vuillerot и соавт. (2009) [18] предлагается определение амбулаторности как способности пройти 10 шагов без помощи и без ограничения по

времени. В исследовании К.К. Naarding и соавт. (2020) потеря амбулаторности трактуется как невозможность пройти без поддержки 5 м [20]. В остальных 7 исследованиях используются качественные критерии потери амбулаторности, такие как постоянное использование инвалидного кресла, полная зависимость от инвалидного кресла, потеря способности ходить без поддержки и/или специальных устройств [12–14, 16]. Из рассмотренных источников особенно выделяется клиническое исследование NCT01098708 [22], в котором неамбулаторность является критерием включения и определяется как невозможность ходить уже больше 1 года. Это еще раз подчеркивает, насколько трактовки данных понятий могут варьировать в зависимости от целей и задач конкретного клинического исследования.

Кроме того, в ряде работ пациенты были разделены на группы амбулаторных и неамбулаторных, но при этом нет информации по определению данных терминов.

Таблица 2. Определения «амбулаторность», «неамбулаторность», «потеря амбулаторности» в литературе

Table 2. Ambulation, non-ambulatory and loss of ambulation definitions in investigated references

Источник Reference		Определение Definition
MD STARnet	S. Pettygrove et al., 2014 [12]	Потеря амбулаторности (начало потери амбулаторности): возраст, когда пациент перестает ходить или постоянно использует инвалидное кресло
	S. Kim et al., 2017 [13]	Loss of ambulation (onset of ceased ambulation): the age when the individual ceases walking or uses a wheelchair full time
CINRG Study Group	C.M. McDonald et al., 2013 [15]	Неамбулаторность: пациент не способен пройти 10 м при проведении теста на время – бега/ходьбы на 10 м Non-ambulatory: a subject is unable to ambulate 10 metres on a 10 m walk/run test
Duchenne-Connect	R. Wang et al., 2018 [16]	Потеря амбулаторности: постоянное использование инвалидного кресла Loss of ambulation: full time wheelchair use
CCHMC	J.R. Marden et al., 2020 [14]	Потеря амбулаторности: >4 баллов по шкале функциональной мобильности, что у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна соответствует необходимости постоянного использования инвалидного кресла Loss of ambulation: Functional Mobility Scale (FMS) score >4, which is indicative of patients' full-time use of a wheelchair for mobility in Duchenne muscular dystrophy
Другие исследования	L.N. Servais et al., 2013 [17]	Неамбулаторность: пациент не способен пройти более 10 м без поддержки Non-ambulatory: a subject is unable to walk more than 10 meters without human assistance
	C. Vuillerot et al., 2009 [18]	Амбулаторность: пациент способен пройти 10 шагов без поддержки и временного ограничения (шаг в данном случае определяется как каждое движение ноги с касанием пола) Ambulation (ability to walk): ability of a participant to move 10 steps forward without help and without a time limit (a step was counted when each foot moved forward touched the floor)
	B.F. Steffensen et al., 2002 [19]	Неамбулаторность: полная зависимость от инвалидного кресла Non-ambulatory: totally wheelchair dependency
	K.J. Naarding et al., 2020 [20]	Потеря амбулаторности: пациент не способен пройти 5 м без поддержки или ортезов Loss of ambulation: a subject is unable to walk 5 m without assistance or orthoses
	A.M. Connolly et al., 2015 [21]	Неамбулаторность: пациент не способен ходить без поддержки или вспомогательных средств Non-ambulatory: a subject is unable to walk without braces or assistive devices
	Study NCT01098708 [22]	Неамбулаторность: пациент не может ходить без вспомогательных средств 1 год или более Non-ambulatory: a subject is unable to walk without assistive devices for greater than or equal to one year

В некоторых исследованиях определяли возраст потери амбулаторности, но дефиниция данного термина не уточнялась [23–30]. В систематическом обзоре, проведенном S. Ryder и соавт. (2017), обнаружена значительная гетерогенность исследований с точки зрения критериев, используемых для оценки амбулаторного статуса, использования инвалидных кресел, мобильности, сколиоза, сердечной и дыхательной функции и интеллекта [31].

Амбулаторность и неамбулаторность в клинических исследованиях

1. Лекарственный препарат аталурен. В большинстве клинических исследований по оценке эффективности и безопасности аталурена — таргетного препарата генной терапии МДД, обусловленной нонсенс-мутацией, в качестве первичной конечной точки рассматривали изменение теста 6-минутной ходьбы (6MWD), а как вторичные конечные точки — оценку функциональных тестов на время (time function tests, TFT). Выполнение тестов и оценка проводились при каждом визите [32–34]. В связи с этим пациент мог быть включен в исследование, только будучи способным пройти определенную дистанцию во время теста 6MWD или TFT. Таким образом, в рамках конкретных исследований тесты 6MWD или TFT соотносились с понятием амбулаторности.

Так, в исследовании фазы IIb критерий включения подразумевал способность пройти 75 м в тесте 6MWD, в исследованиях ACT DMD и 041 (фаза III) — способность пройти ≥ 150 м и ≤ 80 % от расчетной величины для возраста и роста пациента, а в исследовании 019 понятие «неамбулаторность» определялось как «невозможность пройти/пробежать 10 м больше чем за 30 с» [35].

Данные критерии определялись дизайном конкретного исследования, разработанным для возможности отследить динамику прогрессирования заболевания в контрольной и экспериментальной группах и сравнить их между собой.

В то же время в обсервационном исследовании STRIDE по оценке долгосрочной эффективности и безопасности аталурена в реальной клинической практике неамбулаторность определяли как «полную зависимость от инвалидного кресла» [36].

2. Лекарственные препараты для коррекции пропуска экзона 45, 51, 53. В открытое многоцентровое исследование 204 (NCT02286947) для оценки безопасности и переносимости лечения этеплирсеном у мальчиков с диагнозом МДД в возрасте от 7 до 21 года были включены «минимально амбулаторные» или «неамбулаторные». Минимально амбулаторные пациенты определялись как способные самостоятельно пройти 10 м за 30 с или более либо как неспособные пройти ≥ 300 м в тесте 6MWD, неамбулаторные пациенты — как неспособные самостоятельно стоять [37]. В клинических исследованиях этеплирсена в критерии включения входили результаты теста 6MWD в диапазоне 180–440 м (исследования

201 NCT01396239 [38]/202 NCT01540409 [39]) и >300 м (исследование 301 PROMOV NCT02255552 [40]).

Критерии включения пациентов с МДД в исследование NCT02500381 [41] препаратов SRP-4045 (казимерсен) и SRP-4053 (голодирсен) (ESSENCE) достаточно жесткие: значения теста 6MWD были в диапазоне 300–450 м. Первичной конечной точкой являлось изменение дистанции, пройденной за 6 мин на 96-й неделе исследования, по сравнению с исходным уровнем. Одна из вторичных конечных точек — потеря амбулаторности. В исследование набирали неамбулаторных и амбулаторных пациентов, которые могли пройти не меньше 300 м в тесте 6MWD. К неамбулаторным пациентам относили утративших способность ходить (0 м по тесту 6MWD). В исследовании появляется дополнительный термин «ограниченная амбулаторность». Исследование планирует предоставить дополнительные доказательства клинической эффективности, безопасности и фармакокинетики длительного лечения казимерсеном в более репрезентативной когорте пациентов.

В исследовании NCT04060199 [42] по оценке эффективности и безопасности вилтоларсена у пациентов с МДД, способных к самостоятельному передвижению (RACER53), амбулаторность определяют как способность ходить самостоятельно; функциональный показатель включения в исследование — способность ходить без поддержки и время подъема пациента из положения лежа менее 10 с.

В клиническом исследовании NCT04768062 [43] по оценке безопасности и эффективности вилтоларсена у амбулаторных пациентов с МДД (RACER53-X) в критериях включения указано: мальчики, подростки, взрослые. В качестве вторичных конечных точек используются стандартные тесты на время и оценка по шкале «Северная Звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA).

В клиническом исследовании NCT04956289 [44] по оценке безопасности, переносимости и эффективности вилтоларсена у амбулаторных и неамбулаторных пациентов с МДД вторичные конечные точки включают не только тесты на время для первой группы пациентов, но и тесты оценки силы рук и оценку функции легких.

Понятия «амбулаторность» и «неамбулаторность» в инструкциях таргетных лекарственных препаратов для лечения МДД. В инструкции по применению аталурена показание к применению обозначено следующим образом: «Лечение мышечной дистрофии Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией в гене дистрофина у ходячих пациентов старше 2 лет. Наличие нонсенс-мутации в гене дистрофина должно определяться генетическим тестированием» [45]. Верхняя граница возраста пациента и количественные параметры амбулаторности для назначения препарата в инструкции отсутствуют.

Показание к применению этеплирсена — МДД, вызванная мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 51с пропуском экзона 51 [39]. Препарат исследовали на когорте пациентов в возрасте от 4 до 19 лет без указания статуса их амбулаторности.

Инструкция по применению голодирсена рекомендует назначать препарат детям с МДД, вызванной мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 53. Возраст детей в приводимом в инструкции исследовании — 6–13 лет. Указаний по обсуждаемым понятиям в документе нет [46].

Инструкция вилтолурсена [47] не содержит указаний по определению амбулаторности больных для назначения препарата, но имеет ссылку, что препарат изучали в когорте амбулаторных детей в возрасте от 10 до 12 лет, которые не менее 3 мес получали кортикостероиды. Также указывается, что в другом исследовании препарат использовали в когорте амбулаторных и неамбулаторных пациентов в возрасте от 5 до 18 лет.

Казимерсен рекомендуют назначать детям с МДД, вызванной мутациями гена дистрофина, корректируемыми пропуском экзона 45. Возраст детей в исследовании — 7–13 лет. Указаний по оценке способности пациентов передвигаться в инструкции нет [48].

Таким образом, 4 из 5 инструкций по применению и назначению обсуждаемых генотерапевтических препаратов не содержат определения амбулаторности, а в случае ее упоминания нет четких критериев понятия и его количественной оценки.

Заключение

В основных проанализированных источниках литературы понятия «амбулаторный пациент» и «неамбулаторный пациент» не имеют однозначного определения. Международные и национальные клинические рекомендации и стандарты также оперируют достаточно широкими определениями обсуждаемых понятий, не опираясь на какие-либо строгие критерии.

Разночтения дефиниции имеются в клинических исследованиях, но при этом исследования часто ставят более жесткие критерии, что объясняется необходи-

мостью регулярного измерения и сопоставления тех или иных параметров в экспериментальной и контрольной группах. В то же время в реальной клинической практике, международных, локальных клинических рекомендациях и обсервационных исследованиях чаще используются более мягкие критерии обсуждаемых понятий, что приводит к разным вариантам определений. Амбулаторность преимущественно определяется как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени. В отдельных случаях используются количественные критерии (время прохождения дистанции, время подъема из положения лежа и т. д.). В качестве определения неамбулаторности/потери амбулаторности чаще встречаются качественные критерии, такие как постоянная потребность в использовании инвалидного кресла для передвижения, невозможность ходить или стоять с поддержкой.

Так или иначе понятие амбулаторности является вопросом врачебного консенсусного суждения, которое должно учитывать индивидуальные аспекты пациента в каждом конкретном случае. Для Российской Федерации врачебный консенсус по определению данных параметров у пациентов с МДД имеет особое значение в связи с работой фонда «Круг добра», который на основе врачебных консилиумов проводит закупки дорогостоящих таргетных препаратов, замедляющих прогрессирование болезни и улучшающих качество жизни пациентов. Определение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» критично также при выборе тактики ведения пациентов с МДД, находящихся на разных стадиях болезни.

На основании проведенного анализа предлагаем в реальной клинической практике трактовать амбулаторность больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств, без указания проходимой дистанции и времени на ее преодоление, а под потерей амбулаторности считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
2. Guiraud S., Chen H., Burns D.T., Davies K.E. Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Physiol* 2015;100:1458–67. DOI: 10.1113/EP085308.
3. Van Ruiten H., Bushby K., Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ* 2017;2:90–9.
4. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. 17 December 2015. EMA/CHMP/236981/2011. P. 2.
5. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9(1):77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
6. Osorio N.A., Cantillo M.J., Salas C.A. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy.

- Neurologia 2019;34(7):469–81.
DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.001.
7. Araujo A.P.Q.C., Carvalho A.A.S., Cavalcanti E.B.U. et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2017;75(8):104–13.
DOI: 10.1590/0004-282x20170112.
8. The Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: <https://muscle.ca/wp-content/uploads/2019/09/DMDstandardsofcare-EN.pdf>.
9. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. 17 December 2015. EMA/CHMP/236981/2011. P. 9.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (*HST3*). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense-mutation-in-the-dystrophin-gene-pdf-1394899207621>.
11. Duchenne Muscular Dystrophy and Related Dystrophinopathies: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry". U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2018. Available at: <https://www.fda.gov/media/92233/download>.
12. Pettygrove S., Lu Z., Andrews J.G. et al. Sibling concordance for clinical features of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2014;49(6):814–21.
DOI: 10.1002/mus.24078.
13. Kim S., Zhu Y., Romitti P.A. et al. Associations between timing of corticosteroid treatment initiation and clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Dis* 2017;27(8):730–7.
DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.019.
14. Marden J.R., Freimark J., Yao Z. et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. *J Compar Effect Res* 2020;9(3):177–89.
DOI: 10.2217/ce-2019-0170.
15. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. CINRG Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study – a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: Design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve* 2013;48(1):32–54.
DOI: 10.1002/mus.23807.
16. Wang R., Barthelmy T.F., Martin A.S. et al. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum Mut* 2018;39(9):1193–202.
DOI: 10.1002/humu.23561.
17. Servais L., Deconinck N., Moraux A. et al. Innovative methods to assess upper limb strength and function in non-ambulant Duchenne patients. *Neuromusc Dis* 2013;23(2):139–48.
DOI: 10.1016/j.nmd.2012.10.022.
18. Vuillerot C., Girardot F., Payan C. et al. Monitoring changes and predicting loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy with the Motor Function Measure. *Dev Med Child Neurol* 2009;52(1):60–5.
DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03316.x.
19. Steffensen B.F., Lyager S., Werge B. et al. Physical capacity in non-ambulatory people with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(9):623–32.
DOI: 10.1017/s0012162201002663.
20. Naarding K.J., Harmen R., Erik W. et al. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94(13):E1386–E1394.
DOI: 10.1212/WNL.0000000000008939.
21. Connolly A.M., Malkus E.C., Mendell J.R. et al. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2015;51(4):522–32.
DOI: 10.1002/mus.24346.
22. NCT01098708. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098708>.
23. Alman B.A., Raza S.N., Biggar W.D. Steroid treatment and the development of scoliosis in males with Duchenne muscular dystrophy. *J Bone Joint Surg* 2004;86-A(3):519–24.
DOI: 10.2106/00004623-200403000-00009.
24. Kinali M., Main M., Eliahoo J. et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(3):160–6.
DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.12.002.
25. Ricotti V., Ridout D.A., Scott E. et al. NorthStar Clinical Network. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013;84(6):698–705.
DOI: 10.1136/jnnp-2012-303902.
26. Mendell J.R., Goemans N., Lowes L.P. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016;79(2):257–71.
DOI: 10.1002/ana.24555.
27. Humbertclaude V., Hamroun D., Bezzou K. et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(2):149–60.
DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.07.001.
28. Goemans N., Signorovitch J., Sajeev G. et al. P202A composite prognostic score for time to loss of walking ability in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromusc Dis* 2019;29:S108.
DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.257.
29. Deighton A., Szabo S., Salhany R. et al. Pro63 the natural history of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid era: a systematic review of studies from Canada and the US. *Value Health* 2019;22:S852.
DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.2393.
30. Szabo A., Szabo S., Gooch K. et al. Pro65 variability in age at loss of ambulation by genotype among boys with Duchenne muscular dystrophy. *Value Health* 2019;22:S853.
DOI: 10.1016/j.jval.2019.09.2395.
31. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:79.
DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3.
32. Bushby K., Finkel R., Wong B. et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50(4):477–87.
DOI: 10.1002/mus.24332.
33. McDonald C.M., Campbell C., Torricelli R.E. et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10101):1489–98.
DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.
34. Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy, 2020. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631>.
35. McDonald C.M., Muntoni F., Penematsa V. et al. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Compar Effect Res* 2022;11(3):139–55.
DOI: 10.2217/ce-2021-0196.
36. Muntoni F., Desguerre I., Guglieri M. et al. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Compar Effect Res* 2019;8(14):1187–200.
DOI: 10.2217/ce-2019-0086.
37. Khan N., Eliopoulos H., Han L. et al. Eteplirsen investigators and the CINRG DNHS investigators. Eteplirsen treatment attenuates respiratory decline in ambulatory and non-ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromusc Dis* 2019;6:213–25.
DOI: 10.3233/JND-180351.
38. NCT01396239. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396239>.

39. NCT01540409. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01540409>.
40. NCT02255552. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552>.
41. NCT02500381. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381>.
42. NCT04060199. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060199>.
43. NCT04768062. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768062>.
44. NCT04956289. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956289>.
45. Ataluren. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=63d61549-3c36-4239-9bbe-3913ff25b3ef&t= <https://medum.ru/ataluren>.
46. VYONDYS 53 (golodirsen) injection label. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211970s000lbl.pdf.
47. Highlights of prescribing information – Viltolarsen. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212154s000lbl.pdf.
48. AMONDYS 45 (casmersen) injection label. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213026lbl.pdf.

Вклад авторов

Т.А. Гремякова, О.В. Гузева, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, Т.М. Первунина, А.А. Степанов, Н.И. Шаховская: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
 С.Б. Артемьева, Н.Д. Вашакмадзе, И.П. Витковская, Л.М. Кузенкова, Н.Л. Печатникова, Т.В. Подклетнова, Г.Е. Сакбаева, В.М. Суслов, О.И. Гремякова: сбор, анализ и интерпретация данных;
 С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 В.И. Гузева: окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

T.A. Gremyakova, O.V. Guzeva, S.V. Mikhailova, L.P. Nazarenko, T.M. Pervunina, A.A. Stepanov, N.I. Shakhovskaya: development of the concept and design of the study, writing the article;
 S.B. Artemyeva, N.D. Vashakmadze, I.P. Vitkovskaya, L.M. Kuzenkova, N.L. Pechatnikova, T.V. Podkletnova, G.E. Sakbaeva, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova: collection, analysis and interpretation of data;
 S.S. Nikitin: design of the study, writing the article, final approval of the version of the article;
 V.I. Guzeva: final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Гремякова / T.A. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 Н.Д. Вашакмадзе / N.D. Vashakmadze: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>
 И.П. Витковская / I.P. Vitkovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0740-1558>
 Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 С.В. Михайлова / S.V. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>
 Л.П. Назаренко / L.P. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>
 Т.М. Первунина / T.M. Pervunina: <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>
 Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>
 Т.В. Подклетнова / T.V. Podkletnova: <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>
 Г.Е. Сакбаева / G.E. Sakbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>
 А.А. Степанов / A.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>
 В.М. Суслов / V.M. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>
 О.И. Гремякова / O.I. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8607-1819>
 Н.И. Шаховская / N.I. Shakhovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3117-636X>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Financing. State budget funding.

Статья поступила: 28.02.2022. **Принята к публикации:** 31.03.2022.

Article submitted: 28.02.2022. **Accepted for publication:** 31.03.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-19-27



Эффективность локальной инъекционной терапии и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом карпальном туннельном синдроме средней степени тяжести: результаты рандомизированного клинического исследования

Д.А. Грозова, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, А.О. Чечёткин, А.В. Мансурова, Е.В. Гнедовская, А.О. Гуша
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Андреевна Грозова dariagr@yandex.ru

Введение. Карпальный туннельный синдром (КТС) является наиболее частой компрессионной мононевропатией. Вопросы предпочтительного метода консервативного лечения остаются актуальными, особенно для пациентов со средней степенью тяжести заболевания.

Цель исследования – выполнить сравнительное исследование эффективности локальной инъекционной терапии и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом КТС средней степени тяжести, оценить продолжительность клинического эффекта в периоде наблюдения до 6 мес.

Материалы и методы. В исследование вошло 105 случаев идиопатического КТС средней степени тяжести. Пациенты были рандомизированы в 2 группы в зависимости от проводимого лечения: основная группа ($n = 54$) получила 1 или 2 инъекции с глюкокортикостероидом (бетаметазон 5 мг + 2 мг/1,0 мл) и лидокаином 2 % 1,0 мл под ультразвуковым контролем в запястный канал; контрольной группе ($n = 51$) было назначено ортезирование лучезапястного сустава в ночные часы в течение 1 мес. Первичным критерием эффективности терапии была оценка по клиническим шкалам (SSS, FSS, LANSS, визуально-аналоговая шкала боли) через 1 мес от начала лечения, вторичным критерием эффективности – оценка изменений электрофизиологических и нейросонографических параметров.

Результаты. Через 1 мес после лечения оценки по SSS, FSS, LANSS и визуально-аналоговой шкале боли в группе инъекционной терапии оказались значимо ниже, чем в группе ортезирования ($p < 0,0001$). Достоверное изменение электрофизиологических показателей срединного нерва (укорочение дистальной латентности М- и S-ответа, увеличение амплитуды М- и S-ответа, увеличение сенсорной скорости распространения возбуждения на кисти) и значимое уменьшение площади поперечного сечения срединного нерва на уровне гороховидной кости были отмечены только в группе локальной инъекционной терапии. Средняя продолжительность клинического эффекта локальной инъекционной терапии оказалась больше, чем ортезирования, и составила 4 мес.

Заключение. Через 1 мес от начала лечения локальная инъекционная терапия продемонстрировала более высокую клиническую эффективность по сравнению с ортезированием лучезапястного сустава, продолжительность эффекта составила в среднем 4 мес. Данный метод консервативного лечения является предпочтительным для пациентов с идиопатическим КТС средней степени тяжести.

Ключевые слова: карпальный туннельный синдром, средняя степень тяжести, лечение, локальная инъекция, блокада, кортикостероид, ортезирование

Для цитирования: Грозова Д.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. и др. Эффективность локальной инъекционной терапии и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом карпальном туннельном синдроме средней степени тяжести: результаты рандомизированного клинического исследования. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):19–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-19-27.

Efficacy of local injection therapy *versus* wrist splinting in moderate idiopathic carpal tunnel syndrome: the results of a randomized clinical trial

D.A. Grozova, N.A. Suponeva, D.A. Grishina, A.O. Chechotkin, A.V. Mansurova, E.V. Gnedovskaya, A.O. Gushcha

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

Contacts: Daria Andreevna Grozova dariagr@yandex.ru

Background. Carpal tunnel syndrome is the most common compression mononeuropathy. The choice of the preferred conservative treatment method is still relevant, especially for the patients with the moderate severity of the disease.

Objective: to perform a comparative study of the effectiveness of local injection therapy and wrist splinting in idiopathic moderate carpal tunnel syndrome; to assess the duration of the clinical effect in the follow-up period to 6 months.

Materials and methods. The study included 105 cases of moderate idiopathic carpal tunnel syndrome. Patients were randomized to 2 groups depending on the treatment method: the main group ($n = 54$) received 1 or 2 ultrasound-guided injections with glucocorticosteroid (betamethasone 5 mg + 2 mg/1.0 ml) and lidocaine 2 % 1.0 ml into the carpal canal; the control group ($n = 51$) was assigned wrist splinting at night for 1 month. The primary criterion for therapy effectiveness was evaluation by clinical scales (SSS, FSS, LANSS, Visual Analogue Scale) after 1 month from the treatment initiation. A secondary criterion for the therapy effectiveness was the assessment of changes in electrophysiological and neurosonographic parameters.

Results. The scores for SSS, FSS, LANSS and Visual Analogue Scale were significantly lower at 1 month in the injection therapy group than in the splinting group ($p < 0.0001$). A significant change in the electrophysiological parameters of the median nerve (a decrease the distal motor and sensory latency, an increase in the M- and S-response amplitude, an increase in sensory conduction velocity on the hand) and a significant decrease in the cross-sectional area of the median nerve at the level of the pisiform bone was noted only in the local injection therapy group. The average duration of the local injection therapy clinical effect surpassed the splinting one and reached 4 months.

Conclusion. After 1 month from the start of the treatment, the local injection therapy demonstrated a higher clinical efficacy compared to the wrist splinting, the average duration of the effect reached 4 months. This conservative treatment method is preferred for the patients with moderate idiopathic carpal tunnel syndrome.

Key words: carpal tunnel syndrome, moderate severity, therapy, local injection, blockade, corticosteroid, splinting

For citation: Grozova D.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. et al. Efficacy of local injection therapy *versus* wrist splinting in moderate idiopathic carpal tunnel syndrome: the results of a randomized clinical trial. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-19-27.

Введение

Карпальный туннельный синдром (КТС) является наиболее частой компрессионной мононевропатией верхней конечности, ведущей к ограничению трудоспособности и существенно снижающей качество жизни пациентов [1]. Распространенность КТС составляет 36,08 на 10 000 населения, при этом ежегодная заболеваемость среди мужчин и женщин на 10 000 населения составляет 19,12 и 35,95 соответственно [2]. Симптомы КТС представлены парестезиями, онемением и болью в области иннервации срединного нерва. Усиление симптоматики в ночное время приводит к значимому нарушению сна. Более чем у 50 % пациентов симптомы КТС наблюдаются с обеих сторон [3].

Несмотря на то, что при КТС терапевтические подходы в настоящее время четко определены, вопросы предпочтительного метода лечения КТС до сих пор остаются предметом дискуссий. Особенно остро это касается пациентов с КТС средней степени тяжести, когда имеются жалобы на выраженное онемение и болевой синдром, но еще нет явного двигательного дефицита и атрофии мышц тенара.

Как правило, лечение КТС легкой и средней степени тяжести начинают с консервативных методов, среди которых наиболее часто используют ортезирование лучезапястного сустава и локальное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в запястный канал. Несмотря на большое количество исследований

и обзоров, доказавших эффективность данных методов лечения при КТС [4–8], в настоящий момент опубликовано всего несколько работ, посвященных непосредственному сравнению эффективности ортезирования лучезапястного сустава и локальной инъекционной терапии (ЛИТ) с ГКС, с противоречивыми результатами. Вопросы долгосрочного эффекта указанных методов также остаются предметом дискуссий [9–11]. Таким образом, в настоящее время пока не достигнуто консенсуса в выборе оптимального метода консервативного лечения при КТС средней степени тяжести.

Цель исследования — выполнить сравнительное исследование эффективности ЛИТ и ортезирования лучезапястного сустава при идиопатическом КТС средней степени тяжести, оценить продолжительность клинического эффекта в периоде наблюдения до 6 мес.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 3-6/19 от 27.03.2019). Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Общими критериями включения для всех участников исследования были: 1) возраст от 18 лет; 2) верифицированный по данным электронейромиографии (ЭНМГ) КТС средней степени тяжести (AANEM, 2011), при котором регистрируется увеличение дистальной латентности

М- и S-ответов срединного нерва в отсутствие признаков его аксонального повреждения [12]. Дополнительными критериями включения в группу инъекционной терапии были: 1) наличие добровольного информированного согласия на проведение ЛИТ; 2) отсутствие в анамнезе аллергических реакций на препараты ГКС и лидокаин. Критериями невключения являлись: 1) травмы руки, оперативные вмешательства на руке до включения в исследование, заболевания соединительной ткани, полинейропатии, гипо-/гипертиреоз, сахарный диабет; 2) парез и/или атрофия мышц тенара; 3) беременность; 4) наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ. В случае проведения инъекционной терапии и билатерального КТС в исследование включалась одна, наиболее пораженная кисть.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы в зависимости от метода лечения. В основной группе ($n = 54$) пациентам проводилась локальная инъекция препаратами ГКС (бетаметазон 5 мг + 2 мг/1,0 мл) и лидокаином 2 % 1,0 мл под ультразвуковым контролем в запястный канал; при неполном регрессе симптомов выполнялась 2-я (последняя) инъекция через 2 нед. Пациентам контрольной группы ($n = 51$) было назначено ортезирование лучезапястного сустава в ночные часы в течение 1 мес. Обе группы пациентов до лечения были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям КТС, электрофизиологическим и нейросонографическим данным.

Обследование пациентов проводилось до и через 1 мес после лечения и включало неврологический осмотр, заполнение специализированных опросников, а также проведение стимуляционной ЭНМГ и ультразвукового исследования срединного нерва. Далее осуществлялось наблюдение за клиническим состоянием пациентов на протяжении 6 мес (звонок по телефону). При отсутствии улучшения или ухудшении симптомов после лечения пациент исключался из исследования с рекомендацией проведения оперативного вмешательства.

Неврологический осмотр включал оценку силы и сохранности мышц тенара кисти. Для клинической оценки использовалась русскоязычная версия Бостонского опросника по оценке тяжести КТС (BCTQ), которая состоит из шкалы тяжести симптомов (SSS) и шкалы функциональных нарушений (FSS) [13], а также Лидская шкала оценки нейропатической боли (LANSS) [14] и визуально-аналоговая шкала боли.

При стимуляционной ЭНМГ проводилось исследование двигательных и чувствительных порций срединного нерва с использованием 4-канального электромиографа экспертного класса Keypoint (Medtronic, Дания) по стандартной методике [15]. Осуществлялась оценка основных ЭНМГ-параметров: характеристик дистальной М-волны (терминальная латентность, амплитуда негативной фазы) и S-ответа (терминальная латентность, амплитуда от пика до изолинии), значений скоростей распространения возбуждения по мо-

торным и сенсорным волокнам. При значении амплитуды дистальной М-волны срединного нерва < 5 мВ с целью исключения аксонопатии дополнительно проводилась стимуляция ниже уровня удерживателя сухожилий сгибателей кисти для подтверждения дистального блока проведения; для исключения межневрального анастомоза Рише—Канью выполнялась стимуляция локтевого нерва на уровне лучезапястного сустава (отведение с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти). При значении амплитуды дистального S-ответа срединного нерва < 15 мкВ с целью исключения аксонопатии дополнительно проводилась стимуляция ниже уровня удерживателя сухожилий сгибателей кисти) [12, 16]. Температура кожных покровов на кисти во время исследования составляла не менее 32°C .

Ультразвуковое исследование срединного нерва на всем протяжении было выполнено на приборе SonoSite (Fujifilm, США) мультчастотным линейным датчиком HFL38x с частотой 6—13 МГц. Проводилось измерение площади поперечного сечения (ППС) срединного нерва по общепринятой методике с исключением наружного гиперэхогенного ободка (наружного эпинеурия). Метод эллипса применялся для измерения ППС при округлой или овальной форме поперечного среза нерва, метод трассировки вручную — при неправильной форме. Дополнительно оценивался коэффициент уплощения срединного нерва (отношение ширины нервного ствола к его толщине) на уровне гороховидной кости [17—20].

Статистические методы. Согласно данным зарубежной литературы, минимальным клинически важным различием при хирургическом лечении КТС считается снижение общего балла по BCTQ не менее чем на 0,74 [21]. По данным I. Atroshi и соавт. [22, 23], клинически значимая редукция по шкале SSS составляет не менее 0,8 балла. Расчет размера выборки в нашем исследовании основывался на предположении, что динамика баллов по шкале SSS через 1 мес после лечения в основной и контрольной группе будет различаться более чем на 0,8. Принимая стандартное отклонение равным 1 баллу, объем нашей выборки является достаточным, чтобы указанная разница могла считаться статистически достоверной на уровне значимости 0,05 с 80 % мощностью. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критерия Шапиро—Уилка. Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для сравнения 2 несвязанных групп по количественному признаку использовался критерий Манна—Уитни, для сравнения 2 связанных групп по количественному признаку — критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 105 случаев идиопатического КТС средней степени тяжести (60 — правосторонний, 45 — левосторонний). Возраст пациентов составлял от 33 до 81 года, медиана — 54 [50; 61] года. По полу пациенты были распределены следующим образом: женщины — 95 (90,48 %), мужчины — 10 (9,52 %).

Среди пациентов основной группы в 14 (25,9 %) случаях была проведена 1 инъекция, в 40 (74,1 %) случаях — 2 инъекции с интервалом в 2 нед.

Через 1 мес после проведенного лечения пациентам было предложено самостоятельно оценить степень клинического эффекта по 6-балльной шкале (табл. 1): –1 — отрицательный эффект; 0 — без эффекта; 1 — слабopоложительный эффект (регресс симптомов <50 %); 2 — умеренный эффект (регресс симптомов 50 %); 3 — хороший эффект (регресс симптомов 50–99 %); 4 — полный регресс симптомов (100 %). В группе ЛИТ все пациенты отметили положительную динамику, при этом полный регресс симптомов наблюдался в 28 (51,85 %) случаях. В этой группе не было зафиксировано ни одного случая с отрицательным эффектом или осложнением после инъекции. Среди пациентов группы ортезирования в 10 (19,6 %) случаях был отмечен отрицательный клинический эффект при ношении ортеза — пациенты сообщали об усилении онемения и/или болей в кисти, дискомфорте и т.д. В 5 (9,8 %) случаях пациенты сообщили об отсутствии эффекта при ношении ортеза. В 36 (70,6 %) случаях наблюдался положительный эффект различной степени выраженности.

Анализ клинических проявлений КТС через 1 мес после консервативного лечения продемонстрировал достоверное улучшение у пациентов обеих групп по сравнению с исходным уровнем. При этом сравнение между собой 2 групп пациентов через 1 мес после лечения показало, что баллы по шкалам SSS, FSS, LANSS, визуально-аналоговой шкале боли в группе инъекционной терапии оказались значимо ниже, чем в группе ортезирования (табл. 2).

Анализ нейрофизиологических параметров, зарегистрированных при ЭНМГ двигательных и чувствительных волокон срединного нерва на стороне поражения через 1 мес после консервативного лечения, продемонстрировал достоверные улучшения по сравнению с исходными данными только в группе инъекционной терапии (табл. 3). При этом сравнение 2 групп между собой выявило достоверные различия по следующим параметрам:

- дистальная латентность сенсорного потенциала *n. medianus*, зарегистрированного при исследовании II пальцевой ветви, оказалось значимо ниже в группе инъекционной терапии ($p = 0,0404$);
- скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам на кисти оказалась значимо выше в группе инъекционной терапии ($p = 0,0363$).

Таблица 1. Степень клинического эффекта в 2 группах пациентов через 1 мес после лечения (субъективная оценка), n (%)

Table 1. Degree of the clinical effect in the two patient groups after 1 month from the start of the treatment (subjective assessment), n (%)

Степень клинического эффекта Degree of the clinical effect	Группа локальной инъекционной терапии ($n = 54$) Local injection group ($n = 54$)	Группа ортезирования ($n = 51$) Wrist splinting group ($n = 51$)
Отрицательный эффект (–1 балл) Negative effect (–1 score)	0	10 (19,6)
Без эффекта (0 баллов) No effect (0 scores)	0	5 (9,8)
Слабopоложительный эффект (1 балл) Low positive effect (1 score)	0	11 (21,57)
Умеренный эффект (2 балла) Moderate effect (2 scores)	3 (5,56)	20 (39,22)
Хороший эффект (3 балла) Good effect (3 scores)	23 (42,6)	5 (9,8)
Полный регресс симптомов (4 балла) Complete symptom regression (4 scores)	28 (51,85)	0

При оценке ультразвуковых параметров через 1 мес после консервативного лечения выявлено достоверное уменьшение ППС срединного нерва только в группе ЛИТ, однако сравнение данного параметра между 2 группами не показало значимой разницы. Динамики коэффицента уплощения срединного нерва на фоне лечения не было зарегистрировано ни в одной из групп пациентов (табл. 4).

Также в нашем исследовании оценивалась продолжительность клинического эффекта 2 методов консервативной терапии в периоде наблюдения до 6 мес. Согласно полученным результатам, среди пациентов основной группы в 14 (25,9 %) случаях улучшение сохранялось на протяжении от 1 до 3 мес, в 33 (61,1 %) случаях — от 3 до 6 мес, в 7 (13 %) случаях — более 6 мес. Медиана продолжительности клинического эффекта ЛИТ с ГКС составила 4 [2,5; 5,0] мес. Среди пациентов контрольной группы положительный клинический эффект разной степени выраженности наблюдался в 36 (70,6 %) случаях, однако после прекращения ношения ортеза только в 6 (11,8 %) случаях пациенты отметили сохранение положительной динамики в сроки до 1 нед, после чего симптомы КТС вновь вернулись. Таким образом, в группе ортезирования ни один из пациентов не выдержал 3- и 6-месячного периода наблюдения.

Обсуждение

На сегодняшний день не существует единой общепринятой стратегии лечения КТС. При тяжелой

Таблица 2. Динамика выраженности симптомов в 2 группах пациентов через 1 мес после лечения

Table 2. Dynamics of the symptom severity in two patient groups after 1 month from the start of the treatment

Шкала Scale	Группа лечения Treatment group	До лечения, Ме [LQ; UQ], баллы Before treatment, Me [LQ; UQ], scores	Через 1 мес после лечения, Ме [LQ; UQ], баллы 1 month after treatment start, Me [LQ; UQ], scores	p**
SSS	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	2,68 [2,27; 3,27]	1,18 [1,00; 1,55]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	2,64 [2,27; 3,18]	2,27 [1,82; 2,73]	<0,0001
	p*	0,8701	<0,0001	—
FSS	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	2,13 [1,63; 2,50]	1,19 [1,00; 1,50]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	2,13 [1,50; 2,75]	1,94 [1,38; 2,38]	0,0125
	p*	0,8374	<0,0001	—
LANSS	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	10 [8,00; 13,00]	2 [0,00; 3,00]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	11 [8,00; 14,00]	8 [4,00; 13,00]	0,0038
	p*	0,8802	<0,0001	—
Визуально-аналоговая шкала Visual Analogue Scale	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	5,00 [2,00; 8,00]	0,00 [0,00; 2,00]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	4,00 [2,00; 8,00]	3,00 [0,00; 4,00]	<0,0001
	p*	0,9744	<0,0001	—

Примечание. Здесь и далее: p* — критерий Манна–Уитни (сравнение показателей 2 групп); p** — критерий Уилкоксона (сравнение показателей, полученных до и через 1 мес после лечения).

Note. Hereinafter: p* — the Mann–Whitney U-test (comparison of the indicators between the two groups); p** — Wilcoxon test (comparison of the indicators before and after 1 month from the start of the treatment).

степени заболевания декомпрессия срединного нерва является предпочтительной [24]. Согласно данным Кокрановского обзора, опубликованного в 2008 г. [25], хирургическое лечение обеспечивает более выраженное улучшение симптомов КТС по сравнению с ортезированием, однако это не доказано при легкой степени заболевания. Убедительного преимущества хирургического лечения перед ЛИТ также не было доказано. Также не стоит забывать, что хирургический метод является относительно дорогостоящим и, кроме того, сопряжен с риском возникновения осложнений [26, 27]. Таким образом, консервативные методы занимают важное место в лечении КТС, и наибольшей доказательной базой среди них обладают ортезирование лезапястного сустава и ЛИТ с ГКС. Кокрановский обзор [8] сообщает о наличии слабых доказательств того, что ношение ортеза является более эффективным в сроки до 3 мес, чем отсутствие лечения. В отношении ЛИТ имеются убедительные доказательства ее краткосрочной эффективности на протяжении 1 мес по сравнению с плацебо [7], при этом не получено дока-

зательств преимущества какого-либо конкретного препарата ГКС или его дозы [11, 28].

В настоящий момент опубликовано 3 рандомизированных исследования, посвященных непосредственному сравнению клинической эффективности ЛИТ с ГКС и ортезирования [9–11]. Согласно результатам одного из них [9], достоверное улучшение клинических и электрофизиологических показателей через 11 мес от начала лечения наблюдалось только в группе ортезирования. Авторы отмечают, что назначенного режима ношения ортеза (не реже 6–7 ночей в течение недели) на протяжении всего периода наблюдения смогли придерживаться только 46,6 % пациентов, и именно у них была зарегистрирована положительная динамика.

В другое исследование [10] было включено 50 пациентов с идиопатическим КТС без признаков моторного дефицита и атрофии мышц тенара. Половина пациентов (n = 25) получили однократную инъекцию с 20 мг метилпреднизолона и лидокаином, остальные (n = 25) носили ортез в ночные часы на протяжении 4 нед. Значимое уменьшение баллов по ВСТQ через

Таблица 3. Динамика параметров электронейромиографического исследования срединного нерва в 2 группах пациентов через 1 мес после лечения

Table 3. Dynamics of the nerve conduction study parameters of the median nerve in two patient groups after 1 month from the start of the treatment

Электронейромиографический параметр Nerve conduction study parameter	Группа лечения Treatment group	До лечения, Ме [LQ; UQ], баллы Before treatment, Me [LQ; UQ], scores	Через 1 мес после лечения, Ме [LQ; UQ], баллы 1 month after treatment start, Me [LQ; UQ], scores	p^{**}
Дистальная латентность М-волны, мс Distal motor latency, ms (N <3,5)	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	5,42 [4,56; 6,35]	4,82 [4,20; 5,57]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	5,15 [4,42; 6,24]	5,02 [4,24; 6,28]	0,3269
	p^*	0,6910	0,1751	—
Дистальная латентность S-ответа, мс Distal sensory latency, ms (N <3,0)	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	4,00 [3,28; 4,58]	3,45 [3,01; 4,03]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	3,82 [3,37; 4,76]	3,59 [3,35; 4,59]	0,2024
	p^*	0,9025	0,0405	—
Амплитуда М-волны, мВ Motor amplitude, mv (N >5)	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	4,85 [3,70; 6,90]	5,50 [4,10; 7,20]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	4,90 [3,50; 6,50]	4,90 [3,70; 6,40]	0,3814
	p^*	0,7316	0,2100	—
Амплитуда S-ответа, мкВ Sensory amplitude, μ v (N >15)	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	8,40 [4,90; 15,10]	8,90 [5,15; 22,15]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	9,00 [3,60; 16,50]	8,75 [4,50; 16,75]	0,3922
	p^*	0,9386	0,3999	—
Скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам на кисти, м/с Sensory conduction velocity on the hand, m/s (N >50)	Локальная инъекционная терапия (n = 54) Local injection therapy (n = 54)	33,90 [29,60; 41,00]	39,45 [33,90; 45,50]	<0,0001
	Ортезирование (n = 51) Wrist splinting (n = 51)	35,50 [28,85; 39,75]	36,90 [29,60; 41,50]	0,2071
	p^*	0,9777	0,0363	—

Примечание. N — значение в норме.

Note. N — normal value.

4 нед наблюдалось в обеих группах пациентов, без статистической разницы между ними. Однако более высокая оценка удовлетворенности пациента лечением и объективные улучшения функции кисти были зарегистрированы только в группе инъекционной терапии.

Самое крупное рандомизированное исследование (n = 234) было опубликовано в журнале The Lancet в 2018 г. [11]. Более значимое уменьшение баллов по ВСТQ через 6 нед от начала лечения отмечено в группе пациентов, получивших инъекцию с ГКС. Авторы также сообщают о более высокой экономической эффективности ЛИТ по сравнению с ортезированием

и рекомендуют ее использование в качестве метода выбора при КТС легкой и средней степени [29].

Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами работы L.S. Chesterton и соавт. [11] — через 1 мес после лечения клиническая эффективность инъекционной терапии оказалась достоверно выше. Кроме того, мы дополнительно исследовали динамику электрофизиологических и нейросонографических параметров на фоне 2 методов консервативного лечения. Согласно полученным результатам, только ЛИТ с ГКС оказывает достоверное положительное влияние на проводящую функцию как двигательной (укорочение

Таблица 4. Динамика ультразвуковых параметров срединного нерва в 2 группах пациентов через 1 мес лечения

Table 4. Dynamics of the ultrasound parameters of the median nerve in two patient groups 1 month after treatment start

Ультразвуковой параметр Ultrasound parameter	Группа лечения Treatment group	До лечения, Ме [LQ; UQ], баллы Before treatment, Me [LQ; UQ], scores	Через 1 мес после лечения, Ме [LQ; UQ], баллы 1 month after treatment start, Me [LQ; UQ], scores	p^{**}
Площадь поперечного сечения срединного нерва на уровне гороховидной кости, мм ² Cross-sectional area of the median nerve at the level of the pisiform bone, mm ² ($N < 10$)	Локальная инъекционная тера- пия ($n = 54$) Local injection therapy ($n = 54$)	16,00 [13,00; 19,00]	15,00 [12,00; 17,00]	0,0001
	Ортезирование ($n = 51$) Wrist splinting ($n = 51$)	14,00 [13,00; 18,00]	15,00 [13,00; 17,00]	0,1064
	p^*	0,6058	0,5214	—
Коэффициент уплощения срединного нерва на уровне гороховидной кости Flattening ratio of the median nerve at the level of the pisiform bone ($N < 3,1$)	Локальная инъекционная терапия ($n = 54$) Local injection therapy ($n = 54$)	3,10 [2,70; 3,52]	3,22 [2,80; 3,63]	0,0627
	Ортезирование ($n = 51$) Wrist splinting ($n = 51$)	3,20 [2,67; 3,57]	3,07 [2,72; 3,52]	0,9402
	p^*	0,9056	0,308	—

Примечание. N — значение в норме.

Note. N — normal value.

дистальной латентности М-волны, увеличение амплитуды М-волны), так и чувствительной порции (укорочение дистальной латентности S-ответа, увеличение амплитуды S-ответа, увеличение сенсорной скорости распространения возбуждения на кисти) срединного нерва и приводит к значимому уменьшению ППС срединного нерва на уровне гороховидной кости. В нашем исследовании не было выявлено достоверного изменения коэффициента уплощения срединного нерва на фоне лечения ни в одной из групп пациентов. Учитывая, что самостоятельное значение данного коэффициента для диагностики КТС невелико, его использование на этапе постановки диагноза и в динамике является нецелесообразным [20, 30].

К сожалению, в нашей работе не удалось провести сравнение эффективности ЛИТ и ортезирования лучезапястного сустава в более долгосрочном периоде, так как ни один из пациентов группы ортезирования не выдержал 3- и 6-месячного периода наблюдения ввиду рецидива симптомов. Более того, в 10 (19,6 %) случаях пациенты этой группы не смогли придерживаться рекомендованного режима ношения ортеза, что было связано с усугублением жалоб при его использовании. Эти данные, на наш взгляд, необходимо учитывать и обсуждать с пациентами при выборе тактики лечения.

Средняя продолжительность клинического эффекта ЛИТ с ГКС в нашем исследовании составила 4 мес,

что сопоставимо с результатами работы L. H. Visser и соавт. [31], где улучшение при КТС средней степени тяжести сохранялось в среднем на протяжении 5 мес. Необходимо также отметить, что среди наших пациентов, получивших ЛИТ с ГКС, не было зафиксировано ни одного случая с отрицательным эффектом или осложнением после проведенного лечения.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что оба метода консервативной терапии при идиопатическом КТС средней степени тяжести приводят к уменьшению симптомов заболевания через 1 мес от начала лечения, однако клиническая эффективность ЛИТ с ГКС и ее продолжительность оказались достоверно выше. Кроме того, только ЛИТ с ГКС привела к достоверному улучшению проводящей функции срединного нерва и уменьшению ППС срединного нерва на уровне гороховидной кости. Таким образом, при консервативном ведении пациентов с идиопатическим КТС средней степени тяжести мы рекомендуем делать выбор в пользу ЛИТ с ГКС ввиду ее большей эффективности. Ортезирование лучезапястного сустава является альтернативным методом лечения при идиопатическом КТС средней степени тяжести, особенно в случае отказа пациента от проведения инъекционной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R., Sprinchorn A. Symptoms, disability, and quality of life in patients with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1999;24(2):398–404. DOI: 10.1016/s0363-5023(99)70014-6.
2. Burton C., Chesterton L., Chen C.F., Van der Windt D. Trends in the prevalence, incidence and surgical management of carpal tunnel syndrome between 1993 and 2013: an observational analysis in UK primary care records. *BMJ Open* 2018;8(6):e020166. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020166.
3. Bland J.D., Rudolfer S.M. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991–2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1674–9. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1674.
4. Dammers J.W., Veering M.M., Vermeulen M. Injection with methylprednisolone proximal to the carpal tunnel: randomised double blind trial. *BMJ* 1999;319(7214):884–6. DOI: 10.1136/bmj.319.7214.884.
5. Armstrong T., Devor W., Borschel L., Contreras R. Intracarpal steroid injection is safe and effective for short-term management of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2004;29(1):82–8. DOI: 10.1002/mus.10512.
6. Premoselli S., Sioli P., Grossi A., Cerri C. Neutral wrist splinting in carpal tunnel syndrome: a 3- and 6-months clinical and neurophysiologic follow-up evaluation of night-only splint therapy. *Eura Medicophys* 2006;42(2):121–6.
7. Marshall S., Tardif G., Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD001554. DOI: 10.1002/14651858.CD001554.pub2.
8. Page M.J., Massy-Westropp N., O'Connor D., Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD010003. DOI: 10.1002/14651858.CD010003.
9. Sevim S., Dogu O., Camdeviren H. et al. Long-term effectiveness of steroid injections and splinting in mild and moderate carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci* 2004;25(2):48–52. DOI: 10.1007/s10072-004-0229-0.
10. So H., Chung V.C.H., Cheng J.C.K., Yip R.M.L. Local steroid injection versus wrist splinting for carpal tunnel syndrome: a randomized clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):102–7. DOI: 10.1111/1756-185X.13162.
11. Chesterton L.S., Blagojevic-Bucknall M., Burton C. et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392(10156):1423–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31572-1.
12. Werner R.A., Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2011;44(4):597–607. DOI: 10.1002/mus.22208.
13. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):38–45. [Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A. et al. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):38–45. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45.
14. Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(3):43–50. [Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A. et al. Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(3):43–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-43-50.
15. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders. 3rd edn. Elsevier Health Sciences, 2012. P. 664.
16. Савицкая Н.Г., Павлов Э.В., Щербакowa Н.И., Янкевич Д.С. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011;5(2):40–5. [Savitskaya N.G., Pavlov E.V., Shcherbakova N.I., Yankevich D.S. Electroneuromyography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Annaly Klinicheskoy i Experimentalnoy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2011;5(2):40–5. (In Russ.)].
17. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л. и др. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013;7(4):20–6. [Nikitin S.S., Maslak A.A., Kurenkov A.L. et al. Electromyography and ultrasound studies in the diagnostics of carpal tunnel syndrome. *Annaly Klinicheskoy i Experimentalnoy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013;7(4):20–6. (In Russ.)].
18. Вуйчик Н.Б., Арестов С.О. Новые аспекты ультразвуковой диагностики, пред-, интра- и послеоперационного навигационного контроля запястного туннельного синдрома. *Вестник Российского научного центра рентгенодиологии Минздрава России* 2013;13(2):1. [Vuytsik N.B., Arestov S.O. New aspects of ultrasonic diagnostics, before intra and after the operational navigating control of a carpal tunnel syndrome. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2013;13(2):1. (In Russ.)].
19. Ghasemi-Rad M., Nosair E., Vegh A. et al. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. *World J Radiol* 2014;6(6):284–300. DOI: 10.4329/wjr.v6.i6.28.
20. Салтыкова В.Г., Малецкий Э.Ю., Каньшина Д.С. Ультразвуковое исследование срединного нерва при диагностике синдрома запястного канала. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2021;2:39–62. [Saltykova V.G., Maletskiy E.Yu., Kanshina D.S. Median nerve ultrasound in carpal tunnel syndrome diagnosis (pictorial review). *Ultrasound and Functional Diagnostics* 2021;2:39–62. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0771-2021-2-39-62.
21. Leite J., Jerosch-Herold C., Song F. A systematic review of the psychometric properties of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:78. DOI: 10.1186/1471-2474-7-78.
22. Atroshi I., Johnsson R., Sprinchorn A. Self-administered outcome instrument in carpal tunnel syndrome. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1998;69(1):82–8. DOI: 10.3109/17453679809002363.
23. Atroshi I., Flondell M., Hofer M., Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;159(5):309–17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00004.
24. Karamanos E., Jillian B., Person D. Endoscopic carpal tunnel release: indications, technique, and outcomes. *Orthop Clin North Am* 2020;51(3):361–8. DOI: 10.1016/j.ocl.2020.02.001.
25. Verdugo R.J., Salinas R.A., Castillo J.L., Cea J.G. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD001552. DOI: 10.1002/14651858.CD001552.pub2.
26. Benson L.S., Bare A.A., Nagle D.J. et al. Complications of endoscopic and open carpal tunnel release. *Arthroscopy* 2006;22(9):919–24. 924.e1–2. DOI: 10.1016/j.arthro.2006.05.008.
27. Atroshi I., Larsson G.U., Ornstein E. et al. Outcomes of endoscopic surgery

- compared with open surgery for carpal tunnel syndrome among employed patients: randomized controlled trial. *BMJ* 2006;332(7556):1473. DOI: 10.1136/bmj.38863.632789.1F.
28. Киселев В.Н., Александров Н.Ю., Короткевич М.М. Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):10–9. [Kiselev V.N., Aleksandrov N.Yu., Korotkevich M.M. Local administration of corticosteroids in treatment of carpal tunnel syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19.
29. Atroshi I. Steroid injection or wrist splint for first-time carpal tunnel syndrome? *Lancet* 2018;392(10156):1383–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31929-9.
30. Gonzalez-Suarez C.B., Fidel B.C., Cabrera J.T.C. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound parameters in carpal tunnel syndrome: additional criteria for diagnosis. *J Ultrasound Med* 2019;38(11):3043–52. DOI: 10.1002/jum.15012.
31. Visser L.H., Ngo Q., Groeneweg S.J., Brekelmans G. Long term effect of local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: a relation with electrodiagnostic severity. *Clin Neurophysiol* 2012;123(4):838–41. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.08.022.

Вклад авторов

Д.А. Грозова, Н.А. Супонева: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Гришина: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.О. Чечёткин, А.В. Мансурова, Е.В. Гнедовская, А.О. Гуша: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Grozova, N.A. Suponeva: developing the research design and coordination of research, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

D.A. Grishina: analysis of the obtained data, article writing;

A.O. Chechotkin, A.V. Mansurova, E.V. Gnedovskaya, A.O. Gushcha: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Грозова / D.A. Grozova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2393>

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>

А.О. Чечёткин / A.O. Chechotkin: <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>

А.В. Мансурова / A.V. Mansurova: <https://orcid.org/0000-0003-4547-1263>

Е.В. Гнедовская / E.V. Gnedovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

А.О. Гуша / A.O. Gushcha: <https://orcid.org/0000-0003-3451-5750>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (НИР 185) ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Financing. The research was carried out in the framework of the National assignment (RW 185) for the Research Center of Neurology.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 3-6/19 от 27.03.2019). 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. 3-6/19 dated 27.03.2019). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36



Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы диагностики и перспективы лечения

И.С. Тебиева^{1,2}, А.Ф. Муртазина³, С.Б. Артемьева⁴, Ю.В. Габисова², Р.А. Зинченко^{3,5}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, Республика Северная Осетия – Алания, 362007 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

²Медико-генетическая консультация ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания; Россия, Республика Северная Осетия – Алания, 362003 Владикавказ, ул. Барбашова, 33;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

⁵ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1

Контакты: Инна Сосланбековна Тебиева tebinna@mail.ru

Представлен анализ структуры спинальной мышечной атрофии 5q в Республике Северная Осетия – Алания, описаны молекулярно-генетические и популяционные характеристики данной патологии в регионе. Число новорожденных за период 2000–2020 гг. составило 195 954 ребенка, распространенность спинальной мышечной атрофии 5q составила 1:24 494, или 4,08 на 100 тыс. новорожденных, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира. Приводятся примеры промежуточной оценки эффективности лечения 3 пациентов. В 2 случаях применялась генозаместительная терапия, а в 3-м – комбинированная патогенетическая и генозаместительная терапия. Ни у одного пациента при наблюдении в динамике не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND относительно исходного уровня. Положительный терапевтический эффект отмечен как на фоне лечения нусинерсеном, так и после введения онасемноген абепарвока. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют необходимость раннего выявления и начала лечения антисмысловыми олигонуклеотидами и/или генозаместительной терапией, что возможно только при включении спинальной мышечной атрофии 5q в программу неонатального скрининга.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, антисмысловые олигонуклеотиды, генозаместительная терапия

Для цитирования: Тебиева И.С., Муртазина А.Ф., Артемьева С.Б. и др. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q в Республике Северная Осетия – Алания: популяционно-генетические особенности, проблемы диагностики и перспективы лечения. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):28–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36.

Proximal spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania: population-genetic features, diagnostic problems and treatment prospects

I.S. Tebieva^{1,2}, A.F. Murtazina³, S.B. Artemieva⁴, Yu. V. Gabisova², R.A. Zinchenko^{3,5}

¹North-Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362007, Republic of North Ossetia – Alania, Russia;

²Medical-Genetic Consultation of Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Republic of North Ossetia – Alania; 33 Barbashova St., Vladikavkaz 362003, Republic of North Ossetia – Alania, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;
2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;
⁵National Research Institute of Public Health; build. 1, 12, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Contacts: Inna Soslanbekovna Tebieva tebinna@mail.ru

This study presents the structure and population data of spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania. The number of newborns for the period 2000–2020 was 195 954, and the prevalence of spinal muscular atrophy 5q among newborns was 1:24 494, or 4.08 per 100.000. That corresponds to data on other populations of the Russian Federation and the world. We also describe intermediate results of the clinical efficacy of treatment of three spinal muscular atrophy 5q patients. Gene replacement therapy was used in two cases and combined pathogenetic and gene replacement therapy was used in the third case. No clinically significant decrease in the CHOP INTEND score from the baseline level was found in any patient during follow-up. Clinical improvement was noted both during treatment with nusinersen and after administration of onasemnogene abeparovector. Described clinical cases demonstrate the importance of early diagnosis and initiation of antisense oligonucleotide and/or gene replacement therapy, which is possible only when spinal muscular atrophy 5q is included in the neonatal screening program.

Key words: spinal muscular atrophy, antisense oligonucleotide therapy, gene replacement therapy

For citation: Tebieva I.S., Murtazina A.F., Artemieva S.B. et al. Proximal spinal muscular atrophy 5q in the Republic of North Ossetia – Alania: population-genetic features, diagnostic problems and treatment prospects. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):28–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-28-36.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — клинически и генетически гетерогенная группа тяжелых наследственных нервно-мышечных болезней. Самым распространенным вариантом проксимальной СМА является спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q), на долю которой приходится до 85 % случаев СМА. СМА 5q — болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся стремительной преждевременной гибелью α-мотонейронов передних рогов спинного мозга [1–3].

Распространенность СМА 5q среди новорожденных в разных странах варьирует от 1:6000 до 1:11 000 [1, 4]. Данные о распространенности СМА 5q среди новорожденных в РФ отсутствуют. Частота носительства в среднем составляет 1/40–1/50 [2, 3]. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, частота носительства мутации в гене *SMN1* в России составляет 1 случай на 36 человек, расчетная частота заболевания новорожденных — 1:5184 [5].

Выделяют несколько типов проксимальной СМА 5q в зависимости от возраста дебюта и максимально возможных двигательных навыков [1, 4, 6]:

- СМА 5q типа 0, или врожденная СМА 5q, — самая тяжелая форма болезни с внутриутробной манифестацией: двигательная активность у новорожденных практически отсутствует;
- СМА 5q типа I (болезнь Верднига–Гоффмана): дебют в первые 6 мес, отмечаются выраженная проксимальная мышечная слабость, задержка моторного развития, ребенок не может сидеть без поддержки;
- СМА 5q типа II (болезнь Дубовица): манифестирует в возрасте 6–18 мес, течение менее тяжелое,

дети могут сидеть, но не могут ходить самостоятельно. Около 70 % пациентов доживают до 25 лет, остальные погибают в подростковом возрасте от дыхательной недостаточности;

- СМА 5q типа III (болезнь Кугельберга–Веландер): манифестирует в возрасте от 18 мес до 18 лет и в юношеском возрасте. Больные СМА 5q типа III могут самостоятельно передвигаться до определенного возраста, в последующем утрачивая эту способность;
- СМА 5q типа IV: дебют в возрасте старше 18 лет, больные способны передвигаться самостоятельно, дыхательные нарушения в большей части случаев не развиваются.

Развитие проксимальной СМА 5q обусловлено мутациями в гене *SMN1*, кодирующем белок выживаемости мотонейронов SMN [7]. Ген *SMN1* картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2–q13.3 и имеет паралогичную копию — ген *SMN2*. У 95 % больных выявляется гомозиготная делеция гена *SMN1*, остальные 5 % являются компаунд-гетерозиготами по делеции 1 копии гена *SMN1* и точковой мутации в другом аллеле. Ген *SMN1* и его паралогичная копия *SMN2* характеризуются высокой гомологичностью [7]. Они состоят из 9 экзонов, при этом различаются всего лишь 5 нуклеотидами. У здоровых людей большая часть полноразмерного белка SMN кодируется геном *SMN1*. Только 10–25 % образующихся транскриптов гена *SMN2* приводят к синтезу полноразмерного белка SMN. Остальные транскрипты гена *SMN2* нефункциональны за счет выпадения 7-го экзона при сплайсинге пре-мРНК [1, 8]. Клинико-генетические корреляции выявили связь тяжести течения болезни с числом копий гена *SMN2*: чем больше копий гена *SMN2*, тем больше образуется полноразмерного белка SMN и тем легче протекает заболевание [8].

Диагностика СМА 5q основывается на особенностях клинических проявлений, типичных признаках поражения передних рогов спинного мозга при проведении электромиографического исследования. С целью молекулярно-генетического подтверждения диагноза проводится анализ наличия экзона 7 генов *SMN1* и *SMN2* или определение числа копий генов *SMN1* и *SMN2*. При обнаружении гетерозиготного носительства делеции гена *SMN1* у пациента с клинической картиной СМА рекомендуется поиск точечной мутации на 2-м аллеле гена *SMN1* с помощью секвенирования последовательности гена.

До недавнего времени практически все пациенты со СМА 5q типа I погибали, не доживая до 2-летнего возраста, в связи с отсутствием патогенетического или этиотропного лечения болезни. В настоящее время в мире в клинической практике применяются 2 лекарственных препарата для патогенетической терапии и 1 препарат для генозаместительной терапии, одобренные Администрацией по продуктам питания и лекарствам США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарствам (The European Medicine Agency, EMA). В России на сегодняшний день зарегистрированы все 3 препарата. Их терапевтический эффект достигается благодаря одному из следующих подходов:

- применение антисмыслового олигонуклеотида с целью включения 7-го экзона в транскрипт гена *SMN2*, вследствие чего образуется больше полно-размерного белка SMN (нусинерсен, назначается пожизненно, вводится ежеквартально интратекально) [9];
- применение малых молекул для модификации сплайсинга пре-мРНК с гена *SMN2*, что приводит к увеличению экспрессии полноразмерного функционального белка SMN (рисдиплам, применяется перорально, назначается пожизненно) [10];
- введение в организм функционирующей копии гена *SMN1* с помощью вирусного вектора (оносемноген абепарвовек, вводится внутривенно, в настоящее время однократно, вопрос кратности введения обсуждается) [11].

Цель настоящего исследования — изучение структуры СМА 5q в Республике Северная Осетия — Алания, выявление возможных молекулярно-генетических и популяционных особенностей данной патологии в регионе и промежуточная оценка эффективности лечения 3 пациентов с применением генозаместительного лечения в 2 случаях и комбинированной патогенетической и генозаместительной терапии в 1 случае.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов со СМА 5q, чей диагноз был установлен в Медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минис-

терства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания за период с 2000 по 2020 г. Изучены данные соматического и неврологического статуса 3 пациентов со СМА 5q, получивших генозаместительную терапию. Проанализирована информация по переносимости проводившегося патогенетического лечения. Проведена оценка эффективности и безопасности терапии.

Оценка эффективности терапии осуществлялась путем оценки двигательного статуса больного исходно и в динамике по клиническим шкалам оценки двигательных функций (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP INTEND) [12] и двигательного развития (Hammersmith Infant Neurological Examination, HINE) [13].

Результаты

В Медико-генетической консультации ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия — Алания в период с 2000 по 2020 г. выявлено 8 пациентов со СМА 5q из 6 семей осетинской национальности и 1 семьи, где отец осетин, а мать русская (семья проживает в другом регионе). Число новорожденных за период 2000—2020 гг. составило 195 954 ребенка, распространенность болезни — 1:24 494, или 4,08 на 100 тыс. новорожденных, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира [5].

Данные о пациентах со СМА 5q представлены в табл. 1. В 5 случаях была выявлена СМА 5q типа I, из них 4 пациента скончались в возрасте до 2 лет. У 3 пациентов диагностирована СМА 5q типа II.

Диагноз СМА был подтвержден молекулярно-генетическими методами в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

Введение оносемноген абепарвовек осуществлялось на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России) в соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции по применению препарата [11, 14].

Клиническое наблюдение 1

Пробанд-девочка впервые поступила в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в возрасте 18 мес с жалобами на мышечную слабость, задержку развития. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей благоприятно, от 2-х срочных родов. Масса тела при рождении составила 3140 г, оценка по шкале Апгар — 10 баллов. На первых месяцах жизни психомоторное

Таблица 1. Данные о пациентах со спинальной мышечной атрофией 5q
Table 1. Data on patients with spinal muscular atrophy 5q

№ семьи No. of family	№ пациента No. of patient	Год рождения Year of birth	Национальность родителей Nationality of parents	Тип спинальной мышечной атрофии 5q Type of spinal muscular atrophy 5q	Возраст постановки диагноза, мес Age of diagnosis, months	Исход/катамнез Outcome/catamnesis	Дополнительная информация Additional data
1	1	2005	Осетины Ossetians	I	6	Умер в возрасте 1 года 10 мес Death at the age of 1 year 10 months	После пренатальной диагностики в семье родилось 2 здоровых детей Due to the prenatal diagnosis, two healthy children were born in the family
2	2	2005	Осетины Ossetians	II	4	Ребенок инвалид детства Disabled child	Родители и старший брат пробанда являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> The parents and older brother are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene
3	3	2006	Осетины Ossetians	I	4	Умер в возрасте 10 мес Death at the age of 10 months	После пренатальной диагностики в семье родилось 2 здоровых детей Due to the prenatal diagnosis, two healthy children were born in the family
4	4	2010	Осетины Ossetians	I	2	Умер в возрасте 3 мес Death at the age of 3 months	Родители и старший брат пробанда являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> The parents and older brother are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene
5	5	2015	Осетины Ossetians	II	4	Умер в возрасте 10 мес Death at the age of 10 months	—
6	6	2018	Осетины Ossetians	II	18	Введение препарата онасемноген абепарвек в возрасте 2 лет Onasemnogene abeparvovec at the age of 2 years	Клинические наблюдения 1 и 2. Родители являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> . Являются родственниками в IV поколении с семьей № 1 Clinical cases 1 and 2. The parents are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene; they are also relatives in the fourth generation with the first family
	7	2020			3	Введение препарата онасемноген абепарвек в возрасте 1 года Onasemnogene abeparvovec at the age of 1 year	
7	8	201	Осетин/русская Ossetian/Russian	I	5	Пятикратное введение нусинерсена с возраста 8 мес, затем препарата онасемноген абепарвек в возрасте 1 год 4 мес Nusinersen from the age of 8 month, onasemnogene abeparvovec at the age of 1 year 4 months	Клиническое наблюдение 3. Родители являются гетерозиготными носителями делеции в гене <i>SMN1</i> Clinical case 3. The parents are heterozygous carriers of deletion in the <i>SMN1</i> gene

развитие по возрасту. Голову держит с 2 мес, стала переворачиваться в 5 мес, самостоятельно села в 8 мес, ходила у опоры с 9–10 мес. Первые признаки болезни в виде развития мышечной слабости в ногах возникли в возрасте 9 мес. В возрасте 1 года 4 мес была заподозрена СМА 5q, проведено молекулярно-генетическое исследование. Выявлена делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Число копий экзонов 7–8 гена *SMN2*–3. Из семейного анамнеза известно, что девочка имеет старшего брата 7 лет (здоров) и младшего брата, который имеет схожие клинические признаки болезни.

В июне 2020 г. в возрасте 1 года 11 мес девочка повторно госпитализирована в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. На момент осмотра ребенок в сознании, вступает в контакт, эмоциональна, обращенную речь понимает, произносит отдельные слова, словосочетания из 2 слов, интеллект по возрасту. Черепные нервы без особенностей. Рефлекторно-двигательная сфера: голову держит удовлетворительно, повороты в стороны контролирует, из положения лежа на животе и на спине голову не поднимает, наклоненную голову поднимает. При тракции группируется, голову поднимает. Нарушение осанки по типу кифосколиоза. Лежа на спине, поднимает ручки, отрывает от кушетки локти, плечи, стопы, поднимает ножки до головы. Поворачивается со спины на живот в обе стороны. Самостоятельно не садится, но может сидеть у опоры. Не ползает, стоит несколько минут у опоры со значительной рекурвацией в коленных суставах, не ходит, на четвереньки не встает. Эквино-вальгусная деформация стоп. Пассивные движения во всех суставах в полном объеме, отмечают рекурвация крупных суставов рук, гипермобильность мелких суставов кистей и стоп. Мышечный тонус мышц конечностей снижен. Сила проксимальных и дистальных мышц верхних и нижних конечностей снижена до 3 баллов. Сухожильные рефлексы не вызываются. Чувствительность ориентировочно не нарушена. За игрушкой тянется без интенции. Тазовые функции не нарушены. Пирамидных симптомов нет. Оценки по шкалам на момент осмотра (18.06.2020): CHOP INTEND – 23 балла, HINE – 19 баллов.

На основании клинико-анамнестических данных и результатов медико-генетического обследования выставлен диагноз СМА 5q типа II. Также у девочки выявлены аневризма межпредсердной перегородки, двусторонний подвывих головок бедренных костей.

30 июня 2020 г. осуществлено введение онасемноген абепаровека однократно внутривенно (в/в) через инфузомат в течение часа в индивидуальной расчетной дозе: в/в капельно 55,5 мл/ч (утром). Источник финансирования – благотворительность. Также девочка получала преднизолон ежедневно per os в дозе 10 мг. Отмечалось повышение активности ферментов печени на 1-й и 4-й неделях в 3 раза относительно нормы, через 4 мес рекомендована постепенная отмена преднизолона. Через 6 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции вновь

наблюдалось повышение активности ферментов до 3 раз, что потребовало возобновления приема кортикостероидов в течение 1 мес.

Через 7 мес от начала терапии оценки по шкалам составили: CHOP INTEND – 64 балла, HINE – 18 баллов (табл. 2).

Клиническое наблюдение 2

Мальчик 8 мес поступил в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на сниженный тонус в ногах и замедление в приобретении двигательных навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении – 4000 г, длина тела – 54 см, оценка по шкале Апгар – 10 баллов. В первые полгода жизни родители заметили, что ребенок самостоятельно не переворачивается, не садится, отсутствует опора на ноги. Ранее у старшей сестры была диагностирована СМА 5q. С учетом семейного анамнеза и задержки моторного развития пробанду проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого выявлена делеция 7–8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Количество копий *SMN2* не исследовалось.

При осмотре пробанда выявлено: ребенок в сознании, в контакт вступает, обращенную речь понимает по возрасту. Речь – гуление, лепет. Черепные нервы без особенностей. Жует, глотает самостоятельно. Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает, наклоненную голову поднимает. При тракции группируется, но голова поднимается с отставанием. Самостоятельно не переворачивается, не садится, но может сидеть с поддержкой, не ползает, не стоит, не ходит, на четвереньки не встает. Опора на ноги отсутствует. Эквино-вальгусная деформация стоп. Тугоподвижность в коленных и голеностопных суставах. В руках пассивные движения в полном объеме. Мышечный тонус снижен. Сила мышц рук снижена до 3 баллов, мышц ног – до 2 баллов. Сухожильные рефлексы не вызываются. Чувствительность ориентировочно не нарушена. За игрушкой тянется с интенцией. Отмечается тремор пальцев рук. Тазовые функции не нарушены. Пирамидных знаков нет. Оценки по клиническим шкалам (13.08.2020): CHOP INTEND – 52 балла, HINE – 7 баллов.

На основании клинико-анамнестических данных ребенку выставлен диагноз СМА 5q типа I. Также при дополнительном обследовании выявлены открытое овальное окно 2,0 мм с левосторонним сбросом крови и неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

3 сентября 2020 г. осуществлено внутривенное введение онасемноген абепаровека однократно через инфузомат в течение часа в индивидуальной расчетной дозе: в/в капельно 42,5 мл/ч (утром). Источник финансирования – благотворительность. В соответствии с протоколом лечения также назначен преднизолон ежедневно в дозе 10 мг со 2 сентября 2020 г. Через 3 нед от начала лечения отмечено повышение активности ферментов

печени в 3 раза. После снижения ферментов печени до уровня менее чем в 2 раза относительно нормы начата постепенная отмена преднизолона, общая продолжительность гормональной терапии составила 4 мес.

Через 5 мес от начала лечения оценки по шкалам составили: CHOP INTEND — 48 баллов, HINE — 11 баллов (см. табл. 2). Следует отметить, что клиническая оценка проводилась на фоне перенесенной накануне острой респираторной вирусной инфекции.

Таблица 2. Оценка двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE в трех представленных наблюдениях

Table 2. Assessment of motor function using the scales CHOP INTEND and HINE in 3 described cases

№ клинического наблюдения No. of clinical case	Дата оценки Date of assessment	CHOP INTEND, баллы CHOP INTEND, score	HINE, баллы HINE, score
1	18.06.2020	23	19
	29.01.2021 (через 7 мес) 29.01.2021 (after 7 months)	64	18
2	26.06.2020	56	5
	13.08.2020	52	7
	29.01.2021 (через 5 мес, накануне перенес острую респираторную вирусную инфекцию) 29.01.2021 (after 5 months, he suffered from viral infection the day before)	48	11
3	28.12.2020	43	6
	26.03.2021 (через 1,5 мес) 26.03.2021 (after 1,5 months)	44	10

Клиническое наблюдение 3

Девочка в возрасте 1 года 4 мес поступила в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на задержку моторного развития. Ребенок от 3-й беременности, индуцированной экстракорпоральным оплодотворением (первые 2 беременности были внематочными). Беременность протекала на фоне бронхиальной астмы в период ремиссии, холестатического гепатита. Роды 1-е, срочные, на 40-й неделе, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении составила 3450 г, длина тела — 50 см. В возрасте 2 мес девочка стала плохо сосать грудь и бутылочку, со слов мамы, ослабла. По месту жительства наблюдалась неврологом, назначены массаж и неспецифическая терапия — без эффекта. В возрасте 5 мес заподозрена СМА, проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена делеция 7–8-го экзона SMN1,

обнаружено 2 копии гена SMN2. На основании клинико-анамнестических данных и результатов молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз СМА 5q типа I. В возрасте 8 мес ребенок начал получать патогенетическую терапию нусинерсеном [15]. Всего проведено 5 инъекций в дозе 12 мг (5 мл) интратекально по схеме 0–14–28–63-й день с июня по декабрь 2020 г. С момента получения патогенетической терапии отмечалось улучшение двигательных функций, девочка начала приподнимать правую ногу, переворачиваться на правый и левый бок, увеличилась общая двигательная активность ребенка, уменьшилась выраженность мышечной гипотонии. Однако учитывая необходимость пожизненной терапии нусинерсеном, который вводится интратекально под наркозом, семья обратилась в благотворительный фонд с просьбой помочь в приобретении препарата она-семноген абепарвовек.

В феврале 2020 г. появилась возможность проведения генозаместительного лечения. Объективный статус при поступлении: больная в сознании, на осмотр реагирует плачем. Черепные нервы без особенностей. Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает при вертикализации, при тракции за руки голову не держит. На живот не переворачивается, не ползает, не сидит, не ходит. Переворачивается на правый и левый бок с миопатическими приемами. Диффузная мышечная гипотония. Сгибательно-пронационные контрактуры локтевых суставов, пронационные контрактуры лучезапястных суставов, сгибательные контрактуры коленных суставов, эквинусные установки стоп. Активные движения ограничены за счет выраженной мышечной слабости, самостоятельно может приводить руки к груди, приводит правую ногу к животу самостоятельно, отрывая пятки от поверхности, и может удерживать, левую ногу самостоятельно привести к животу не может. Сила проксимальных и дистальных мышц рук снижена до 2 баллов, сила мышц правой ноги — до 2 баллов, мышц левой ноги — до 1 балла. Сухожильные рефлексы с рук и ног не вызываются. Брюшные рефлексы отсутствуют. Чувствительность ориентировочно не нарушена. Функции тазовых органов не нарушены. При дополнительном обследовании выявлен подвывих головки левой бедренной кости.

5 февраля 2021 г. по программе раннего доступа введен онасемноген абепарвовек в/в капельно в дозе 52,5 мл. Введение препарата осуществлялось на фоне приема преднизолона. На 4-й день после введения отмечались рвота, повышение активности печеночных ферментов в 5 раз, что потребовало увеличения дозы преднизолона до 2 мг/кг. Ребенку препарат вводился внутримышечно в связи с наличием рвотной реакции. На 5-й неделе от начала терапии отмечено повышение активности печеночных ферментов в 35 раз относительно нормы, в связи с чем девочка была повторно госпитализирована, назначены внутривенные инъекции метилпреднизолона ежедневно капельно 200 мг в течение 3 дней, затем преднизолон ежедневно per os в дозе 20 мг/сут.

Через 1,5 мес от введения генозаместительного препарата уровни билирубина и печеночных ферментов нормализовались. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек показало гепатомегалию, невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, увеличение желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы, селезенки, незначительное увеличение селезенки и почек. Эхокардиография патологии со стороны сердца не выявила.

Обсуждение

Первые 2 представленных нами пациента являются сибсами, у старшего из которых диагностирована СМА 5q типа II, а у младшего — СМА 5q типа I. Особый интерес представляет лечение 3-й больной, получавшей в начале патогенетическое лечение препаратом нусинерсен, а в последующем генозаместительную терапию онасемноген абепаровеком.

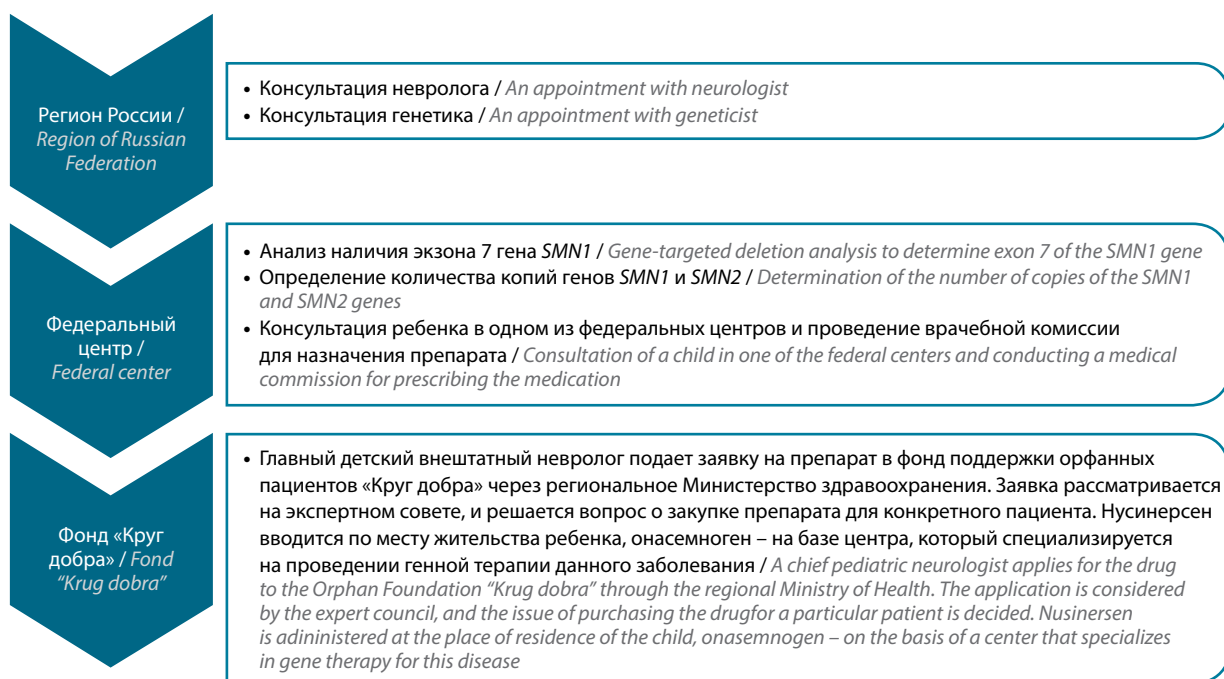
В первых 2 клинических случаях отмечается значительная положительная динамика при оценке двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE. В 3-м случае прошло еще недостаточно времени для проведения промежуточного анализа (1,5 мес), но также наблюдается улучшение по сравнению с исходным уровнем. Следует отметить, что ни у одного пациента не было зарегистрировано клинически значимого уменьшения оценки по шкале CHOP INTEND относительно исходного уровня.

В клиническом наблюдении 3 описан опыт комбинированной терапии, причем положительный терапевтический эффект отмечен как на фоне патогенетического

лечения, так и после проведения генозаместительной терапии.

В инструкции по применению онасемноген абепаровека имеется предупреждение о риске развития острого поражения печени, повышении активности печеночных трансаминаз и рвоте [11]. В связи с этим перед назначением препарата необходимы клинический осмотр и лабораторная оценка функции печени, а после введения препарата — мониторинг печеночных ферментов в течение по меньшей мере 3 мес. Профиль нежелательных явлений, которые возможны на фоне применения нусинерсена, можно разделить на 2 группы: 1) связанные с проведением люмбальной пункции (головная боль, рвота, однократное повышение температуры, припухлость в области прокола, ликворея, постпункционный синдром); 2) не связанные с процедурой люмбальной пункции (транзиторная протеинурия, пневмония, бронхиты, респираторно-вирусные заболевания) [9]. Как и ожидалось, наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне применения онасемноген абепаровека у всех 3 больных явились повышение активности печеночных ферментов и, реже, рвота, которые купировались на фоне длительного приема преднизолона. Нежелательных реакций на фоне 5-кратного введения нусинерсена в клиническом наблюдении 3 не отмечено.

В РФ в соответствии с распоряжением президента в начале 2021 г. создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) болезнями. Фонд призван оптимизировать процессы



Маршрутизация пациента со спинальной мышечной атрофией 5q в России
 The routing of a patient with spinal muscular atrophy 5q in Russia

диагностики и лечения редких болезней в РФ. Маршрутизация пациента со СМА 5q в России сегодня выглядит следующим образом (см. рисунок).

Выводы

Выявленная в ходе исследования распространенность СМА 5q у новорожденных в Республике Северная Осетия — Алания составила 1:24494, или 4,08 на 100 тыс. детей, что несколько ниже, чем в других популяциях РФ и мира. Возможно, это обусловлено недостаточной диагностикой данной патологии. Так, не было выявлено ни одного случая врожденной СМА 5q. У 5 (62 %) из 8 пациентов диагностирована СМА 5q типа I. Приведенные примеры демонстрируют положительный терапевтический эффект как от проведения изолированной генозаместительной терапии, так и в случае комбинированного лечения. В рассматриваемых нами случаях терапия назначена после возникновения клинических признаков болезни, проведения молекулярно-генетической диагностики, поиска

материальных средств, что заняло довольно много времени (от 6 до 20 мес). Возможность ранней диагностики и назначение патогенетической и/или генозаместительной терапии на доклинической стадии заболевания обеспечит большую сохранность мотонейронов и, как следствие, лучший результат лечения. Планируемый проект по неонатальному скринингу на СМА 5q позволит выявить пациентов на доклинической стадии и начать лечение как можно раньше, что в большинстве случаев должно обеспечить более выраженный терапевтический эффект.

Благодаря усилиям мирового сообщества отмечается прогресс в терапии СМА 5q, который дает надежду родителям больных детей на получение эффективного лечения, улучшение качества и продление жизни. Авторы выражают надежду, что описанные случаи, имея понятные ограничения в связи с немногочисленностью пациентов и коротким временем наблюдения, представляют интерес и мотивацию для последующих исследований по оценке эффективности лечения больных СМА 5q.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6(71). DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
2. Cure SMA.org. Voice of the Patient Report. Available at: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>.
3. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_2. [Proximal Spinal Muscular Atrophy 5q. Clinical Guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_2. (In Russ.)].
4. Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8.
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(3):27–31. [Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: features of molecular genetic diagnosis. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2013;(3):27–31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-03-27-31.
6. Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
7. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
8. Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Спинраза (МНН: нусинерсен) ЛП-005730 от 28.02.2020. [Instructions for medical use of the drug Spinraza (INN: nusinersen) LP-005730 dated 02.28.2020. (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Эврисди (МНН: ридиплин) ЛП-006602 от 26.11.2020. [Instructions for medical use of the drug Evrysdi (INN: risdiplam) LP-006602 dated 26.11.2020 (In Russ.)].
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма. [Instructions for medical use of the drug Zolgensma. (In Russ.)].
12. Glanzman A.M., Mazzone E., Mainet M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromusc Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
13. De Sanctis R., Coratti G., Amy Pasternak A. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromusc Disord* 2016;26(11):754–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002.
14. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):7–9. [Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Consensus on gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *Nevrologicheskij zhurnal im. L.O. Badalyana* = *L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):7–9. (In Russ.)]. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9.
15. Артемьева С.Б., Кузенкова Л.М., Ильина Е.С. и др. Эффективность и безопасность препарата нусинерсен в рамках программы расширенного доступа в России. *Нервно-мышечные болезни* 2020;10(3):35–41. [Artemyeva S.B., Kuzenkova L.M., Ilyina E.S. The efficacy and safety of nusinersen within the expanded access program in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-35-41.

Вклад авторов

И.С. Тебиева, А.Ф. Муртазина, Р.А. Зинченко: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование текста;

С.Б. Артемьева: проведение лечебных мероприятий, наблюдение за больными;

Ю.В. Габисова: первичная диагностика больных, сбор данных.

Authors' contributions

I.S. Tebieva, A.F. Murtazina, R.A. Zinchenko: development of the concept and design of the study, writing the article, editing the article;

S.B. Artemieva: carrying out the medical measures, monitoring of the patients;

Yu.V. Gabisova: primary diagnosis of the patients, data collection.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Тебиева / I.S. Tebieva: <https://orcid.org/0000-0003-3947-9242>

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

С.Б. Артемьева / S.B. Artemieva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Ю.В. Габисова / Yu.V. Gabisova: <https://orcid.org/0000-0002-6313-9785>

Р.А. Зинченко / R.A. Zinchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Исследование носило ретроспективный характер. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. The parents signed informed consent to the children's participation in the study and publication of the data obtained.

Статья поступила: 31.03.2022. **Принята к публикации:** 28.04.2022.

Article submitted: 31.03.2022. **Accepted for publication:** 28.04.2022.

Дифференциальная диагностика миопатии и множественной эпифизарной дисплазии, обусловленной мутациями в гене *COMP*, в детском возрасте

Т.В. Маркова¹, В.М. Кенис², С.С. Никитин¹, Е.В. Мельченко², Т.С. Нагорнова¹, Д.В. Осипова¹, А.Э. Алиева¹, Я.С. Югено¹, Е.Ю. Захарова¹, Е.Л. Дадали¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

Контакты: Татьяна Владимировна Маркова markova@med-gen.ru

Введение. Множественная эпифизарная дисплазия (МЭД) 1-го типа (OMIM: 132400) – один из семи описанных к настоящему времени генетических вариантов этой группы скелетных дисплазий. Заболевание обусловлено мутациями в гене *COMP*, локализованном на хромосоме 19p13.1. Наличие мышечной гипотонии и слабости связочного аппарата суставов, а также умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы часто приводят к ошибочной диагностике миопатии.

Цель исследования – анализ клинико-генетических характеристик МЭД 1-го типа, обусловленной мутациями в гене *COMP*, в выборке российских пациентов и формирование принципов дифференциальной диагностики заболевания с наследственными миопатиями.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 8 пациентов из 7 семей в возрасте от 7 до 15 лет с МЭД 1-го типа, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене *COMP*. Для уточнения диагноза использовались генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография и таргетное секвенирование панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Результаты. Проведен анализ анамнестических данных, клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик 8 пациентов с МЭД 1-го типа, обусловленной мутациями в гене *COMP*. Первые клинические проявления заболевания регистрировались с 2–3-летнего возраста и характеризовались изменением походки, быстрой утомляемостью, трудностью подъема по лестнице, частыми падениями при ходьбе, отсутствием возможности самостоятельно встать с пола и из положения на корточках, выраженной гипермобильностью в суставах. В результате проведения электромиографического исследования не отмечалось признаков первично-мышечного поражения. У 2 пациентов обнаружено умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы в плазме крови до 250–360 Ед/л. Все пациенты в течение нескольких лет наблюдались у неврологов с диагнозом врожденной миопатии. В возрасте 5–6 лет у пациентов возникали боли в коленных и голеностопных суставах, которые расценивались как реактивные, чаще всего ревматические, артропатии. При проведении рентгенологического обследования выявлены типичные признаки поражения эпифизов длинных трубчатых костей, что позволило диагностировать МЭД. В результате анализа секвенирования нового поколения выявлено 7 нуклеотидных вариантов в гене *COMP*, ответственном за возникновение 1-го типа этой группы заболеваний. Три из выявленных вариантов зарегистрированы впервые. Как и в ранее описанных выборках, в анализируемой выборке пациентов большинство нуклеотидных вариантов (6 из 7) локализовались в области 8–14-го экзонов гена *COMP* и приводили к аминокислотным заменам в повторах кальмодулиноподобного домена белка, и лишь 1 замена была локализована в С-концевом участке белковой молекулы.

Заключение. МЭД 1-го типа – генетический вариант скелетных дисплазий, не сопровождающийся значимым снижением роста. У большинства пациентов первыми симптомами заболевания, отмеченными в возрасте 2–3 лет, были нарушение походки, повышенная мышечная утомляемость и приемы Говерса. Наличие этих симптомов наряду с умеренным повышением уровня активности креатинфосфокиназы предшествовало возникновению клинических проявлений скелетной дисплазии, приводя к ошибочной диагностике у пациентов нервно-мышечного заболевания из группы миопатий. Присоединение к этим симптомам выраженных артралгий приводило к ошибочному диагнозу

реактивных артритов. Заподозрить наличие МЭД у пациентов позволяет рентгенологическое исследование длинных трубчатых костей, в результате которого выявляются специфические признаки поражения эпифизов. Для диагностики генетического варианта, обусловленного мутациями в гене *COMP*, необходимо проведение молекулярно-генетического анализа.

Ключевые слова: ген *COMP*, множественная эпифизарная дисплазия, миопатия

Для цитирования: Маркова Т.В., Кенис В.М., Никитин С.С. и др. Дифференциальная диагностика миопатии и множественной эпифизарной дисплазии, обусловленной мутациями в гене *COMP*, в детском возрасте. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):37–46. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-37-46.

Differential diagnosis of myopathy and multiple epiphyseal dysplasia caused by mutations in the *COMP* gene in children

T.V. Markova¹, V.M. Kenis², S.S. Nikitin¹, E.V. Melchenko², T.S. Nagornova¹, D.V. Osipova¹, A.E. Alieva¹, Ya.S. Yugenov¹, E.Yu. Zakharova¹, E.L. Dadali¹

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

²H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia; 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia

Contacts: Tatyana Vladimirovna Markova markova@med-gen.ru

Background. Multiple epiphyseal dysplasia (MED) type 1 (OMIM: 132400) is one of 7 genetic variants of this group of skeletal dysplasias described to date. The disease is caused by mutations in the *COMP* gene located on chromosome 19p13.1. The presence of muscle hypotonia and ligamentous laxity, as well as a moderate increase in the level of creatinephosphokinase activity, can lead to misdiagnosis of myopathy.

Objective: to analyze the clinical and genetic characteristics of type 1 MED caused by mutations in the *COMP* gene in a series of Russian patients. Differential diagnosis was focused on the distinctive features of the disorder and hereditary myopathies.

Materials and methods. We observed 8 patients from 7 families aged 7 to 15 years with MED type 1 caused by heterozygous mutations in the *COMP* gene. To confirm the diagnosis, the following methods were used: genealogical analysis, clinical examination, neurological examination with psycho-emotional testing, radiography and targeted sequencing of a panel consisting of 166 genes responsible for the development of inherited skeletal pathology.

Results. Case history, clinical, radiological and genetic characteristics of 8 patients with MED type 1 caused by mutations in the *COMP* gene were analyzed. The first clinical manifestations of the disease were recorded from the age of 2–3 years and were characterized by gait disturbances, muscle weakness, difficulties with climbing stairs, frequent falls when walking, the inability to get up from the floor and from a squatting position and hypermobility of the joints. Electroneuromyographic study did not reveal the signs of myopathy. In two patients, a moderate increase in the creatinekinase level of up to 250–360 u/l was found. All patients were surveyed by neurologists for several years with a clinical diagnosis of congenital myopathy. At the age of 5–6 years patients complained knee and ankle pain, which was assumed as rheumatic arthropathy. X-ray examination revealed typical signs of deficient ossification of the epiphyses. The next-generation sequencing analysis revealed seven single nucleotide variants in the *COMP* gene that lead to MED type 1. Three of the found variants here identified for the first time. As previously described, the majority of nucleotide variants (six out of seven) were localized in the 8–14 exons of the *COMP* gene and led to amino acid substitutions in calmodulin-like protein domain repeats, and only one substitution was localized in the C-terminal region of the protein molecule.

Conclusion. In most patients with MED caused by mutations in the *COMP* gene, the first symptoms of the disease are gait disturbance, muscle weakness, and Gowers' maneuvers. The presence of these symptoms, along with a moderate increase in the level of creatinephosphokinase activity, often precedes the onset of clinical manifestations of skeletal dysplasia, leading to a misdiagnosis with myopathies. Accession of expressive arthralgias to these symptoms was mistakenly identified as reactive arthritis. X-ray examination of patients' long bones helps to suspect the presence of MED. This X-ray imaging shows specific signs of epiphyses damage. A molecular-genetic analysis needs to be done to diagnose the genetic variant, caused by mutations in gene *COMP*.

Key words: gene *COMP*, multiple epiphyseal dysplasia, myopathy

For citation: Markova T.V., Kenis V.M., Nikitin S.S. et al. Differential diagnosis of myopathy and multiple epiphyseal dysplasia caused by mutations in the *COMP* gene in children. Nervenno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(2):37–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-37-46.

Введение

Множественная эпифизарная дисплазия (МЭД) — группа генетически гетерогенных скелетных дисплазий, в основе патогенеза которых лежит нарушение оссификации эпифизов длинных трубчатых костей и тел позвонков [1]. Впервые заболевание было описано Томасом Фейербанком в 1946 г. [2]. Примерно половина случаев МЭД обусловлены мутациями в гене *COMP*, ответственном за возникновение МЭД 1-го типа (OMIM: 132400) с аутосомно-доминантным типом наследования [3]. Впервые мутации в этом гене у пациентов с МЭД выявлены в 1995 г. M.D. Briggs и соавт. [4]. Ген *COMP* локализован на хромосоме 19p13.11 и содержит 19 экзонов. Его белковый продукт — пентамерный гликопротеин семейства тромбоспондинов — экспрессируется в суставном хряще, пролиферативных и гипертрофических хондроцитах пластинки роста трубчатых костей, связках, сухожилиях и скелетных мышцах и участвует в эндохондральной оссификации, развитии суставного хряща и обеспечении соединения мышц с их сухожилиями [5, 6].

В отличие от большинства наследственных скелетных дисплазий, у пациентов с этим генетическим вариантом МЭД не отмечается значимого снижения роста. Клинические проявления возникают в раннем детском возрасте и характеризуются задержкой темпов моторного развития, переваливающейся походкой, быстрой утомляемостью при ходьбе, трудностями подъема по лестнице и из горизонтального положения [7]. Наличие мышечной гипотонии и слабости связочного аппарата суставов, а также нерезко выраженное повышение уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) плазмы крови часто приводят к ошибочной диагностике миопатии, в связи с чем пациенты в течение нескольких лет наблюдаются и получают терапию у неврологов [8]. Спустя несколько лет к указанным симптомам присоединяются боли в коленных или голеностопных суставах, которые на начальном этапе расцениваются как проявления реактивного ювенильного артрита [3].

В большинстве случаев пациентам не проводится специфическое рентгенологическое обследование, что затрудняет установление правильного диагноза и назначение своевременной терапии. Надежным дифференциально-диагностическим признаком наследственной миопатии, реактивного артрита и МЭД является анализ данных рентгенограмм длинных трубчатых костей. Типичными рентгенологическими признаками МЭД выступают длительное отсутствие оссификации головок бедренных костей, задержка оссификации костей запястья (отставание костного возраста), маленькая и круглая форма эпифизов (так называемые мини-эпифизы, которые с возрастом приобретают серповидную форму, становятся фрагментированными и уплощенными) [1, 3].

Таким образом, установление точного диагноза и направление пациентов к врачам-ортопедам осу-

ществляется только через несколько лет от периода манифестации заболевания, что препятствует назначению своевременного лечения. Показано, что прогрессирующие дегенеративные изменения в тазобедренных и коленных суставах часто уже в юношеском возрасте приводят к необходимости осуществления тотального эндопротезирования [3].

Цель настоящего исследования — анализ клинико-генетических характеристик МЭД 1-го типа, обусловленной мутациями в гене *COMP*, в выборке российских пациентов и формирование принципов дифференциальной диагностики заболевания с наследственными миопатиями.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 8 пациентов из 7 семей в возрасте от 7 до 15 лет с МЭД 1-го типа, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене *COMP*. Для уточнения диагноза использовались генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза МЭД 1-го типа основывалось на результатах секвенирования нового поколения таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Выделение геномной ДНК проводилось из цельной крови с помощью набора DNAEasy (QiaGen, Германия) согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов (qubit BR, qubit HS) производителя по стандартному протоколу. Для пробоподготовки была использована методика, основанная на мультимплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Секвенирование нового поколения проводилось на секвенаторе Ion Torrent S5 со средним покрытием не менее 80x; количество таргетных областей с покрытием ≥ 90 –94 %. Для аннотации выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, версия 2.15.11. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v.2.1.1. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v.2021.3. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [9].

Валидация выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей проводилось методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI PRISM 3500xl (Applied Biosystems). Последовательности праймеров подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *COMP* (NM_000095).

У родителей пробандов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Проведен анализ анамнестических данных, клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик 8 пациентов с МЭД 1-го типа, обусловленной мутациями в гене *COMP*. В 3 семьях заболевание детей унаследовано от одного из родителей. В отягощенных семьях родители пациентов наблюдались у ортопедов с дегенеративным поражением тазобедренных и коленных суставов в виде с двустороннего коксартроза и гонартроза, предъявляли жалобы на артралгии в коленных суставах с детского возраста. В 1 случае было проведено эндопротезирование обоих тазобедренных суставов в возрасте 25 и 26 лет соответственно.

При анализе течения заболевания у пациентов детского возраста показано, что у 3 пациентов отмечалась задержка темпов приобретения моторных навыков на 1-м году жизни, однако первые клинические проявления заболевания регистрировались с 2–3-летнего возраста и характеризовались изменением походки, быстрой утомляемостью, трудностью подъема по лестнице, частыми падениями при ходьбе, отсутствием возможности самостоятельно встать, выраженной гипермобильностью в суставах. В результате проведения электронейромиографического исследования, как правило, не отмечалось признаков поражения нейромоторного аппарата. У 2 пациентов обнаружено нерезко выраженное повышение уровня активности КФК в плазме крови до 250–360 Ед/л (при норме лабораторий до 190 Ед/л). Все пациенты в течение нескольких лет наблюдались у неврологов с диагнозом врожденной миопатии. В возрасте 5–6 лет у пациентов возникали боли в коленных и голеностопных суставах, которые расценивались как реактивные, чаще всего ревматические, артропатии. Диагноз МЭД в половине случаев не был установлен до подросткового возраста. Возраст появления отдельных симптомов и их характеристика у пациентов обследованной выборки представлены на рис. 1.

В результате клинического осмотра пациентов в возрасте от 7 до 15 лет показано, что их рост соответствовал средненижней границе нормы и варьировал в диапазоне от $-0,5$ до $-1,88$ SD. Пациенты предъяв-

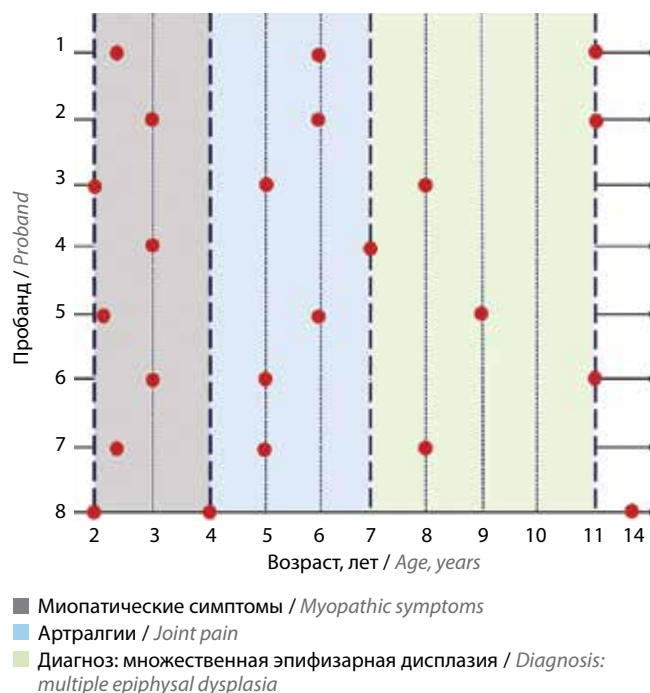


Рис. 1. Возраст появления отдельных симптомов и их характеристика у пациентов обследованной выборки

Fig. 1. Age of symptoms onset and their characteristics in the patients of the surveyed sample

ляли жалобы на нарушение походки, быструю утомляемость и боли в коленных и/или голеностопных суставах при ходьбе. Ни у одного из пациентов не выявлено значимого укорочения конечностей, у 4 пробандов отмечена лишь брахидактилия кистей, а у 2 — тугоподвижность в локтевых суставах. Вальгусная деформация голеней обнаружена у 2 пробандов, одному из которых потребовалась их оперативная коррекция: временный гемиепифизеодез нижней трети бедренной кости с 2 сторон в возрасте 10 лет. У всех пациентов наблюдались слабость связочного аппарата голеностопных суставов, плосковальгусная деформация обеих стоп и переваливающаяся походка.

При проведении рентгенологического обследования выявлены типичные признаки поражения эпифизов длинных трубчатых костей в виде их деформации и уменьшения в размерах, снижения высоты, неоднородной структуры, резкого грибовидного уплощения головок бедренных костей тазобедренных суставов, неровных контуров и скошенности мыщелков бедренных и большеберцовых костей коленных суставов. Изменения позвоночника были минимальны в виде неровности замыкательных пластинок тел позвонков.

На основании анамнеза, клинического осмотра и данных рентгенологического обследования у пациентов предполагалось наличие одного из генетических вариантов МЭД. При проведении молекулярно-генетического анализа выявлено 7 нуклеотидных вариантов, 3 из которых зарегистрированы впервые. Спектр

Таблица 1. Спектр нуклеотидных вариантов в гене *COMP* у пациентов с множественной эпифизарной дисплазией

Table 1. Spectrum of nucleotide variants in the *COMP* gene in patients with multiple epiphyseal dysplasia

Пробанд Proband	Экзон Exon	Нуклеотидный вариант Nucleotide variant	Аминокислотная замена Amino acid substitution	Домен белка Protein domain	Описана ранее Previously described
1	8	c.827C>G	p.Pro276Arg	T3 ₁	M. Czarny-Ratajczak et al. (2001) [10], T.L. Chen et al. (2008) [11]
2	9	c.886C>T	p.Pro296Ser	T3 ₁	—
3	11	c.1153G>A	p.Asp385Asn	T3 ₄	A. Mabuchi et al. (2003) [12], H.Y. Liu et al. (2017) [13]
4	11	c.1153_1155delGAC	p.Asp385del	T3 ₄	G.C.Jackson et al. (2012) [14]
5	13	c.1367A>C	p.Gln456Pro	T3 ₆	—
6	14	c.1501G>A	p.Gly501Ser	T3 ₈	—
7	14	c.1501G>A	p.Gly501Ser	T3 ₈	—
8	16	c.1754C>T	p.Thr585Met	CTD	M.D. Briggs et al. (1998) [15], T.L. Chen et al. (2008) [11], C.L. Hartley et al. (2013) [16]

Примечание. Пробанды 6 и 7 — сводные сибсы с одинаковым генотипом.

Note. Proband 6 and 7 are consolidated siblings with the same genotype.

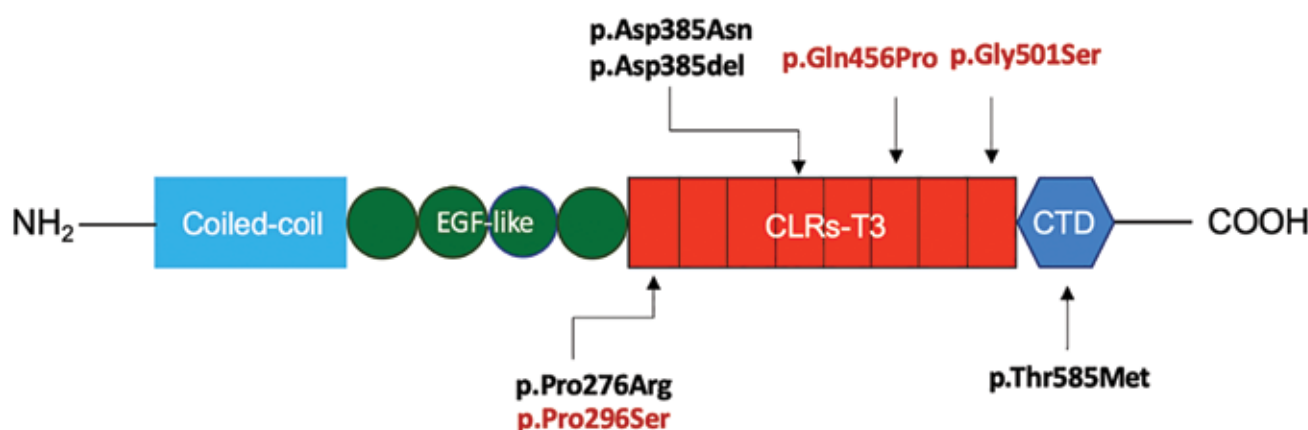


Рис. 2. Локализация аминокислотных замен в доменах белка *COMP* у российских пациентов с мутациями в гене *COMP*. Красным цветом обозначены вновь выявленные нуклеотидные варианты

Fig. 2. Localization of amino acid substitutions in *COMP* protein domains in Russian patients with mutations in the *COMP* gene. Newly identified variants are marked in red

выявленных нуклеотидных вариантов представлен в табл. 1.

Шесть из 7 выявленных нами нуклеотидных вариантов являлись миссенс-заменами, а в 1 случае зарегистрирована делеция 3 нуклеотидов. Шесть нуклеотидных вариантов локализовались в области 8—14-го экзона гена *COMP* и приводили к аминокислотным заменам в повторах кальмодулиноподобного домена белка. Лишь 1 замена локализовалась в С-концевом участке. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными других исследователей [17, 18]. Локализация аминокислотных замен в белковой молекуле у обследованных пациентов с МЭД 1-го типа представлена на рис. 2.

В качестве демонстрации особенности фенотипических проявлений и характера течения заболевания приводим историю болезни пациента.

Клинический пример

Мальчик в возрасте 13 лет был проконсультирован по поводу жалоб родителей на нарушение походки, утомляемость при ходьбе и боли в суставах, трудности при подъеме из положения на корточках. Родители здоровы, у матери есть здоровая дочь 20 лет от 1-го брака. Мальчик родился от 4-й беременности, от 2-х преждевременных родов на сроке 36 нед, с массой тела 2450 г, длиной тела 46 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. На 1-м году жизни регулярно проводились курсы массажа,

моторное развитие протекало с небольшой темповой задержкой: сидел самостоятельно с 8 мес, ходил с 1 года 2 мес. На 2-м году жизни родители заметили периодическое «подволакивание» левой стопы, утомляемость при ходьбе (постоянно просился на руки); до 5–6-летнего возраста не мог подниматься по лестницам, присесть на корточки, самостоятельно встать с пола. Ребенок наблюдался у неврологов с диагнозом врожденной миопатии. Однако при проведении электронейромиографического исследования данных в пользу поражения структур нервно-мышечного аппарата не выявлено, уровень активности КФК крови составил 230 Ед/л. В возрасте 6 лет появились боли в голеностопных суставах, выраженное нарушение походки. Ортопедом были диагностированы слабость связочного аппарата стоп, снижение свода и вальгусная деформация стоп, гипермобильность в лучезапястных, локтевых и коленных суставах. В возрасте 8 лет после травмы правой наружной лодыжки проведена рентгенография стоп в 2 проекциях, обнаружены признаки хондропатии в виде уплощения и деформации головок плюсневых костей, нечетких и неровных контуров замыкательных пластинок костей предплюсны обеих стоп, по поводу чего рекомендована консультация профильного специалиста по скелетным дисплазиям. Только в возрасте 11 лет ребенку проведено полное рентгенологическое исследование позвоночника и суставов нижних конечностей в условиях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера», на основании которого было предположено наличие наследственной МЭД.

При осмотре ребенка в возрасте 13 лет рост мальчика составлял 151 см ($-0,89$ SD), масса тела — 41 кг ($-0,41$ SD), что соответствовало среднему гармоничному физическому развитию, с нормальными пропорциями

тела (рис. 3а). Обращали на себя внимание признаки гипермобильности (рис. 3б) в лучезапястных, локтевых, коленных и голеностопных суставах. Выявлены легкая асимметрия грудной клетки и нарушение осанки. Отмечена плосковальгусная деформация обеих стоп. Ребенку было трудно вставать и садиться с корточек, использовал при этом миопатические приемы. В неврологическом статусе: при проверке силы в мышцах ног лежа явных парезов нет. Гипотрофии мышц нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, $D = S$. Мышечный тонус не изменен. Чувствительность и координация не нарушены.

При рентгенологическом исследовании выявлены умеренная клиновидность передних отделов тел грудных позвонков C7–C9 (рис. 4а), эпифизы головок бедренных костей были уменьшены в размере, с неровными контурами (рис. 4б). Также определялись выраженные нарушения оссификации области коленных суставов (рис. 4в), вальгусная деформация голеностопных суставов вследствие нарушения оссификации дистального эпифиза большеберцовой кости и блока таранной кости (рис. 4г).

На основании клинико-рентгенологических данных предположено наличие у ребенка МЭД 1-го типа. Диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом анализе, в результате которого выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 9-м экзоне гена *COMP* (NM_000095): с.886C>T, р.Pro296Ser в гетерозиготном состоянии. Обнаруженный вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD, не описан в базе HGMD, но в этом кодоне описана другая замена с.886C>A, р.Pro296Thr (CM1410526). Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный (SIFT, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, MutationTaster, PROVEAN). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру обнаруженный вариант подтвержден у ребенка в гетерозиготном состоянии и не обнаружен у родителей, что показало его происхождение *de novo* и позволило диагностировать у больного МЭД 1-го типа.

Обсуждение

Множественная эпифизарная дисплазия 1-го типа — наследственная скелетная дисплазия, обусловленная мутациями в гене *COMP*, локализованном на хромосоме 19p13.1. Его белковый продукт является пентамерным гликопротеином экстрацеллюлярного матрикса, входящим в состав хрящей, связок и мышц. Считается, что его основная функция — катализация фибриногенеза коллагена [19]. Взаимодействуя с другими белками, такими как коллаген II и IX типов, матрилин-3, агрекан и фибронектин, он образует макромолекулярную сеть и, в частности, осуществляет связь мышцы с ее сухожилием [20].

Показано, что белок содержит аминоконцевой спиральный домен олигомеризации (coiled coil), 4 повтора, подобных эпидермальному фактору роста типа II (EGF-подобные/T2), 8 кальмодулиноподобных повторов типа III (повторы CLR/T3) и глобулярный карбоксиконцевой



Рис. 3. Внешний вид пациента (а). Гипермобильность суставов верхней конечности (б)

Fig. 3. The appearance of the patient (a). Hypermobility of the joints of the upper limb (b)



Рис. 4. Рентгенограммы пациента: а — рентгенограмма позвоночника в боковой проекции: умеренная клиновидность передних отделов тел грудных позвонков С7—С9 (белые стрелки) вследствие нарушения оссификации; б — рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: эпифизы головок бедренных костей уменьшены в размере, контуры их неровные (черные стрелки), нарушение оссификации (неровные контуры, дополнительные центры оссификации) большого вертела бедренной кости с 2 сторон (белые стрелки); в — рентгенограмма коленных суставов в прямой проекции: выраженные нарушения оссификации в виде уменьшения размеров, неровности контуров, дополнительных точек оссификации эпифизов бедренных (черные стрелки) и большеберцовых (белые стрелки) костей; предполагаемые истинные размеры хрящевых эпифизов обозначены черными линиями; г — рентгенограмма голеностопных суставов в прямой проекции: значительное вальгусное отклонение дистального латерального угла большеберцовой кости (70° при норме $86-92^\circ$), нарушения оссификации в виде уменьшения размеров, неровности контуров, дополнительных точек оссификации дистального эпифиза большеберцовой кости (черная стрелка) и блока таранной кости (белая стрелка), предполагаемый истинный размер хрящевого эпифиза обозначен черной линией

Fig. 4. Patient radiographs: а — radiograph of the spine (lateral view): moderate wedging of the anterior aspects of the vertebral bodies of C7—C9 thoracic (white arrows) secondary to deficient ossification; б — radiograph of the hip joints: the epiphyses of the femoral heads are small and uneven (black arrows), deficient ossification of the greater trochanters on both sides (white arrows); в — radiograph of the knee joints: deficient ossification, irregularity, extra ossification centers of the femoral (black) and tibial (white) epiphyses; the estimated cartilaginous epiphyses are contoured as black lines; г — radiograph of the ankle joints in direct projection: valgus deviation of the distal lateral tibial angle (70° , normal range — $86-92^\circ$), deficient ossification, irregularity, extra ossification centers of the distal tibial epiphysis (black arrow) and a dome of the talus (white arrow), the estimated cartilaginous epiphysis is contoured as black line

домен (СТД) [21]. Белок является гомопентамером, в котором аминоконцевой домен опосредует пентамеризацию, в результате чего образуется букет-подобная структура из 5 мономеров (рис. 5). Повторы Т2, Т3 и СТД-домены связывают ионы кальция, что крайне необходимо для правильной укладки и секреции белка СОМР. Кроме того, С-концевой глобулярный домен необходим для взаимодействия с фибриллярными и нефибриллярными коллагенами и другими белками внеклеточного матрикса и образования кальцийсвязывающих карманов [11].

Так же как и в большинстве описанных в литературе случаев МЭД 1-го типа, в обследованной нами выборке пациентов большинство нуклеотидных вариантов (6 из 7) являлись миссенс-заменами, локализованными в Т3-повторах кальмодулинового белкового домена, которые кодируются 8—14-м экзонами гена *COMP*. Лишь у 1 пациента выявлена ранее описанная как патогенная миссенс-мутация p.Thr585Met в С-концевом белковом домене [11, 15, 16]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые показали, что 90 % всех мутаций, приводящих к возникновению

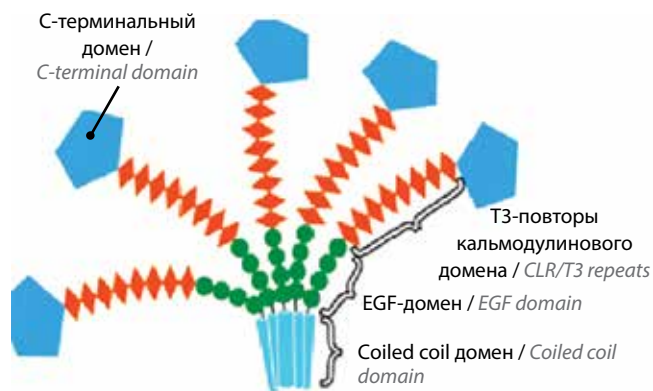


Рис. 5. Доменная структура белка COMP
Fig. 5. Domain structure of the COMP protein

МЭД 1-го типа, локализуется в пределах кальмодулинового домена, который состоит из аминокислотных остатков, сгруппированных в 8 последовательных Т3-повторов [17]. Мутации в С-терминальном глобулярном домене, кодируемом 15–19-м экзонами, обнаруживаются не более чем у 10 % пациентов и группируются в 2 регионах этого домена – в аминокислотных остатках 583, 585, 587 и 718, 719 [17, 18].

Анализ анамнеза и особенности клинических проявлений у наблюдаемых нами и описанных в литературе пациентов с МЭД 1-го типа показали, что первыми признаками заболевания, регистрируемыми в раннем детском возрасте, являются изменение походки, повышенная мышечная утомляемость, трудности подъема по лестнице и из положения на корточках, что приводит к ошибочной диагностике врожденной миопатии. Установлению этого диагноза способствует также наличие задержки темпов приобретения двигательных навыков на 1-м году жизни, умеренная мышечная гипотония, нерезко выраженное повышение уровня активности КФК и признаки первично-мышечного характера поражения, регистрируемого при проведении электронейромиографического исследования, которые обнаруживаются у некоторых пациентов с МЭД 1-го типа. Наличие этих симптомов приводит к ошибочной диагностике миопатии, наблюдению и лечению пациентов у невролога. Необходимо отметить, что у таких пациентов не отмечается снижения сухожильных рефлексов, характерного для врожденных миопатий. Показано, что наиболее часто значимые симптомы миопатии наблюдаются при мутациях, нарушающих аминокислотную последовательность в области С-концевого домена. Так, E. Jakkula и соавт. описали семью с 5 пораженными в 3 поколениях, с мутацией p.Arg718Trp в гене *COMP*, у 2 из которых наряду с симптомами МЭД отмечались значимая мышечная слабость и повышение уровня КФК от 440 до 1647 Ед/л, по поводу которых они с 3-летнего возраста наблюдались у невролога с диагнозом миопатии [22]. Повышение уровня КФК отмечалось также еще у 2 членов этой

семьи с клиническими и рентгенологическими признаками МЭД при отсутствии миопатических симптомов. G.C. Jackson и соавт. в 2012 г. описали 7-летнего мальчика с мутацией p.Thr585Lys, который с 3-летнего возраста наблюдался у невролога с диагнозом врожденной миопатии. Диагноз МЭД 1-го типа у него был предположен только после проведения рентгенографии тазобедренных суставов и молекулярно-генетического анализа [14]. Для объяснения наличия миопатических симптомов у пациентов с МЭД 1-го типа К.А. Piřóg и соавт. провели анализ фенотипических и морфологических изменений у мышей, нокаутных по мутации p.Thr585Met в гене *COMP*. Авторами проведено морфологическое изучение скелетных мышц, ахиллова сухожилия и межпозвонковых дисков животных. Показано, что наблюдаемые у них умеренные признаки миопатии были обусловлены нарушением строения перимизия, а также мышечно-сухожильных сочленений и увеличением количества волокон с центрально расположенными ядрами в этой области [6]. Таким образом, сделано заключение, что симптомы миопатии являются следствием тендопатий, а гипермобильность суставов обусловлена структурными нарушениями в области мышечно-сухожильных сочленений. Однако морфологические исследования биоптатов мышц пациентов с МЭД 1-го типа, проведенные J. Kennedy и соавт. в 2005 г., показали, что в ряде случаев у них обнаруживаются также атрофия и изменение диаметра мышечных волокон [18].

Заключение

Изучение анамнеза и особенностей клинико-рентгенологических характеристик выборки российских пациентов с МЭД, обусловленной мутациями в гене *COMP*, и анализ данных литературы показали, что у большинства пациентов первыми симптомами заболевания, отмеченными в возрасте 2–3 лет, являются нарушение походки, повышенная мышечная утомляемость и приемы Говерса. Наличие этих симптомов наряду с умеренным повышением уровня активности КФК часто предшествует возникновению клинических проявлений скелетной дисплазии, приводя к ошибочной диагностике у пациентов нервно-мышечного заболевания из группы миопатий и длительному наблюдению и лечению пациентов у врача-невролога, что приводит к задержке установления точного диагноза и назначению специфической терапии. Надежным рентгенологическим признаком МЭД 1-го типа у таких пациентов является наличие характерных изменений эпифизов в виде неправильной формы, маленьких размеров и их уплощения с возрастом, преимущественно суставных поверхностей трубчатых костей бедер, коленных суставов, лодыжек, запястий и кистей. Кроме того, специфическими признаками МЭД могут быть боли в крупных суставах нижних конечностей, возникающие

без признаков реактивного артрита, что также необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики МЭД с миопатиями и реактивными артритами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Anthony S., Munk R., Skakun W. et al. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23(3):164–72. DOI: 10.5435/JAAOS-D-13-00173.
2. Fairbank H.A. Dysplasia epiphysealis multiplex. *Proc R Soc Med* 1946;39(6):315–7.
3. Unger S., Bonafé L., Superti-Furga A. Multiple epiphyseal dysplasia: clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):19–32. DOI: 10.1016/j.berh.2007.11.009.
4. Briggs M.D., Hoffman S.M., King L.M. et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene. *Nat Genet* 1995;10(3):330–6. DOI: 10.1038/ng0795-330.
5. Hecht J.T., Hayes E., Haynes R. et al. *COMP* mutations, chondrocyte function and cartilage matrix. *Matrix Biol* 2005;23(8):525–33. DOI: 10.1016/j.matbio.2004.09.006.
6. Piróg K.A., Jaka O., Katakura Y. et al. A mouse model offers novel insights into the myopathy and tendinopathy often associated with pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Mol Genet* 2010;19(1):52–64. DOI: 10.1093/hmg/ddp466.
7. Chapman K.L., Briggs M.D., Mortier G.R. Review: clinical variability and genetic heterogeneity in multiple epiphyseal dysplasia. *Pediatr Pathol Mol Med* 2003;22(1):53–75. DOI: 10.1080/pdp.22.1.53.75.
8. Piróg K.A., Briggs M.D. Skeletal dysplasias associated with mild myopathy – a clinical and molecular review. *J Biomed Biotechnol* 2010;20:686457. DOI: 10.1155/2010/686457.
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Czarny-Ratajczak M., Lohiniva J., Rogala P. et al. A mutation in *COL9A1* causes multiple epiphyseal dysplasia: further evidence for locus heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;69(5):969–80. DOI: 10.1086/324023.
11. Chen T.L., Posey K.L., Hecht J.T. et al. *COMP* mutations: domain-dependent relationship between abnormal chondrocyte trafficking and clinical PSACH and MED phenotypes. *J Cell Biochem* 2008;103(3):778–87. DOI: 10.1002/jcb.21445.
12. Mabuchi A., Manabe N., Haga N. et al. Novel types of *COMP* mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. *Hum Genet* 2003;112(1):84–90. DOI: 10.1007/s00439-002-0845-9.
13. Liu H.Y., Xiao J.F., Huang J. et al. Diagnosis with multiple epiphyseal dysplasia using whole-exome sequencing in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(1):104–7. DOI: 10.4103/0366-6999.196568.
14. Jackson G.C., Mittaz-Crettol L., Taylor J.A. et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: a 7-year comprehensive analysis of the known disease genes identify novel and recurrent mutations and provides an accurate assessment of their relative contribution. *Hum Mutat* 2012;33(1):144–57. DOI: 10.1002/humu.21611.
15. Briggs M.D., Mortier G.R., Cole W.G. et al. Diverse mutations in the gene for cartilage oligomeric matrix protein in the pseudoachondroplasia-multiple epiphyseal dysplasia disease spectrum. *Am J Hum Genet* 1998; 62(2):311–9. DOI: 10.1086/301713.
16. Hartley C.L., Edwards S., Mullan L. et al. Armet/Manf and Creld2 are components of a specialized ER stress response provoked by inappropriate formation of disulphide bonds: implications for genetic skeletal diseases. *Hum Mol Genet* 2013;22(25):5262–75. DOI: 10.1093/hmg/ddt383.
17. Briggs M.D., Brock J., Ramsden S.C., Bell P.A. Genotype to phenotype correlations in cartilage oligomeric matrix protein associated chondrodysplasias. *Eur J Hum Genet* 2014;22(11):1278–82. DOI: 10.1038/ejhg.2014.30.
18. Kennedy J., Jackson G.C., Barker F.S. et al. Novel and recurrent mutations in the C-terminal domain of *COMP* cluster in two distinct regions and result in a spectrum of phenotypes within the pseudoachondroplasia – multiple epiphyseal dysplasia disease group. *Hum Mutat* 2005;25(6):593–4. DOI: 10.1002/humu.9342.
19. Halász K., Kassner A., Mörgelin M. et al. *COMP* acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis. *J Biol Chem* 2007;282(43):31166–73. DOI: 10.1074/jbc.M705735200.
20. Tan K., Duquette M., Joachimiak A. et al. The crystal structure of the signature domain of cartilage oligomeric matrix protein: implications for collagen, glycosaminoglycan and integrin binding. *FASEB J* 2009;23(8):2490–501. DOI: 10.1096/fj.08-128090.
21. Posey K.L., Coustry F., Hecht J.T. Cartilage oligomeric matrix protein: *COMP*opathies and beyond. *Matrix Biol* 2018;71–72:161–73. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.023.
22. Jakkula E., Lohiniva J., Capone A. et al. A recurrent R718W mutation in *COMP* results in multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy: clinical and pathogenic overlap with collagen IX mutations. *J Med Genet* 2003;40(12):942–8. DOI: 10.1136/jmg.40.12.942.

Вклад авторов

Т.В. Маркова, В.М. Кенис, С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание и редактирование текста статьи;
Т.С. Нагорнова: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание текста статьи;

Е.В. Мельченко, Д.В. Осипова, А.Э. Алиева, Я.С. Югено: сбор и обработка клинического материала, анализ полученных данных;

Е.Ю. Захарова, Е.Л. Дадали: разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

T.V. Markova, V.M. Kenis, S.S. Nikitin: study design development, literature review, writing and editing the article;

T.S. Nagornova: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, analysis of results obtained, writing the article;

E.V. Melchenko, T.S. Nagornova, D.V. Osipova, A.E. Alieva, Ya.S. Yugenov: collecting and processing of clinical material, analysis of the data obtained;

E.Yu. Zakharova, E.L. Dadali: development of the research concept, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
В.М. Кенис / V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
Е.В. Мельченко / E.V. Melchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>
Т.С. Нагорнова / T.S. Nagornova: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>
Д.В. Осипова / D.V. Osipova: <https://orcid.org/0000-0002-5863-3543>
А.Э. Алиева / A.E. Alieva: <https://orcid.org/0000-0003-1048-075X>
Я.С. Югено / Ya.S. Yugeno: <https://orcid.org/0000-0002-3144-6043>
Е.Ю. Захарова / E.Yu. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.
Financing. State budget financing.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (протокол № 2021-3 от 12.03.2021). Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 2021-3 dated 12.03.2021). Legal representatives of patients signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patients' anonymized data.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-47-63



Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев

С.А. Курбатов¹⁻³, В.М. Кенис⁴, М.В. Савина⁴, И.С. Клейменова⁵, Н.С. Приймак⁵, Ю.В. Крюков⁵,
А.А. Кокорина⁶, Н.В. Ряднинская⁷, И.А. Кузнецова⁷, О.А. Щагина⁷, А.В. Поляков⁷

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²ООО «Семантик Хаб»; Россия, 109012 Москва, ул. Ильинка, 4;

³ООО «Здоровый ребенок»; Россия, 394077 Воронеж, ул. Лизюкова, 24;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68;

⁵БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087 Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

⁶ГАУЗ Тюменской области «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625048 Тюмень, ул. Хохлаева, 80;

⁷ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Сергей Александрович Курбатов kurbatov80@list.ru

Введение. Дистрофическая миотония 1-го типа (ДМ1) – самая частая по распространенности среди мышечных дистрофий любого возраста. Миотония в виде задержки расслабления скелетной мускулатуры при произвольных движениях является ведущим симптомом при ДМ1. Симптомы миотонии и регистрация электрической миотонии отсрочены после дебюта у пациентов с врожденной/детской формой ДМ1, что затрудняет использование их в своевременной диагностике и проведение профилактики летальных осложнений у пациентов с ранним дебютом.

Цель исследования – представить клинические данные и результаты игольчатой электромиографии больных с дебютом ДМ1 на 1-м десятилетии жизни, определить первые симптомы заболевания и возраст появления миотонии и электрической миотонии для оптимизации своевременной диагностики заболевания.

Материалы и методы. Приведено описание 13 больных с ДМ1 в возрасте от 2 мес до 34 лет. 10 больным проведена игольчатая электромиография с анализом спонтанной активности и паттерна поражения скелетных мышц. Диагноз подтверждался на основании клинико-параклинических проявлений заболевания и увеличения СТГ-повторов >50 в гене *DMPK*.

Результаты. Дебют с внемышечной симптоматики в виде нарушения дыхания и/или кормления, дизартрии, нарушения обучения в школе, признаков расстройства аутистического спектра и нозологически неспецифического симптомокомплекса «вялого ребенка» отмечен как первые симптомы заболевания. У всех больных клинические симптомы миотонии и электрические проявления миотонии при игольчатой электромиографии появлялись значительно позже после дебюта. У всех матерей подтверждена классическая форма ДМ1, у одной – ювенильная, однако у 5 женщин заболевание дебютировало позже, чем появились первые симптомы при врожденной или детской форме ДМ1 у их детей.

Выводы. Первые симптомы при врожденной и детской форме ДМ1 неспецифичны и встречаются при широком спектре заболеваний, а дискриминирующие признаки ДМ1 в виде клинической миотонии, атрофии дистальных мышц и электрической миотонии появляются много позже дебюта. В группе больных до и после формирования фразовой речи представленные комбинации симптомов позволяют диагностировать врожденную и детскую форму ДМ1 в дебюте заболевания и проводить медико-генетическое консультирование в семьях с отягощенным анамнезом и своевременную профилактику летальных осложнений.

Ключевые слова: дистрофическая миотония, ген *DMPK*, миотонические разряды, миотония, игольчатая электромиография

Для цитирования: Курбатов С.А., Кенис В.М., Савина М.В. и др. Миотония и миотонические разряды при дистрофической миотонии 1-го типа с ранним дебютом: обзор литературы и описание серии случаев. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):47–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-47-63.

Myotonia and myotonic discharges of dystrophic myotonia type 1 at the first decade onset: a literature review and data of the case series

S.A. Kurbatov¹⁻³, V.M. Kenis⁴, M.V. Savina⁴, I.S. Kleimenova⁵, N.S. Priymak⁵, Yu.V. Kryukov⁵, A.A. Kokorina⁶, N.V. Ryadninskaya⁷, I.A. Kuznetsova⁷, O.A. Shchagina⁷, A.V. Poliakov⁷

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²"Semantic Hub, Ltd"; 4 Ilyinka St., Moscow 109012, Russia;

³"Zdorovyy Rebenok, Ltd"; 24 Lizyukova St., Voronezh 394077, Russia;

⁴H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia; 64/68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia;

⁵Voronezh Regional Clinical Hospital One; 114 Lomonosov St., Voronezh 394087, Russia;

⁶Children's Treatment and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 80/1 Khokhryakova St., Tyumen 625048, Russia;

⁷Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Sergey Aleksandrovich Kurbatov kurbatov80@list.ru

Background. Dystrophic myotonia type 1 (DM1) is the most common muscular dystrophy in patients of any age. Myotonia "delayed relaxation of muscle" is the leading symptom in DM1 and can occur at any time after onset disease. Myotonia symptoms and electrical myotonia registration are delayed after onset in patients with congenital and infantile forms of DM1. This makes it difficult to diagnose and prevent fatal complications in these patients in a timely manner.

Objective: presentation of the clinical data and results of needle electromyography in patients with DM1 onset in the first decade of the life; determination of the first symptoms of the disease, to estimate the age of myotonia and electrical myotonia manifestation for the optimization of the timely diagnostics of the disease.

Materials and methods. 13 patients with DM1 aged from 2 months to 34 years were described. 10 patients underwent needle electromyography with analysis of spontaneous activity and needle EMG pattern. The diagnosis was made on the basis of clinical and paraclinical manifestations of the disease and identification of an increase in CTG-repeats (>50) in the *DMPK* gene.

Results. The onset with extramuscular signs of respiratory and/or feeding disturbances, dysarthria, school learning disorders, autism spectrum disturbance and "floppy infant syndrome" was noted as the first symptoms of the disease. Clinical myotonia symptoms and electrical manifestations of myotonia were absent in all patients for a long time after the disease onset. DM1 was confirmed in all mothers, however in 5 cases the onset of the disease was later than the first symptoms in patients with congenital and childhood-onset forms of DM1.

Conclusion. The first symptoms of the congenital and infantile forms of DM1 are not specific and occur in a wide range of diseases. Such discriminating signs of DM1 as clinical myotonia, distal muscle atrophy and electrical myotonia appear much later than the onset disease. In the group of patients before and after the formation of phrasal speech, the presented combinations of symptoms allow diagnostics of the congenital and infantile forms of DM1 at the onset of the disease. In its turn, it allows genetic counseling in burdened families and timely prevention of fatal complications.

Key words: dystrophic myotonia, myotonic dystrophy, *DMPK* gene, myotonic discharges, myotonia, needle electromyography

For citation: Kurbatov S.A., Kenis V.M., Savina M.V. et al. Myotonia and myotonic discharges of dystrophic myotonia type 1 at the first decade onset: a literature review and data of the case series. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-47-63.

Введение

Дистрофическая миотония 1-го типа (ДМ1) — одно из самых частых наследственных нервно-мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным наследованием, дебютом заболевания от внутриутробного до пожилого возраста, неуклонным медленным прогрессированием и неблагоприятным исходом. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в гене миотонинпротеинкиназы *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных повторов n (CTG) в 3'-нетранслируемой области гена, приводящей к нарушению функции одноименного белка; число повторов, как правило, коррелирует с тяжестью и возрастом начала ДМ1 [1, 2]. Мутантный белок *DMPK* нарушает сплайсинг пре-мРНК различных генов, результатом чего является нарушение функции

более 2000 белков и, как следствие, полисистемное поражение при ДМ1 [3, 4]. В медицине нет ни одного заболевания с таким широким спектром разнообразных мышечных и внемышечных симптомов, различные комбинации которых чрезвычайно усложняют дифференциальную диагностику ДМ1 [5]. При отсутствии ключевых симптомов (сочетание миотонии с атрофией и парезом жевательных мышц, сгибателей шеи, мышц дистальных отделов конечностей, миотонических разрядов (МР) при игольчатой электромиографии (ЭМГ)) заподозрить ДМ1 крайне затруднительно [2]. В зависимости от возраста дебюта выделяют врожденную, детскую, ювенильную, взрослую (классическую) и позднюю (олигосимптомную) форму ДМ1. Интересно, что ключевые симптомы отсутствуют или появляются

значительно позже дебюта при всех формах, кроме ювенильной и классической [2, 5].

Наиболее тяжелая — врожденная форма (ВДМ1), которая проявляется слабой двигательной активностью плода, многоводием и деформациями стоп (косолапостью) по данным ультразвукового исследования во время беременности [5]. После рождения грубая диффузная гипотония скелетных, лицевых и бульбарных мышц приводит к нарушению дыхания и кормления, требуя искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и в 42 % случаев больные с ВДМ1, как правило, не переживают 1-й год жизни [2, 6, 7]. Слабость и гипотония у больных связаны с незрелостью скелетных мышц и центральной нервной системы (ЦНС). По мере взросления отставание в моторном развитии нивелируется, маскируя заболевание под приобретенные поражения ЦНС [2, 7]. При детской (ДДМ1), как и при ВДМ1, длительное время отсутствуют признаки дистрофии мышц и ключевые симптомы ДМ1, а на первый план выходят задержка психоречевого развития, поведенческие нарушения, умственная отсталость и в дальнейшем нарушение обучения в школе, что смещает поиск причины в направлении группы заболеваний с поражением ЦНС. Обычно такие больные длительное время наблюдаются у невролога и дефектолога с неустановленной причиной заболевания до момента, пока классическую форму (КДМ1) устанавливают у матери или до появления на 2-м десятилетии у больных ключевых симптомов, позволяющих заподозрить и установить верный диагноз [2, 5, 7, 8]. С дебюта первых симптомов задержка в диагностике составляет $13,0 \pm 11,3$ года, что не позволяет проводить профилактику серьезных сердечных нарушений (синдрома внезапной смерти и жизнеугрожающих нарушений ритма), развивающихся в период 10–18 лет при ВДМ1 и ДДМ1 [9–11]. Основное лечение ДМ1 заключается в медицинском наблюдении и профилактике мультисистемных нарушений; оптимистические успехи наметились и в патогенетическом лечении ДМ1 [2, 5, 10].

В России описание случаев ВДМ1 и ДДМ1 с оценкой симптомов в дебюте и в период появления ключевых симптомов ранее не публиковали. В связи с этим чрезвычайно важным является информирование врачей о возможности оптимизации своевременной диагностики и профилактики летальных осложнений у больных ДМ1.

Цель исследования — представить клинические данные и результаты игольчатой ЭМГ больных с дебютом ДМ1 на 1-м десятилетии жизни, определить первые симптомы заболевания и возраст появления миотонии и электрической миотонии для оптимизации своевременной диагностики заболевания.

Материалы и методы

Пациенты. Родители, или другой законный представитель больного, или сам больной в возрасте старше

14 лет получали необходимые разъяснения и подписывали информированное добровольное согласие на использование данных осмотра, обследования и фототрафий в научных целях.

В исследование включено 9 пробандов с ВДМ1 и 4 — с ДДМ1, а также их матери с КДМ1 и 1 пациентка с юношеской формой ДМ1 (ЮДМ1), находившиеся под наблюдением в ООО «Здоровый ребенок» (г. Воронеж), ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» (г. Санкт-Петербург) и ГАУЗ Тюменской области «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда» (г. Тюмень). Клинико-генеалогические описания представлены для всех пробандов, результаты игольчатой ЭМГ — для 10, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела — для 2 пробандов с ВДМ1 и ДДМ1, короткий тест с нагрузкой (КТН) проведен 1 больному (табл. 1 и 2). Возраст на момент родов матерей с подтвержденными формами ДМ1, дебют миотонии и возраст постановки диагноза представлены в табл. 1.

Электромиография проводилась на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ) с использованием стандартного протокола количественного анализа потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). У каждого больного исследовалась передняя большеберцовая мышца и 1–3 мышцы дополнительно (табл. 2). Рассчитывались средние длительность, амплитуда и число полифазных ПДЕ. При отклонении длительности на >16 % от средней возрастной нормализованной длительности (встроенные нормативные таблицы) уровень поражения считался первично-мышечным, или миогенным.

Проведена ритмическая стимуляция — КТН при комнатной температуре по стандартному протоколу (3 серии стимулов локтевого нерва, каждому из которых предшествует 10-секундное изотоническое сокращение мышцы, отводящей мизинец) с последующей оценкой паттерна (I, II и III тип по Фурнье) [12].

Молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетическая диагностика миотонической дистрофии проводилась с использованием метода трехпраймерной полимеразной цепной реакции с использованием флуоресцентно-меченного праймера, специфичного к области CTG-повторов, локализованных в 3'-области гена *DMPK*. Данный метод позволяет различать нормальное число повторов, состояние премутации и мутации-экспансии свыше 50 повторов, однако не позволяет подсчитать точное число мономеров повтора.

Визуализация результатов полимеразной цепной реакции проводилась с использованием капиллярного генетического анализатора ABI Prism 3100 (Applied Biosystems). Дизайн олигонуклеотидных праймеров осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», синтез — в ЗАО «Евроген».

Таблица 1. Клинико-параклиническая характеристика пробандов и их матерей с ДМ1

Table 1. Clinical-paraclinical characteristics of the patients and their mothers with DM1

Пробанд Pro-band	Пол Sex	Диагноз при направлении A referral diagnosis	Возраст дебюта/ постановки диагноза/ последний осмотр, лет Age of onset/ myotonia onset/age of last examination, years	Нарушение дыхания (дней искусственной вентиляции легких)/дисфагия с рождения до 1 года Congenital respiratory failure/dysphagia from birth to 1 year	Нарушение речи/птоз/лицевая диплегия Language delay/ptosis and facial diplegia	Психические расстройства/умственная отсталость Psychiatric disorders/intellectual disability
1	Ж F	Церебральная ишемия III степени. Синдром угнетения ЦНС. Дыхательная недостаточность III степени Cerebral ischemia of the 3 rd degree. CNS depression syndrome. Type 3 respiratory failure	0/0,2/1	+ (21)/+	НП/–/+ NA/–/+	НП/НП NA/NA
2	Ж F	Церебральная ишемия III степени. Дыхательная недостаточность I–II степени. Внутривенное кровоизлияние I степени Cerebral ischemia of the 3 rd degree. Type 1–2 respiratory failure. Intraventricular hemorrhage of the 3 rd degree	0/0,3/0,3	+ (122)/+	НП/–/+ NA/–/+	НП/НП NA/NA
3	Ж F	ДЦП (НД*, направлена для оперативного лечения деформации стоп) Cerebral palsy (ND*, directed for surgical treatment of deformities of the foot)	0/1,7/6	+ (22)/+	+ /+ /+	– /+
4	Ж F	ДЦП (НД*, направлена для оперативного лечения деформации стоп) Cerebral palsy (ND*, directed for surgical treatment of deformities of the foot)	0/2,5/9,5	+ (30)/+	+ /+ /+	– /+
5	М	Органическое поражение ЦНС в структуре недифференцированного генетического заболевания (расщелина твердого и мягкого нёба, крипторхизм слева). Синдром ДЦП, спастическая диплегия тяжелой степени. Эквино-плано-вальгусная деформация стоп Organic lesion of the CNS, undifferentiated genetic disease (cleft hard and soft palate, cryptorchidism on the left). Cerebral palsy, spastic diplegia of severe severity. Equino-plano-valgus foot deformity	0/12/17	+ (14)/+	+ /+ /+	– /+
6	М	Органическое поражение ЦНС с речевыми и аутистическими нарушениями. Миотония Томсена? Organic lesion of the CNS with speech and autistic disorders, Thomsen's disease?	2/17/22	– /–	+ /+ /+	+ /–
7	М	Аффективные расстройства, умственная отсталость легкой степени. Миотония Томсена? Affective disorders, mild mental retardation. Thomsen's disease?	4/17/21	– /–	+ /– /+	+ /+

Пробанд Pro-band	Врожденная гипотония/деформация стоп Congenital hypotension/deformity of the foot	Слабость мышц сгибателей шеи/проксимальных/дистальных мышц, баллы по MRC Weakness neck flexor/distal/proximal muscles, MRC score	Сухожильные рефлекс/синдром Бабинского Tendon reflexes/Babinski sign	Дополнительные обследования Additional examination	Мать пробанда: форма ДМ1/дебют миотонии/возраст на момент родов/постановка диагноза, лет Proband's mother: form DM1/onset of myotonia/age at birth/diagnosis, years
1	+/+	3/4/4	↓/—	ЭКГ, ЭЭГ: N; МРТ головного мозга: лакунарная лейкомаляция. МРТ брюшной полости: ангиолипома печени. УЗИ сердца: стеноз ветвей легочной артерии. Рентгенография грудной клетки: релаксация правого купола диафрагмы ECG, EEG: N. Brain MRI: lacunar leucomalacia. Abdominal MRI: liver angioliipoma. Ultrasound of the heart: stenosis of the branches of the pulmonary artery. X-ray of the chest: relaxation of the right dome of the diaphragm	КДМ1/30/33/33 ВДМ1/30/33/33
2	+/+	2/4/4	↓/—	УЗИ сердца, ЭКГ, ЭЭГ, МРТ всего тела: без патологии Ultrasound of the heart, ECG, EEG, MRI of all body: no pathology	КДМ1/32/32/32 ВДМ1/32/32/32
3	+/+	НД ND	НД ND	Офтальмолог: OU содружественное сходящееся косоглазие. МРТ мышц ног: симметричная жировая дистрофия <i>m. extensor digitorum longus</i> . МРТ головного мозга: заместительная гидроцефалия. ЭКГ: АВ-блокада I степени, нарушение внутрижелудочкового проведения и реполяризации левого желудочка Ophthalmologist: OU convergent strabismus. MRI of leg muscles: symmetrical fatty dystrophy <i>m. extensor digitorum longus</i> . MRI of the brain: substitutive hydrocephalus. ECG: AV block of the 1 st degree, violation of the intraventricular conduction and repolarization of the left ventricle	КДМ1/37/41/37 ВДМ1/37/41/37
4	+/+	3/4/3,5	↑/+	ЭЭГ: эпилептиформная активность в левой затылочной доле. ЭКГ: нарушение электрической активности правого желудочка. МРТ головного мозга: атрофические изменения лобных, теменных долей и мозолистого тела EEG: epiactivity in the left occipital lobe. ECG: violation of the electrical activity of the right ventricle. MRI of the brain: atrophic changes of the frontal, parietal lobes and corpus callosum	КДМ1/27/21/27 ВДМ1/27/21/27
5	+/+	2/4/3	↑/+	УЗИ: N. Офтальмолог: расходящееся альтернирующее косоглазие. МРТ головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция, заместительная гидроцефалия, гипоплазия гипофиза Ultrasound: N. Ophthalmologist: divergent alternating strabismus. MRI of the brain: periventricular leukomalacia, substitutive hydrocephalus, hypoplasia of the pituitary gland	НД/НД/25/НД ND/ND/25/ND
6	—/—	2/4/3	↑/—	НД ND	КДМ1/25/29/42 ВДМ1/25/29/42
7	—/—	2/4/3	↑/—	Окулист: OU точечные штриховидные помутнения в хрусталике (осложненная катаракта, впервые выявленная). ЭКГ: удлинение QT (синдром Бругадо?) Ophthalmologist: OU dotted streak-like opacities in the lens (complicated cataract detected for the first time). ECG: QT prolongation (Brugada syndrome?)	КДМ1/23/23/40 ВДМ1/23/23/40

Пробанд Pro-band	Пол Sex	Диагноз при направлении A referral diagnosis	Возраст дебюта/ постановки диагноза/ последний осмотр, лет Age of onset/ myotonia onset/age of last examination, years	Нарушение дыхания (дней искусственной вентиляции легких)/дисфагия с рождения до 1 года Congenital respiratory failure/dysphagia from birth to 1 year	Нарушение речи/птоз/лицевая диплегия Language delay/ptosis and facial diplegia	Психические расстройства/умственная отсталость Psychiatric disorders/intellectual disability
8	Ж F	Органическое поражение ЦНС с речевыми нарушениями, социофобией, депрессивными состояниями Organic lesion of the CNS with speech disorders, social phobia, depressive states	2/21/23	—/—	+ / + / +	+ / —
9	М	ДЦП, атонически-астатическая форма. Дизартрия, астеноневротический синдром, мнестико-интеллектуальное снижение Cerebral palsy, atonic-astatic form. Dysarthria, astheno-neurotic syndrome, mnestic-intellectual disorders	0/22/22	—/+	+ / — / +	— / +
10	М	ДЦП, атоническая форма. Астеноневротический синдром, умственная отсталость легкой степени Cerebral palsy, atonic form. Astheno-neurotic syndrome, mild mental retardation	0,1/23/23	—/+	+ / — / +	— / +
11	М	Дистрофическая миотония 1-го типа Myotonic dystrophy type 1	8/24/24	—/—	+ / + / +	— / —
12	М	Органическое поражение ЦНС. ДЦП с выраженным аффективным расстройством, когнитивным дефицитом, социальной дезадаптацией Organic lesion of the CNS. Cerebral palsy with severe affective disorders, cognitive deficit, social maladaptation	0/34/34	—/+	+ / — / +	+ / +
13	М	ДЦП со спастической диплегией, речевыми нарушениями, аутистическими чертами, когнитивным дефицитом, миопатией неуточненной, хромосомным синдромом Cerebral palsy with spastic diplegia, speech and autistic disorders, cognitive deficit, myopathy unspecified, chromosomal syndrome	0/8,2/8,7	+ (20)/+	+ / + / +	+ / +

Примечание. Ж — женский пол; М — мужской пол; НД — нет данных; НП — неприменимо; МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; ХМА — хромосомный микроматричный анализ; СМП — полное секвенирование экзома; FISH — флуоресцентная гибридизация in situ; ТМС — тандемная масс-спектрометрия; КДМ1 — классическая форма дистрофической миотонии 1-го типа; ЮДМ1 — юношеская форма дистрофической миотонии 1-го типа; ВДМ1 — взрослая форма дистрофической миотонии 1-го типа; ЦНС — центральная нервная система; ДЦП — детский церебральный паралич; ЭЭГ — электроэнцефалография; ЭКГ — электрокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование; N — норма.

*Предварительный диагноз неизвестен.

Все случаи болезни подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва) или ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург).

Результаты

Клиническая характеристика и доступные параклинические результаты кратко обобщены в табл. 1. У всех 13 пробандов и 12 обследованных матерей выявлено увеличение СТГ-повторов >50 в гене *DMPK*. Преобладали пробанды мужского пола — 9 из 13 пациентов (69,2 %). Дебют в 1-й год жизни с нарушения дыхания

Окончание табл. 1

End of table 1

Пробанд Pro-band	Врожденная гипотония/деформация стоп Congenital hypotension/deformity of the foot	Слабость мышц сгибателей шеи/проксимальных/дистальных мышц, баллы по MRC Weakness neck flexor/distal/proximal muscles, MRC score	Сухожильные рефлекс/синдром Бабинского Tendon reflexes/Babinski sign	Дополнительные обследования Additional examination	Мать пробанда: форма ДМ1/дебют миотонии/возраст на момент родов/постановка диагноза, лет Proband's mother: form DM1/onset of myotonia/age at birth/diagnosis, years
8	—/—	2/4/3	↑/—	Окулист, ЭЭГ, УЗИ сердца: N. Ортопед: груднопоясничный сколиоз II степени. ЭКГ: блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса Ophthalmologist, EEG, Ultrasound of the heart: N. Orthopedist: thoracolumbar scoliosis of the 2 nd degree. ECG: blockade of the anterior branch of the left leg of the His bundle	КДМ1/35/23/36 ВДМ1/35/23/36
9	+/+	3/4/3,5	↓/—	Ортопед: кифосколиоз грудного отдела позвоночника Orthopedist: kyphoscoliosis of the thoracic spine	КДМ1/20/26/48 ВДМ1/20/26/48
10	+/+	2/4/3	N/—	Окулист: миопия средней степени Ophthalmologist: moderate myopia	КДМ1/38/27/51 ВДМ1/38/27/51
11	—/—	3/4/3,5	↓/—	НД ND	КДМ1/28/26/30 ВДМ1/8/26/30
12	+/+	2/4/3	↑/—	МРТ головного мозга: множественные очаговые изменения белого вещества полушарий головного мозга MRI of the brain: multiple focal changes in the white matter of the cerebral hemispheres	КДМ1/39/25/43 ВДМ1/39/25/43
13	+/+	2/3,5/3	↑/+	Окулист: OU гиперметропия. Мониторинг ЭКГ: удлинение QT до 478 мс, транзиторная АВ-блокада I степени. УЗИ сердца, КТ, ХМА, FISH, кариотип, СНП, ТМС: N Ophthalmologist: OU hypermetropia. ECG monitoring: QT prolongation up to 478 ms, transient AV block of the 1 degree. Ultrasound of the heart, CT, aCGH, FISH, karyotype, WES, MS: N	ЮДМ1/14/28/36

Note. F — female; M — male; ND — no data; NA — not applicable; MRI — magnetic resonance imaging; CT — computed tomography; aCGH — array comparative genomic hybridization; WES — whole exome sequencing; FISH — fluorescence in situ hybridization; MS — mass spectrometry; КДМ1 — classic form of myotonic dystrophy type 1; ЮДМ1 — juvenile and adult form of myotonic dystrophy type 1; ВДМ1 — adult form of myotonic dystrophy type 1; CNS — central nervous system; EEG — electroencephalography; ECG — electrocardiography; N — normal.

*A referral diagnosis unknown.

и/или глотания установлен у 9 (69,2 %) пробандов, у 4 пробандов дебют состоял из речевых нарушений после 2 лет. У 2 пробандов с ВДМ1 проведена МРТ всего тела, результаты представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Характеристики клинических симптомов миотонии и игольчатой ЭМГ представлены в табл. 2. На момент осмотра клинические признаки миотонии

(КМ) не выявлены у 5 пробандов в возрасте до 9,5 года. Электрическая миотония (ЭМ) в виде множественных МР при игольчатой ЭМГ не регистрировалась у 4 пробандов до 7,8 года. У 3 пробандов в проксимальных и у 1 пробанда в дистальных мышцах выявлен нормальный ЭМГ-паттерн, у остальных установлены первично-мышечные изменения ПДЕ (см. табл. 2).

Таблица 2. Клиническая и нейрофизиологическая характеристика миотонии у пробандов с ВДМ1 и ДДМ1

Table 2. Clinical and neurophysiological characteristics of myotonia in probands with congenital and infantile DM1

Пробанд Pro-band	Диагноз Diagnosis	Дебют миотонии, лет Onset myotonia, years	Миотония Myotonia			Игольчатая ЭМГ Needle EMG		
			Возраст осмотра, лет Age of examination, years	Активная Active	Механическая Percussion	Возраст проведения ЭМГ, лет Age of EMG, years	Мышца, паттерн Muscle, pattern	Миотонические разряды Myotonic discharges
1	ВДМ1 CDM1	Нет (1) No (1)	1	Нет No	Нет No	0,2	ББ (Н) TA (N)	ББ (Н) TA (—)
2	ВДМ1 CDM1	Нет (0,3) No (0,3)	0,3	Нет No	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
3	ВДМ1 CDM1	Нет (6) No (6)	6	Нет No	Нет No	4,1	ББ (Мг) ИМ (Мг) Б (Мг) ТА (Мг) GM (Мг) Bic (Мг)	ББ (—/+) ИМ (—/+) Б (—) ТА (—/+) GM (—/+) Bic (—)
4	ВДМ1 CDM1	Нет (9,5) No (9,5)	9,5	Нет No	Нет No	4,9	ББ (Мг) ИМ (Н) ЛБ (Н) Б (Н) ТА (Мг) GM (Н) VL (Н) Bic (Н)	ББ (—) ИМ (—/+) ЛБ (—) Б (—) ТА (—) GM (—/+) VL (—) Bic (—)
5	ВДМ1 CDM1	Кисти (15) Hands (15)	17	НД ND	НД ND	15	ББ (Мг) ИМ (Мг) ТА (Мг) GM (Мг)	ББ (++) ИМ (++) ТА (++) GM (++)
6	ДДМ1 IDM1	Кисти (10) Hands (10)	22	Ж++ Д+++ П+ М++ D+++ P+	Д+ D+	15	ББ (Мг) ТА (Мг)	ББ (++) ТА (++)
7	ДДМ1 IDM1	Кисти (5) Hands (5)	21	Ж (Я)++ Д+++ П+ М (Л)++ D+++ P+	Д+ D+	17	ББ (Мг) ЛБ, (Мг) Д (Н) ТА (Мг) VL (Мг) Del (Н)	ББ (+++) ЛБ (+) Д (+) ТА (+++) VL (+) Del (+)
8	ДДМ1 IDM1	Кисти (13) Hands (13)	23	Ж (Я)++ Д+++ П— М (Л)++ D+++ P—	Нет No	19	ББ (Мг) ТА (Мг)	ББ (+++) ТА (+++)
9	ВДМ1 CDM1	Кисти (8) Hands (8)	22	Ж+ Д++ П— М+ D++ P—	Нет No	23	ББ (Мг) ТА (Мг)	ББ (+++) ТА (+++)
10	ВДМ1 CDM1	Кисти (16) Hands (16)	23	Ж+ Д++ П— М+ D++ P—	Нет No	23	ББ (Мг) ТА (Мг)	ББ (+++) ТА (+++)

Пробанд Pro-band	Диагноз Diagnosis	Дебют миотонии, лет Onset myotonia, years	Миотония Myotonia			Игольчатая ЭМГ Needle EMG		
			Возраст осмотра, лет Age of examination, years	Активная Active	Механическая Percussion	Возраст проведения ЭМГ, лет Age of EMG, years	Мышца, паттерн Muscle, pattern	Миотонические разряды Myotonic discharges
11	ДДМ1 IDM1	Кисти (14) Hands (14)	24	Ж+ Д++ П- М+ Д++ Р-	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
12	ВДМ1 CDM1	Кисти (7) Hands (7)	34	Ж (Я)++ Д+++ П- М (Л)++ Д+++ Р-	Нет No	НД ND	НД ND	НД ND
13	ВДМ1 CDM1	Нет (8,7) No (8,7)	8,7	Нет No	Нет No	7,8	ББ (Мг) ПБ (Н) ТА (Мг) РФ (Н)	ББ (-) ПБ (-) РФ (-) ТА (-)

Примечание. ВДМ1 – врожденная дистрофическая миотония 1-го типа; ДДМ1 – детская дистрофическая миотония 1-го типа; ЭМГ – электромиография; Ж – жевательные мышцы; Д – дистальные мышцы; П – проксимальные мышцы; Я – мышцы языка; ББ – передняя большеберцовая мышца; ИМ – икроножная мышца; ЛБ – латеральная мышца бедра; Б – бицепс; Д – дельтовидная мышца; ПБ – прямая мышца бедра; Мг – миогенный; Н – нормальный ЭМГ-паттерн; «+++» – выраженно; «++» – умеренно; «+» – незначительно выражена; «-/» – нетипичные; «-» – отсутствуют миотонии или миотонические разряды; НД – нет данных.

Note. CDM1 – congenital myotonic dystrophy type 1; IDM1 – infantile myotonic dystrophy type 1; EMG – electromyography; M – masseter muscles; D – distal muscles; P – proximal muscles; L – m. lingulis muscles; TA – m. tibialis anterior; GM – m. gastrocnemius; VL – m. vastus lateralis; Bic – m. biceps brachii; Del – m. deltoideus; RF – m. rectus femoris; My – myogenic; N – normal EMG pattern; “+++” – pronounced; “++” – moderately; “+” – slightly expressed; “-/” – atypical; “-” – no myotonia or myotonic discharges; ND – no data.

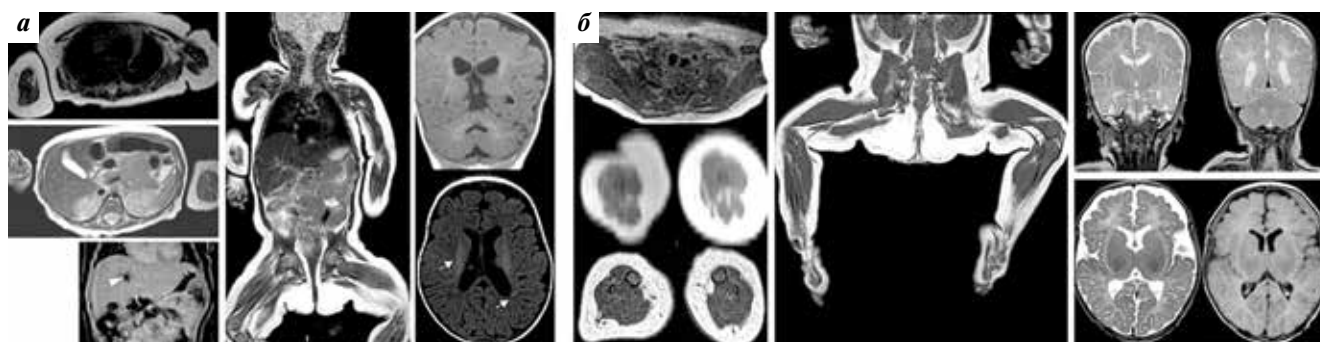


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография всего тела в аксиальных и фронтальных плоскостях, режимах T1, T2, STIR, FLAIR: а – пробанд 1 в возрасте 2 мес: очаговое образование правой доли печени в сегменте S4 (белый указатель стрелки), лакунарная перивентрикулярная лейкомалация головного мозга (белые стрелки); б – пробанд 2 в возрасте 3 мес: изменений магнитно-резонансного сигнала не выявлено

Fig. 1. Axial and frontal planes, T1, T2, STIR, FLAIR signals of all body magnetic resonance imaging: а – proband 1 at the age of 2 months: focal mass of the right lobe of the liver in the S4 segment (white arrow pointer), lacunar periventricular leukomalacia of the brain (white arrows); б – proband 2 at the age of 3 months: no changes in the magnetic resonance signal were detected

Характерные симптомы ДМ1 у 8 пробандов при осмотре в $21,6 \pm 6,0$ года выявлены в виде миотонии в языке, жевательных мышцах, и наиболее выраженная миотония в кистях, которая дебютировала в возрасте $11,0 \pm 4,1$ года. Игольчатая ЭМГ проведена 6 из 8 пробандов с ключевыми симптомами ДМ1

в возрасте $20,9 \pm 6,7$ года с выявлением выраженной спонтанной активности преимущественно в дистальных мышцах ног в виде МР (см. табл. 2, рис 4з). У 12 матерей пробандов установлена КДМ1 и у 1 – ЮДМ1 с дебютом заболевания с миотонией в кистях в возрасте $28,8 \pm 8,1$ года (см. табл. 2).

Из 13 пробандов с ВДМ1 и ДДМ1 представляем краткое описание 4 случаев, наиболее полно отражающих клинико-параклинические характеристики всей группы.

Пробанд 1, 2021 г.р., от 1-й беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, роды путем кесарева сечения на сроке 37 нед. При рождении длина тела — 52 см, масса тела — 2810 г, окружность головы — 36 см, окружность груди — 32 см, оценка по шкале Апгар — 4/5/7 баллов. Проводилась первичная реанимация, в течение 21 дня находился на аппаратной ИВЛ, инфузионной и антибактериальной терапии. Зондовое кормление до 5 мес в связи с нарушением глотания. Мог удерживать голову несколько минут с 3 мес, уверенно — с 8 мес, сидит без опоры несколько минут с 11 мес. При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» проведен широкий спектр обследований и консультаций узкими специалистами, при которых выявлены следующие изменения: при проведении МРТ всего тела — очаговые образования правой доли печени и лакунарной лейкомаляции перивентрикулярных отделов головного мозга (рис. 1а); при проведении ультразвукового исследования сердца — стеноз ветвей ЛА; окулист установил частичную атрофию зрительного нерва, ортопед — пяточно-варусную деформацию правой стопы и дисплазию тазобедренных суставов, онколог — новообразование печени, генетик — ВДМ1. При игольчатой ЭМГ выявлен нормальный ЭМГ-паттерн, спонтанная активность не выявлена (рис. 2).

При осмотре в 2 мес из малых аномалий — микроретрогнатия, высокое нёбо, поперечная улыбка, гипертелоризм сосков, эквиноварусная деформация стоп, более выраженная справа (см. рис. 2). При неврологическом осмотре выявлены грубая диффузная мышечная гипотония, слабый плач, гипотрофия височных мышц, постоянно приоткрытый рот, гипомимия, нарушение глотания. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено. Объем активных движений в конечно-

стях снижен, голову поворачивает, но, лежа на животе, не приподнимает. Сухожильные рефлексы отсутствуют.

При осмотре в 1 год масса тела — 8,5 кг, длина тела — 78 см. Из малых аномалий дополнительно отмечены «карпий» рот и короткие глазные щели, заметно менее выражена деформация стоп. Неврологически появились слабость круговых мышц глаз (при плаче глаза полностью не закрываются) и сходящийся страбизм, сохраняются постоянно приоткрытый рот, гипотрофия височных мышц, гипомимия (рис. 2г). Гипотония стала менее выражена. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено. По-прежнему объем активных движений обеднен, может сидеть, удерживает голову, но при тракции рук из положения лежа голову не поднимает. Стали вызываться сухожильные рефлексы: равномерно сниженные с рук, низкие и непостоянные коленные.

Мать пробанда росла и развивалась по возрасту, в школе ограничений по физической активности не было, нормативы по физической подготовке сдавала на «хорошо» и «отлично». В старших классах отмечала носовой оттенок голоса, с 30 лет — скованность в кистях. Во время беременности в 33 года миотония появилась во всех мышцах с явным преобладанием в дистальных отделах, выраженнее в руках. Во время нахождения дочери в палате интенсивной терапии у матери заподозрена КДМ1, выявлены все ключевые симптомы, диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Пробанд 8, 1992 г.р., данные акушерского анамнеза и родов неизвестны. До 2 лет развивалась в соответствии с возрастом, далее наблюдалась с системным недоразвитием речи, дизартрией. С 6 лет нарушение поведения и социализации, удовлетворительно окончила 9 классов в средней школе, после обучалась в медицинском колледже. Никогда не работала. С 13 лет отмечает скованность в кистях, с 16 лет — скованность в жевательных мышцах, языке (при разговоре) и выраженную скованность в кистях, появились дневная сонливость (могла заснуть на уроке) и незначительное опущение век.

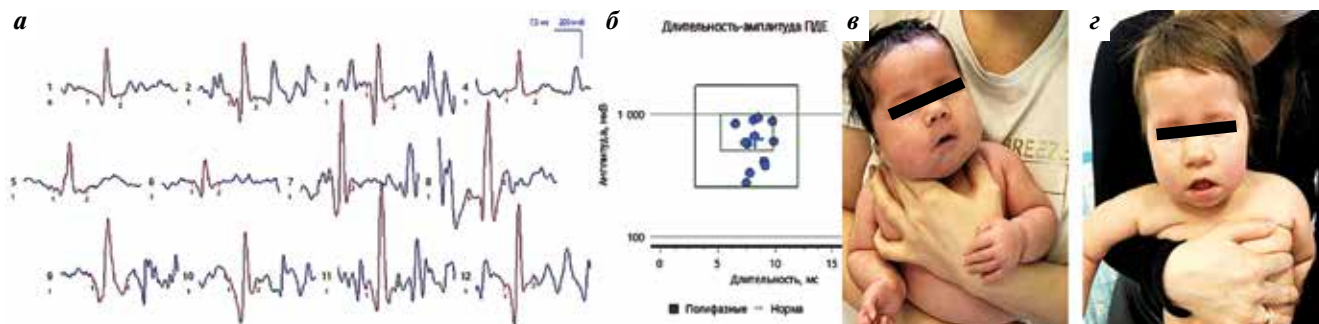


Рис. 2. Электромиография и фото пробанда 1: графики (а) и гистограммы (б) распределения потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по длительности и амплитуде в возрасте 2 мес: нормальные по амплитуде и длительности ПДЕ с левой большеберцовой мышцы. Фенотип в возрасте 2 мес (в): гипоплазия височных мышц, выступающие лобные бугры, неполное смыкание век, «карпий» рот, микроретрогнатия; фенотип в возрасте 12 мес (г): относительно состояния в возрасте 2 мес добавились маскообразное лицо (лицевая диплегия) и сходящийся страбизм

Fig. 2. Needle electromyography and clinical data of proband 1: graphs (a) and histograms (б) of normal MUPs distribution from the m. tibialis anterior at the age 2 months. Phenotype (в) at the age of 2 months: hypoplasia of the temporal muscles, prominent frontal bones, incomplete closing of the eyelids, carp's mouth, microretrognathia; phenotype (г) at the age of 12 months: relatively в a masked face (facial diplegia) and converging strabismus were added

При неврологическом осмотре в 21 год: вытянутое лицо, птоз до верхнего края зрачка, гипотрофия жевательных мышц, дистальных мышц рук и шеи, слабость круговых мышц глаз и рта. По MRC слабость мышц сгибателей шеи до 2 баллов (не может поднять голову в положении лежа на спине), дистальных мышц рук до 3 баллов, сгибателей стоп до 3,5 балла (не стоит на пятках, с опорой стоит на пальцах), в остальных группах — до 4 баллов. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные — оживлены, ахилловы — с клонусоидом, D = S. Активная миотония в жевательных мышцах, языке, выраженная миотония в кистях без феномена вработывания. В проксимальных мышцах миотонии не выявлено. При проведении ритмической стимуляции выявлен III паттерн по Фурнье, при игольчатой ЭМГ — бурная спонтанная активность в виде МР с большеберцовой мышцы. Клинические и ЭМГ-результаты представлены в табл. 1 и 2.

У матери в 35 лет появилась миотония в кистях, в 36 лет установили КДМ1 с подтверждением молекулярно-генетическим методом. Генеалогический анамнез с уточнением симптомов у родственников позволил предположить диагноз КДМ1 у сестры матери и 2-х дочерей, у одной из которых умер ребенок предположительно с ВДМ1, находившийся с рождения более 3 мес на ИВЛ. На момент дебюта и постановки матери диагноза КДМ1 пробанду исполнилось 12 и 13 лет соответственно. Важно отметить, что пробанд продолжала до 24 лет наблюдаться у психотерапевта с социофобией и у невролога с органическим поражением ЦНС — дизартрией.

Пробанд 12, 1984 г.р., данные акушерского анамнеза и родов неизвестны. От 2-х родов, с рождения диффузная гипотония, на искусственном вскармливании, не мог

сосать из бутылочки, до года поперхивался едой любой консистенции, во время сна не смыкались полностью веки, всегда приоткрыт рот, готическое нёбо. Наблюдался с резидуальной энцефалопатией и внутренней косопластостью, регулярно проходил курсы амбулаторного лечения с положительной динамикой, оперативной коррекции деформации стоп не проводили. Голову удерживает с 3 мес, уверенно держит с 7 мес, ходит без опоры с 14 мес, после 3 лет тонус мышц и моторные навыки соответствовали возрасту. Наблюдался с детским церебральным параличом (ДЦП), системным недоразвитием речи, дизартрией, умственной отсталостью (степень не уточнена). Окончил специализированную (вспомогательную) школу для детей с пограничным интеллектом. Инвалид с детства, с 16 лет — II группа. Скованность движений кистей рук родители отмечают с первых классов школы, в период пубертата интенсивность миотонии выросла и появилась в жевательных мышцах, языке, что вызывало затруднение при разговоре и пережевывании твердой пищи. С 20 лет заметны лобные залысины. В 30 лет наблюдался с цереброваскулярной болезнью в связи с выявлением множественных очаговых изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ. И только в 34 года установлен диагноз ВДМ1.

На момент постановки диагноза в клинической картине лобное облысение, «карпий» рот, высокое нёбо, ретромикрогнатия, кавусная деформация стоп, более выраженная справа (рис. 3). Умственная отсталость, дизартрия, атрофия жевательных мышц, атрофия дистальных мышц рук, слабость круговых мышц глаз (симптом «ресниц» при зажмуривании) и рта (постоянно приоткрытый).

По MRC слабость мышц сгибателей шеи до 2 баллов (не может поднять голову в положении лежа на спине),

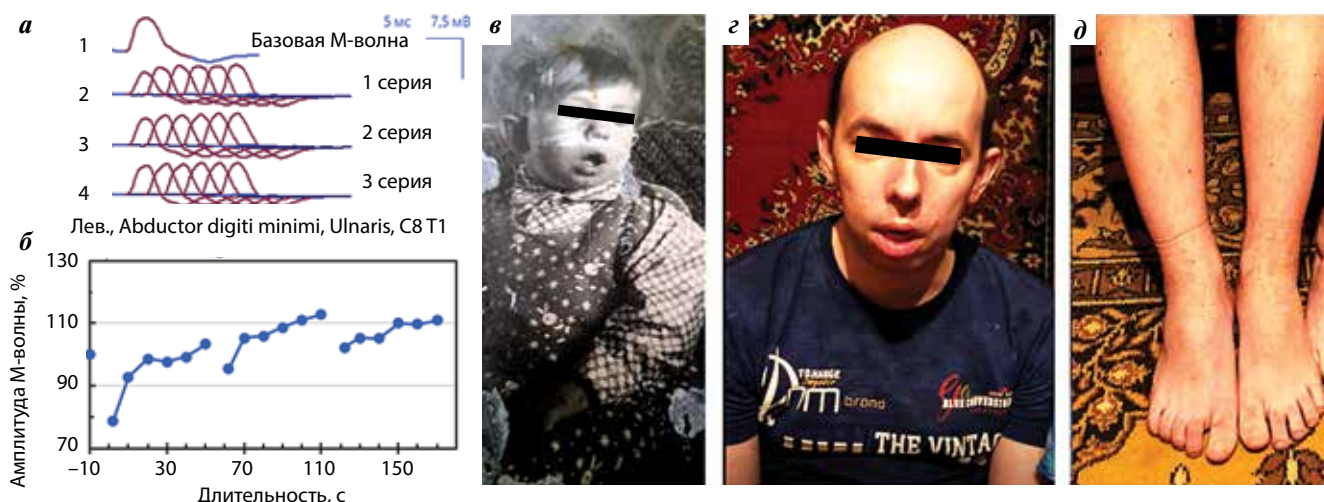


Рис. 3. Короткий тест с нагрузкой (КТН) и фото пробанда 12: а — графики при ритмической стимуляции с локтевого нерва; б — гистограмма КТН в 34 года: II паттерн по Фурнье. Фенотип в возрасте 6 мес (в): гипоплазия височных мышц, выступающие лобные бугры, ретромикрогнатия, приоткрытый «карпий» рот; фенотип в возрасте 34 лет (г): относительно состояния в возрасте 6 мес добавились маскообразное лицо (лицевая диплегия), лобные залысины и сходящийся страбизм, кавусная деформация стоп (д)

Fig. 3. Short exercise test (SET) and photo proband 12: а — repetitive nerve stimulations train from sin n. ulnaris; б — diagram of the SET at the age 34: Fournier's II pattern. Phenotype at the age of 1 year (в): temporal muscle hypoplasia, frontal bossing, carp mouth, microretrognathia. Phenotype at the age of 34 years (г): relatively of 1 year masked face (facial diplegia) and frontal baldness and converging strabismus were added, feet cavus deformity (д)

дистальных мышц рук до 3 балла, сгибателей стоп до 3,5 балла (не стоит на пятках, с опорой стоит на пальцах), в остальных группах до 4 баллов. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены, $D = S$, синдром Россолимо «+». Активная миотония в жевательных мышцах, языке, выраженная миотония в кистях без феномена вработывания. Механическая миотония в виде ямки при постукивании неврологическим молоточком по дельтовидной мышце. При проведении КТН выявлен II паттерн по Фурнье (рис. 3б), при игольчатой ЭМГ выявлена бурная спонтанная активность в виде МР с большеберцовой мышцы.

У матери в 39 лет появилась умеренная миотония в кистях, в 43 года оперирована катаракта на оба глаза, с развившейся послеоперационной глаукомой и энуклеацией справа. В 43 года у матери пробанда установили КДМ1 с подтверждением молекулярно-генетическим методом. На момент дебюта и постановки матери диагноза КДМ1 пробанду исполнилось 14 и 18 лет соответственно. Важно отметить, что пробанд до 34 лет продолжал наблюдаться и проходить (с рождения) ежегодное стационарное лечение с диагнозом ДЦП и последующей сопутствующей патологией в виде органического расстройства личности, выраженного аффективного расстройства, социальной дезадаптации (социофобии), дизартрии, когнитивного дефицита.

Пробанд 13, 2013 г.р. От 1-й беременности, протекавшей с многоводием. Преждевременные роды на сроке 30–31 нед. При рождении масса тела 1487 г, длина тела 43 см, окружность головы 21 см, окружность груди 26 см. Оценка по шкале Апгар — 3/5/6 баллов. После рождения выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ. Состояние ребенка расценивалось как крайне тяжелое вследствие шока смешанного генеза, дыхательной, церебральной недостаточности. На 49-е сутки выполнена попытка

перевода на самостоятельное дыхание, однако в связи с нарастанием дыхательных нарушений возобновлена респираторная поддержка. Находился суммарно на ИВЛ 468 ч, НСРАР 777 ч (см. табл. 1). При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии проведен широкий спектр обследований и консультаций узкими специалистами. Выявлены изменения при рентгенографии органов грудной клетки — релаксация правого купола диафрагмы. С рождения наблюдались косопласть, приоткрытый рот, высокое нёбо, грубая диффузная гипотония, вытянутое лицо, слюнотечение (рис. 4). Состояние с медленным приобретением двигательных навыков: с 1 года удерживает голову, с 2 лет ходит с поддержкой, с 5 лет самостоятельная ходьба. В 7 лет при мониторинге электрокардиограммы установлены удлинение QT до 478 мс, транзиторная АВ-блокада I степени. При наблюдении предполагались диагнозы: синдром ДЦП со спастической диплегией, хромосомный микроструктурный синдром, расстройство аутистического спектра с недоразвитием речи, умственная отсталость. Неоднократно проходил консультирование генетика с подозрением на наследственные заболевания с проведением множественных исследований: кариотип, тандемная масс-спектрометрия, FISH с ДНК-зондом на хромосому 22, ПЦР-анализ метилирования гена FMRI, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, секвенирование нового поколения на полный экзом — патогенных вариантов выявлено не было. Диагноз заподозрен и подтвержден в 8 лет 3 мес. Игольчатая ЭМГ проводилась в 6 лет 11 мес и 7 лет 9 мес, выявлена тенденция к укорочению длительности с нормальной амплитудой ПДЕ в прямой мышце бедра и значительное укорочение длительности и амплитуды ПДЕ в большеберцовой мышце, ЭМГ-паттерн расценен как миогенный. Спонтанной активности не выявлено (см. табл. 2).



Рис. 4. Фенотип пробанда 13: а — в возрасте 2 лет; б — в возрасте 2 лет 10 мес: полуоткрытый рот («карпий» рот), «шатровая» верхняя губа, гипоплазия височных мышц, вытянутое лицо, выступающие лобные бугры, низкопосаженные уши, длинные ресницы, эквиноварусная деформация стоп; в — в возрасте 8 лет: дополнительно появились лицевая диплегия, двусторонний полуптоз

Fig. 4. Phenotype of the proband 13: а — 2 years old; б — 2 years 10 months old: semi-open mouth (“carp mouth”), “hipped” upper lip, hypoplasia of the temporal muscles, elongated face, prominent forehead, low-set ears, long eyelashes, bilateral equinovarus feet deformation; в — in addition to previous symptoms a facial diplegia and bilateral hemiptosis have appeared at 8 years old

При осмотре в 8 лет 8 мес: обучается во 2 классе коррекционной школы. Из малых аномалий — микроретрогнатия, готическое нёбо, «карпий» и всегда открытый рот, косолапость (см. рис. 4) с ретракцией ахилловых сухожилий. Себя не обслуживает, не одевается, в туалет не просится. Неврологически — дизартрия, элементы аутистического поведения: коммуникация нарушена, не проявляет интереса к общению, обращенную речь и простые задания понимает, выполняет избирательно. При зажмуривании — симптом «ресниц». Движения глазных яблок в полном объеме. Гипомимия, слабость мимических мышц. Голову не может поднять из положения лежа на спине. Походка с элементами «утиной». Преимущественно дистальный, вялый тетрапарез со снижением мышечной силы до 3,0–3,5 балла по MRC. Вставание из положения лежа с опорой на колени. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, коленные высокие, D = S. Клинических признаков активной и механической миотонии не выявлено.

Мать пробанда росла и развивалась по возрасту, однако никогда не могла прыгать. С 12 лет потеряла способность надуть воздушные шары и поднимать голову без помощи руки из положения лежа на спине. С 14 лет менархе, тогда же появились скованность в кистях и быстрая утомляемость. С 18 лет скованность нарастала, появились боли и слабость в мышцах. В 28 лет при беременности миотония появилась во всех мышцах, включая жевательные, с явным преобладанием в кистях. После беременности отмечала постоянную дневную сонливость. Однажды выраженная скованность мышц была расценена как инсульт, что не нашло подтверждения при обследовании. Необходимо отметить, что дебют миотонии у матери отмечен за 14 лет до рождения сына с ВДМ1. У матери диагноз ЮДМ1 установлен в 36 лет, спустя 22 года после дебюта ключевых симптомов заболевания.

Обсуждение

Дистрофическая миотония 1-го типа — самая частая форма (0,5–18,1 на 100 тыс. населения) из наследственных мышечных дистрофий и из всех наследственных нервно-мышечных заболеваний у взрослых [5, 13]. КМ, атрофия дистальных мышц и ЭМ — дискриминирующие признаки, позволяющие заподозрить ДМ1 [2]. Дебют заболевания описан в любой возрастной группе, при этом КМ и ЭМ проявляются на разных этапах заболевания при всех формах ДМ1 и только при КДМ1 как 1-й симптом [7]. Дебют (при ВДМ1 — с нарушения дыхания и глотания; при ДДМ1 — с речевых/психических нарушений и умственной отсталости; при поздней форме — с катаракты и нарушения ритма сердца) схож с широким спектром наследственных и приобретенных заболеваний, что отдаляет своевременную диагностику ДМ1 [9]. В представленной нами группе ВДМ1/ДДМ1 задержка постановки диагноза составила от 2 мес до 34 лет ($13,2 \pm 10,6$ года), что сопоставимо с данными литературы ($13,0 \pm 11,3$ года)

в группе больных с дебютом до 18 лет. У матерей пробандов временной интервал от дебюта КМ до постановки диагноза составил $7,3 \pm 7,6$ года, что сопоставимо с задержкой $7,3 \pm 8,2$ года, представленной в обзоре J.E. Hilbert и соавт., включавшем данные 679 больных [9]. Повсеместная низкая настороженность врачей и отсроченная постановка диагноза во всех возрастных группах затрудняют профилактику основных летальных осложнений в виде дыхательных нарушений (40 %) и нарушения ритма сердца (4–18 %) у больных с ДМ1 [6, 11, 14].

Взрослая форма ДМ1 составляет 10–15 % всех форм ДМ1, но является основной причиной летальности, особенно на 1-м году жизни [15, 16]. Неонатальная смертность у больных с ВДМ1 составляет 16 %, при этом 67 % летальных случаев обусловлены дыхательными нарушениями. Если больные находятся на ИВЛ более 30 дней, смертность достигает 38 % [16, 17]. В нашей группе на ИВЛ от 14 до 122 дней ($40,2 \pm 40,6$) находилось 6 (66,7 %) из 9 больных с ВДМ1 (см. табл. 1). Все больные с ВДМ1/ДДМ1 живы и находятся под наблюдением на момент написания статьи. Необходимо отметить, что сестра пробанда 13 наблюдалась, наиболее вероятно, с ошибочным диагнозом ДЦП (не включена в выборку; в клинической картине отмечены гипотония, дисфагия), с рождения находилась на ИВЛ и умерла на 1-й неделе от дыхательных нарушений. На момент ее смерти у пробанда 13 и его матери были все характерные признаки ВДМ1 и ЮДМ1 соответственно, но верный диагноз не был заподозрен.

В группе ВДМ1/ДДМ1 тяжелые сердечные нарушения дебютируют в возрасте от 10 до 18 лет в виде синдрома внезапной смерти (18,2 %) и грубых нарушений ритма сердца (81,8 %), требующих установки кардиостимулятора и других неотложных мероприятий [11]. У 5 (45,5 %) из 11 пробандов выявлены нарушения ритма сердца в возрасте $11,7 \pm 8,7$ года, и только у 1 (9,1 %) из них (в возрасте 21 года, пробанд 7) рассматривается вопрос постановки кардиостимулятора в связи с удлинением интервала QT.

В дебюте заболевания дисфагия выявлена у всех пробандов с ВДМ1; лицевая диплегия, слабость мышц — сгибателей шеи до 2–3 баллов по MRC и предречевые/речевые нарушения выявлены у всех пробандов с ВДМ1/ДДМ1. Умственная отсталость и/или психические нарушения установлены у 10 (90,1 %) из 11 пробандов с ВДМ1/ДДМ1, что потребовало обучения в специализированных школах (см. табл. 1).

Первые симптомы при ВДМ1 в виде грубой диффузной гипотонии, моторного дефицита, нарушения дыхания, дисфагии с обратным развитием моторных симптомов между 3 и 6 годами в сочетании с неблагоприятным течением беременности (многоводие, угроза прерывания) смещают диагностический поиск в сторону группы приобретенных заболеваний ЦНС [7, 18]. Причина первых симптомов и обратного

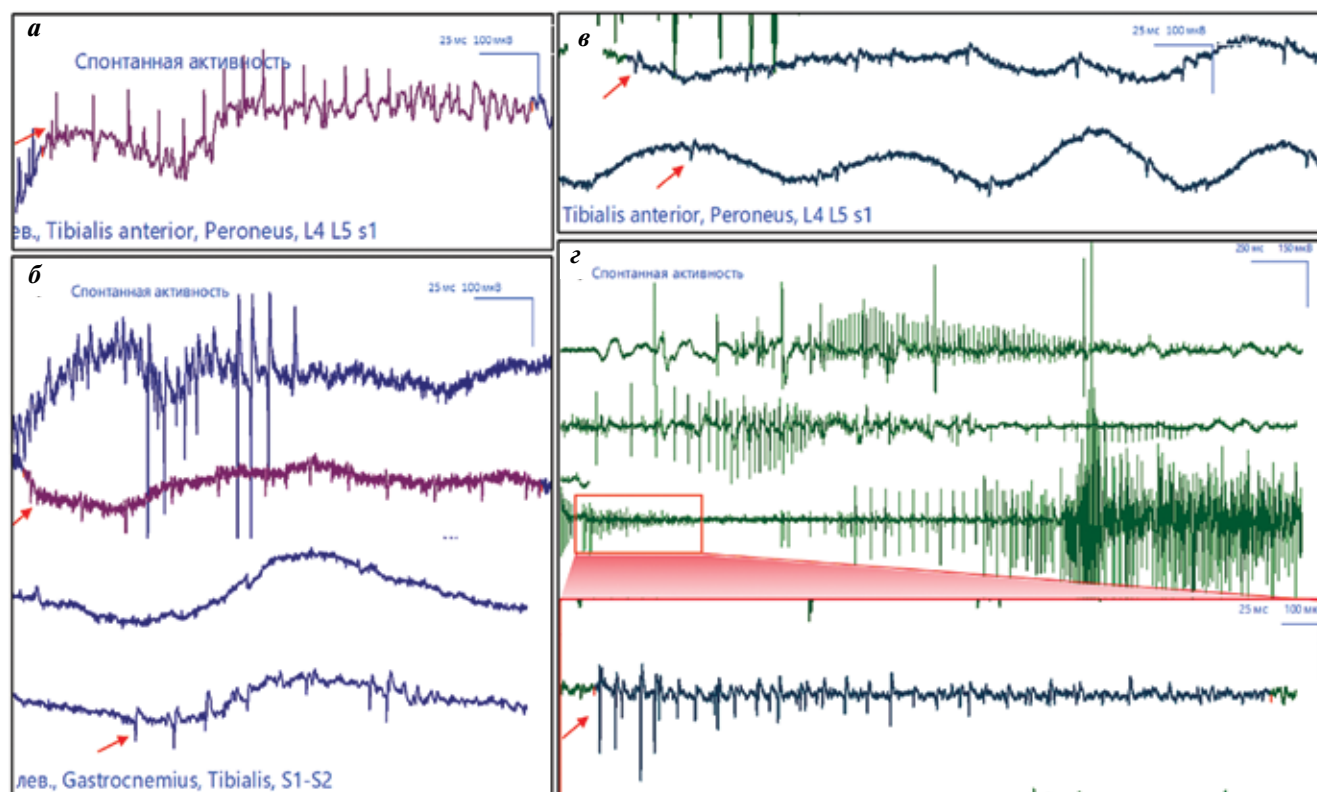


Рис. 5. Спонтанная активность при игольчатой электромиографии: а–в – единичные миотонические разряды; а – в *m. tibialis anterior* у пробанда 1 в возрасте 2 мес; б – у пробанда 3 в возрасте 4 лет 1 мес; в – в медиальной головке *m. gastrocnemius* (частотой 35 Гц) у пробанда 4 в возрасте 4 лет 11 мес; г – множественные миотонические разряды в медиальной головке *m. gastrocnemius* у пробанда 5 в возрасте 15 лет (развертка 250 и 25 мс). Красными стрелками указаны миотонические разряды

Fig. 5. Spontaneous activity on needle electromyography: а–в – single myotonic discharges; а – in *m. tibialis anterior* in proband 1 at the age of 2 months; б – proband 3 at the age of 4 years 1 month; в – in the medial head *m. gastrocnemius* (rate 35 Hz) in proband 4 at the age of 4 years 11 months; г – multiple myotonic discharges in the medial head *m. gastrocnemius* in proband 5 at the age of 15 years (scale: 250 ms and 25 ms). Red arrows indicate myotonic discharges

их развития связана с незрелостью мышечной системы, преобладанием миофибрилл малых размеров и недифференцированных волокон С-типа, которые носят транзиторный характер и к 3–6 годам приобретают нормальную структуру [18, 22]. Начало заболевания после 1 года с нарушения психоречевого развития с последующим исходом в умственную отсталость (IQ ниже 70), затруднения освоения школьной программы и/или психических нарушений при ДДМ1 и появление этих симптомов по мере взросления при ВДМ1 маскируют пациентов под больных с психиатрическими заболеваниями [2, 7, 22]. Все наши пробанды наблюдались с психиатрическими и/или неврологическими диагнозами, двигательные расстройства расценивались как следствие органического поражения ЦНС. При этом даже после постановки диагноза КДМ1 матерям пробандов или появления ключевых симптомов миотонии у больных ошибочный диагноз длительно не пересматривался ($13,3 \pm 7,7$ года) (см. табл. 1, 2).

Мышечные симптомы в виде дистальных атрофий и слабости, включая КМ, ЭМ и признаки поражения мышц при игольчатой ЭМГ, позволяют безошибочно

заподозрить ВДМ1/ДДМ1 [5]. Течение заболевания при ВДМ1 двухфазное: с уменьшением тяжести симптомов заболевания после рождения до появления симптомов миотонии с последующим быстрым и более тяжелым проявлением клинических признаков, характерных для КДМ1 [7]. Данные литературы о возрасте дебюта трофических изменений со слабостью мышц и миотонии при ВДМ1/ДДМ1 варьируют в широких пределах (1–20 лет), но, как правило, после 10 лет у всех больных выявляют КМ и ЭМ с быстрым нарастанием тяжести симптомов [2, 19–21]. В нашей выборке на момент последнего осмотра у 5 пациентов в возрасте от 3 мес до 8 лет 8 мес КМ не выявлено. У 8 больных возраст КМ анамнестически установлен от 5 до 16 лет ($11,0 \pm 4,1$ года), ЭМ выявлена у всех этих больных. Интересно, что не выявлено типичной ЭМ при отсутствии КМ у 4 больных на момент проведения игольчатой ЭМГ в возрасте от 2 мес до 7 лет 11 мес, но установлены единичные МР у всех больных хотя бы в 1 мышце и увеличение длительности активности потенциала вкола (ПВ) иглы при игольчатой ЭМГ во всех мышцах (рис. 5а–в). Увеличение активности ПВ описывают при всех формах миотоний, а также при

состояниях, сопровождающихся денервационными или воспалительными процессами мышц при широком спектре заболеваний, поэтому при отсутствии типичной КМ и ЭМ МР могут быть не распознаны [22, 23]. Оценка ПВ — непростая задача, в большинстве случаев сигнал анализируется как интерференционный и характеризуется глобальным описанием без анализа с разложением на составляющие компонентные активности, что может скрывать МР [23–25]. Очевидно, что при отсутствии КМ и ЭМ увеличение активности ПВ и редкие МР могут оставаться за рамками заключений нейрофизиологов, снижая настороженность врача в отношении ВДМ1/ДДМ1.

При отсутствии ключевых симптомов у больных с ВДМ1/ДДМ1 при обсуждении ЭМ и МР практически не представлены результаты анализа ПДЕ и паттерна при игольчатой ЭМГ [2, 5, 10, 20, 21–24, 26]. Возможно, причина в транзиторной незрелости мышечных волокон и отсутствии миодистрофических патоморфологических изменений в раннем возрасте при ВДМ1/ДДМ1, а также невысокой диагностической ценности игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста, подтверждающей миогенный паттерн в 10–91 % больных с миопатиями [26, 27]. У наших больных при проведении игольчатой ЭМГ первично-мышечный уровень поражения в большеберцовой мышце выявлен у всех, кроме пробанда 1 (см. рис. 2а), параметры ПДЕ находились в референтных значениях у 3 пробандов только в проксимальных мышцах (см. табл. 2). У больных при отсутствии КМ и ЭМ нормальный ЭМГ-паттерн выявлен в 4 (50 %) из 8 мышц (см. табл. 2). При ритмической стимуляции у пробанда 12 выявлен II паттерн по Фурнье при КТН, который оценивается как патогномоничный для врожденной миотонии Томсена/Беккера [12]. Выявление ЭМ и II паттерна при КТН у больных с ВДМ1/ДДМ1 в сочетании с неочевидной внешнемышечной симптоматикой или ее отсутствием может смещать диагностический поиск в пользу врожденной миотонии, как у пробандов 6 и 7 (см. табл. 1), что добавляет финансовое бремя на ДНК-исследования и отдаляет постановку заболевания. Все это диктует необходимость рассматривать клинко-электромиографические результаты в диагностике наследственных миотонических синдромов в комплексе [8, 28].

До появления ключевых симптомов при ВДМ1/ДДМ1 основной ошибочный диагноз — следствие гипоксического поражения ЦНС [2, 7, 9, 16, 20, 29]. В нашей группе диффузная гипотония (9/9) с двухфазным течением при ВДМ1 (9/9), речевые нарушения (11/11), повышение сухожильных рефлексов (7/12) и патологические стопные знаки (3/12) маскировали заболевание под ДЦП или следствие гипоксического поражения ЦНС. Больные ВДМ1/ДДМ1 с симптомами нарушения умственного, коммуникативного и речевого развития попадают под наблюдение дефектологов, детских психиатров и неврологов [2, 7, 9, 20, 29]. В на-

шей группе под наблюдением дефектологов и детских психологов находилось 7 (63,6 %) из 11 пробандов. Широкий спектр нервно-мышечных заболеваний включает диффузную гипотонию и миогенный паттерн при игольчатой ЭМГ у детей раннего возраста, частью которых являются пациенты с ВДМ1 [30]. Практически у всех наших больных ВДМ1 в дебюте отмечены диффузная гипотония (9/9) и миогенный паттерн в большеберцовой мышце при игольчатой ЭМГ (6/7), при этом миопатию и синдромальную наследственную патологию исключали только у пробанда 13 (см. табл. 1, 2).

Для диагностики ВДМ1 и ДДМ1 в дебюте заболевания до появления ключевых симптомов можно рекомендовать использовать опорные признаки в группе больных до и после появления фразовой речи. У детей раннего возраста с лицевой диплегией (9/9), деформацией стоп (9/9) в сочетании с восстановлением до нормы после 2 лет диффузной гипотонии с дисфагией (9/9) и/или дыхательными нарушениями (6/9) необходимо исключать ВДМ1. Во 2-й группе у больных с лицевой диплегией (13/13), слабостью мышц сгибателей шеи (12/12), задержкой и/или нарушением речи (13/13), диагнозом/подозрением на последствие органического поражения ЦНС (9/11) в сочетании с умственной отсталостью и/или наблюдением у психотерапевта (7/11) рекомендован ДНК-анализ для исключения ВДМ1/ДДМ1.

Ключевые симптомы ДМ1 остаются наиболее эффективными в диагностике всех форм заболевания, но при ВДМ1/ДДМ1 появляются значительно позже дебюта [9]. Интересно отметить, что ВДМ1/ДДМ1 наследуются практически исключительно по материнской линии, и верификация КДМ1/ЮДМ1 у матерей настораживает врачей для поиска ВДМ1/ДДМ1 у их детей, но задержка диагностики КДМ1/ЮДМ1 и/или отсроченный дебют заболевания у матерей относительно их детей значительно отдаляют своевременную постановку диагноза ВДМ1/ДДМ1 [2, 5, 9]. В нашей выборке КДМ1/ЮДМ1 установлена с задержкой на $7,3 \pm 7,6$ года, более того, у 5 (41,7 %) из 12 матерей заболевание дебютировало на 2–14 лет позже, чем первые симптомы ВДМ1/ДДМ1 у их детей. Все это свидетельствует о том, что отсутствие ключевых симптомов не должно снижать настороженности врачей при выявлении опорных признаков ВДМ1/ДДМ1.

Ранняя диагностика необходима для симптоматической профилактики мультисистемных нарушений (в частности, вспомогательной вентиляции легких при рождении, ранней физиотерапии, лечебной физкультуры, ортопедической коррекции) [16]. Когнитивные и психические нарушения требуют систематических занятий с дефектологом, обучения в коррекционных классах и школе, наблюдения психиатра. Молекулярная дисфункция, вызванная экспансией три-нуклеотидных повторов, при ДМ1 допускает широкое окно потенциальных патогенетических терапевтических

мишеней, воздействие на которые активно изучается [7]. Малые молекулы, аллельспецифические олигонуклеотиды, генная терапия — 3 основные группы для разработки патогенетических лекарственных препаратов при ДМ1. На сегодняшний день проводят активные исследования перспективных кандидатов во всех 3 группах, начиная с доклинических стадий и заканчивая клиническими испытаниями на людях, что убедительно позволяет ожидать в ближайшие несколько лет появления патогенетического лечения при ДМ1 [31]. Все это диктует необходимость ранней диагностики ДМ1. Кроме того, постановка корректного диагноза позволяет провести поиск ДМ1 у членов родословной с высоким риском, осуществить профилактику возможных осложнений и предоставить возможность профилактики заболевания в семьях с отягощенной наследственностью.

Заключение

Первые симптомы при ВДМ1 и ДДМ1 неспецифичны и встречаются при широком спектре заболеваний, а дискриминирующие признаки ДМ1 в виде клинической и электрической миотонии, атрофии дистальных мышц появляются много позже дебюта. В группе больных до и после формирования фразовой речи представленные комбинации симптомов (лицевой диплегии, деформации стоп, диффузной мышечной гипотонии, дисфагии, слабости мышц сгибателей шеи; речевых, когнитивных, коммуникативных нарушений) позволяют диагностировать ВДМ1 и ДДМ1 в дебюте заболевания. Ранняя диагностика дает возможность предотвратить летальные осложнения и своевременно проводить медико-генетическое консультирование для решения вопроса профилактики повторных случаев заболевания в семьях с отягощенной наследственностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davis B.M., McCurrach M.E., Taneja K.L. et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7388–93. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7388.
2. Udd B., Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70204-1.
3. López-Martínez A., Soblecherio-Martín P., de-la-Puente-Ovejero L. et al. An Overview of Alternative Splicing Defects Implicated in Myotonic Dystrophy Type 1. *Genes (Basel)* 2020;22;11(9):1109. DOI: 10.3390/genes11091109.
4. Wagner S.D., Struck A.J., Gupta R. et al. Dose-dependent regulation of alternative splicing by MBNL proteins reveals biomarkers for myotonic dystrophy. *PLoS Genet* 2016;12(9):e1006316. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006316.
5. Harper P.S. Myotonic dystrophy. 3rd edn. London: W.B. Saunders, 2001.
6. Rutherford M.A., Heckmatt J.Z., Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child* 1989;64(2):191–5. DOI: 10.1136/adc.64.2.191.
7. De Serres-Bérard T., Pierre M., Chahine M., Puymirat J. Deciphering the mechanisms underlying brain alterations and cognitive impairment in congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2021;160:105532. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105532.
8. Курбатов С.А., Федотов В.П., Галева Н.М. и др. Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(2):47–52. [Kurbatov S.A., Fedotov V.P., Galeeva N.M. et al. A case of myotonic dystrophy type 1 with paternal history of clinical worsening. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015;9(2):47–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/psaic144.
9. Hilbert J.E., Ashizawa T., Day J.W. et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2013;260(10):2497–504. DOI: 10.1007/s00415-013-6993-0.
10. Van Engelen B.G., Eymard B., Wilcox D. 123rd ENMC International Workshop: management and therapy in myotonic dystrophy, 6–8 February 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Dis* 2005;15:389–94. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.02.001.
11. Bassez G., Lazarus A., Desguerre I. et al. Severe cardiac arrhythmia in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004;63:1939–41. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144343.91136.cf.
12. Fournier E., Arzel M., Sternberg D. et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol* 2004;56(5):650–61. DOI: 10.1002/ana.20241.
13. Theadom A., Rodrigues M., Roxburgh R. et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014;43(3–4):259–68. DOI: https://doi.org/10.1159/000369343.
14. Chong-Nguyen C., Wahbi K., Algarrondo V. et al. Association between mutation size and cardiac involvement in Myotonic dystrophy type 1: an analysis of the DM1-heart registry. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(3):e001526. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001526.
15. Myotonic Dystrophy. Available at: <https://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#severe>.
16. Zapata-Aldana E., Ceballos-Sáenz D., Hicks R., Campbell C. Prenatal, neonatal, and early childhood features in congenital myotonic dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(3):331–40. DOI: 10.3233/JND-170277.
17. Campbell C., Sherlock R., Jacob P., Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics* 2004;113(4):811–6. DOI: 10.1542/peds.113.4.811.
18. Quigg K.H., Berggren K.N., McIntyre M. et al. 12-month progression of motor and functional outcomes in congenital myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2020. DOI: 10.1002/mus.27147.
19. Sansone V.A. The dystrophic and nondystrophic myotonias. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(6):1889–915. DOI: 10.1212/CON.0000000000000414.
20. Roig M., Balliu P.R., Navarro C. et al. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11(3):208–13. DOI: 10.1016/0887-8994(94)90104-x.
21. Renault F., Fedida A. Early electromyographic signs in congenital myotonic dystrophy. A study of ten cases. *Neurophysiol Clin* 1991;21(3):201–11. DOI: 10.1016/s0987-7053(05)80427-7.
22. Nam T.S., Jung H.J., Choi S.Y. et al. Clinical Characteristics and Analysis of CLCN1 in Patients with “EMG Disease”. *J Clin Neurol* 2012;8(3):212–7. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.3.212.
23. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Ed. by Oxford University Press. 4th edn. 2013. P. 1176.

24. Young N.P., Daube J.R., Sorenson E.J., Milone M. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010;41(6):758–62. DOI: 10.1002/mus.21615.
25. Merletti R., Farina D. Analysis of intramuscular electromyogram signals. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009;367(1887):357–68. DOI: 10.1098/rsta.2008.0235.
26. Kuo H.C., Huang C.C., Chu C.C. et al. Congenital myotonic dystrophy: variability in muscle involvement and histopathological process. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15(1):13–20.
27. Курбатов С.А. Клинико-электромиографические характеристики дистрофических и недистрофических миотоний. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 26 с. [Kurbatov S.A. Clinical and electromyographic characteristics of dystrophic and non-dystrophic myotonic disorders. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. (In Russ.).]
28. Rabie M., Jossiphov J., Nevo Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J Child Neurol* 2007;22(7):803–8. DOI: 10.1177/0883073807304204.
29. Stokes M., Varughese N., Iannaccone S., Castro D. Clinical and genetic characteristics of childhood-onset myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2019;60(6):732–8. DOI: 10.1002/mus.26716.
30. Igarashi M. Floppy infant syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004;6(2):69–90. DOI: 10.1097/00131402-200412000-00003.
31. Pascual-Gilabert M., López-Castel A., Artero R. Myotonic dystrophy type 1 drug development: A pipeline toward the market. *Drug Discov Today* 2021;26(7):1765–72. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.03.024.

Вклад авторов

С.А. Курбатов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, консультирование пациентов, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;
В.М. Кенис: сбор материала, консультирование пациентов, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
М.В. Савина: разработка дизайна исследования, консультирование пациентов, сбор материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста;
И.С. Клейменова: сбор материала, консультирование пациентов, редактирование текста.
Н.С. Приймак: сбор материала, консультирование пациентов, анализ полученных данных;
Ю.В. Крюков: сбор материала;
А.А. Кокорина: сбор материала, консультирование пациентов, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Н.В. Ряднинская, И.А. Кузнецова: проведение ДНК-исследования;
О.А. Шагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;
А.В. Поляков: окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать.

Authors' contributions

S.A. Kurbatov: development of research design, consulting patients, obtaining data, analysis and interpretation of the data, article writing, reviewing of publications of the article's theme, final approval of the article before publication;
V.M. Kenis: consulting patients, obtaining data, analysis and interpretation of the data, article writing, analysis of the reviewing of publications of the article's theme;
M.V. Savina: development of research design, consulting patients, obtaining data, analysis of the reviewing of publications of the article's theme, article editing;
I.S. Kleimenova: consulting patients, obtaining data;
N.S. Priymak: consulting patients, obtaining data, analysis of the data;
Yu.V. Kryukov: obtaining data;
A.A. Kokorina: obtaining data, consulting patients, analysis of the reviewing of publications of the article's theme, article writing;
N.V. Ryadninskaya, I.A. Kuznetsova: DNA testing;
O.A. Shchagina: analysis and interpretation of the data, article writing, final approval of the article before publication;
A.V. Poliakov: final approval of the article before publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
В.М. Кенис / V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
М.В. Савина / M.V. Savina: <https://orcid.org/0000-0001-8225-3885>
И.С. Клейменова / I.S. Kleimenova: <https://orcid.org/0000-0003-3997-4681>
Н.С. Приймак / N.S. Priymak: <https://orcid.org/0000-0001-5387-2476>
Ю.В. Крюков / Yu.V. Kryukov: <https://orcid.org/0000-0001-7496-5735>
А.А. Кокорина / A.A. Kokorina: <https://orcid.org/0000-0001-5622-6226>
Н.В. Ряднинская / N.V. Ryadninskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2913-9594>
И.А. Кузнецова / I. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0003-4973-8957>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.В. Поляков / A.V. Poliakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование данных обследования и фотографий в научных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All legal representatives signed written informed consent to participate in the study and use the examination data and photos for scientific purposes.

Статья поступила: 25.04.2022. **Принята к публикации:** 24.05.2022.

Article submitted: 25.04.2022. **Accepted for publication:** 24.05.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-64-69



Вегетативная иннервация голосового отдела гортани человека

А.Ю. Юрков¹, Т.И. Шустова², Н.С. Алексеева³, В.И. Попадюк⁴, П.В. Начаров²

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России; Россия, 190013 Санкт-Петербург, Бронницкая ул., 9;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Александр Юрьевич Юрков yurkovaleks@yandex.ru

Введение. В многочисленных публикациях отмечена роль нервно-мышечных отношений, возникающих в процессе голосообразования, и описаны внутригортанные чувствительные (афферентные) и двигательные (эфферентные) нервные окончания. При этом значительную часть эфферентных путей составляют вегетативные нервные волокна, осуществляющие контроль за трофическим состоянием тканевого субстрата и оказывающие непосредственное влияние на мышцы гортани путем изменения метаболизма мышечных клеток.

Цель исследования – на секционном материале проанализировать особенности вегетативной иннервации голосового отдела гортани человека.

Материалы и методы. При изучении вегетативной иннервации слизистой оболочки и мышц гортани использовали материал, полученный при секционных исследованиях 28 человек, погибших в результате травм, несовместимых с жизнью, от сердечно-сосудистой недостаточности и от пневмонии в возрасте 54–85 лет, у которых при жизни ЛОР-заболеваний не отмечалось. Адренергические нервные волокна выявляли по методу Бьерклунда в модификации В.Н. Швалева и Н.И. Жучковой, а холинергические нервные волокна изучали с помощью метода Карновского–Рутса, основанного на инкубации срезов в растворе специфического субстрата.

Результаты. Адренергические и холинергические нервные проводники, как правило, используют общие пути проникновения в гортань по ходу кровеносных сосудов и в составе гортанных нервов. Они локализируются в слизистой оболочке и мышцах гортани и имеют свои особенности. Вегетативные нервные структуры, расположенные в мышцах, наблюдаются непосредственно среди мышечных волокон.

Заключение. Обилие адренергических и холинергических нервных волокон и окончаний, объединяющих разные структурные элементы гортани в единый морфофункциональный комплекс, является материальной основой влияния вегетативной нервной системы на сложный механизм голосообразования и процессы нарушения голоса при различных заболеваниях.

Ключевые слова: иннервация гортани, адренергические и холинергические нервные волокна

Для цитирования: Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Алексеева Н.С. и др. Вегетативная иннервация голосового отдела гортани человека. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):64–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-64-69.

Vegetative innervation of the human vocal larynx

A. Yu. Yurkov¹, T. I. Shustova², N. S. Alekseeva³, V. I. Popadyuk⁴, P. V. Nacharov²

¹L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center under FMBA of Russia; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194291, Russia;

²Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech; 9 Bronnitskaya St., Saint Petersburg 190013, Russia;

³Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia;

⁴Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Aleksandr Yuryevich Yurkov yurkovaleks@yandex.ru

Background. Numerous publications have noted the piano of unequal-muscular relations arising in the process of vocalization, and described intra-laryngeal sensitive (afferent) and motor (efferent) nerve endings. Pari estomp a significant

part of the efferent pathways are vegetative nerve fibers that control the ulcer trophic state of the tissue substrate and have a direct effect on the muscles of the larynx, changing the metabolism of muscle cells.

Objective: to analyze the features of vegetative innervation of the larynx in the area of vocal folds on the sectional material.

Materials and methods. In the study of vegetative innervation of the mucous membrane and laryngeal muscles, we used the material obtained in sectional studies of 28 people who died as a result of injuries incompatible with life, opt cardiovascular insufficiency and opt pneumonia at the age of 54–85 years, in whom there were no life-threatening ENT diseases. Adrenergic nerve fibers were detected by the Bjerklund method modified by V.N. Shvalev and N.I. Zhuchkova, and cholinergic nerve fibers were studied using the Karnovsky–Roots method based on incubation of sections in a solution of a specific substrate.

Results. Adrenergic and cholinergic nerve conductors, as a rule, use common ways of penetration into the larynx under the walker of blood vessels and as part of the laryngeal nerves. Onyx are localized in the mucous membrane and muscles of the larynx and have reduce features. Autonomic nerve structures located in the muscles are observed directly in the middle of the muscle fibers.

Conclusion. The abundance of adrenergic and cholinergic nerve fibers and endings, combining different structural elements of the larynx into a single morphofunctional complex, is the material main influence of vegetative nervous system over the folded mechanism of voice formation and over the processes of voice disorders in various diseases.

Key words: laryngeal innervation, adrenergic and cholinergic nerve fibers

For citation: Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Alekseeva N.S. et al. Vegetative innervation of the human vocal larynx. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(2):64–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-64-69.

Введение

В фониатрической практике, направленной на лечение больных с патологией голоса (дисфонией), большое внимание издавна уделяется состоянию нервно-мышечных отношений, возникающих при осуществлении функции голосообразования. По современным представлениям, нейрогенная регуляция трофики и специализированной деятельности различных органов реализуется с помощью вегетативной нервной системы (ВНС) и ее периферического звена — внутритканевых вегетативных нервных волокон и окончаний [1, 2]. В связи с этим изучение механизмов влияния ВНС на голосовую функцию требует проведения тщательного анализа особенностей строения и вегетативной иннервации слизистой оболочки голосовых складок и тех внутригортанных мышц, которые участвуют в процессе формирования голоса. К настоящему времени существует много публикаций, посвященных иннервации мышц, определяющих величину голосовой щели и степень натяжения голосовых складок, но они в основном описывают внутригортанные чувствительные (афферентные) и двигательные (эфферентные) нервные окончания [3–5]. При этом не придается значения тому, что существенную часть эфферентных путей составляют вегетативные нервные волокна, осуществляющие контроль над трофическим состоянием тканевого субстрата [6] и оказывающие непосредственное влияние на мышцы гортани путем изменения метаболизма мышечных клеток [7]. В зависимости от нейромедиаторов, выделяющихся из вегетативных нервных волокон, их подразделяют на адренергические (медиаторы — катехоловые амины, в том числе адреналин) и холинергические (медиатор — ацетилхолин). Первые по традиции относят к симпатическому отде-

лу нервной системы, вторые — к парасимпатическому [8, 9]. Активная роль симпатической нервной системы в регуляции фонаторной функции была отмечена многими авторами еще в прежние годы [10, 11], несмотря на отсутствие достоверных сведений о вегетативной иннервации гортани, которое в прошлом было обусловлено сложностями методического характера.

На современном этапе существуют специальные гистохимические способы выявления адрен- и холинергических нервных образований в различных тканях, в том числе принадлежащих гортани. Они позволяют выяснить морфологическую основу влияния ВНС на функцию голосообразования.

В связи с вышесказанным **цель** настоящего **исследования** — на секционном материале проанализировать особенности вегетативной иннервации голосового отдела гортани человека.

Материалы и методы

При изучении вегетативной иннервации слизистой оболочки и мышц гортани использовали материал, полученный при секционных исследованиях от 28 человек, погибших в результате травм, несовместимых с жизнью, от сердечно-сосудистой недостаточности и от пневмонии в возрасте 54–85 лет, у которых при жизни ЛОР-заболеваний не отмечалось [7]. Средний отдел (этаж) гортани, который соответствует голосовым складкам и является наиболее важным в процессе фонации [12], брали через 8–24 ч после смерти, ориентировали в плоскости, поперечной трахее, замораживали на криостате-микротоме и получали серийные срезы. Часть из них окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Остальные срезы использовали для постановки специальных гистохимических

реакций, с помощью которых выявляли вегетативные нервные волокна и окончания, локализованные в ткани. Адренергические нервные волокна выявляли по методу Бьерклунда в модификации В.Н. Швалева и Н.И. Жучковой [13, 14], позволяющей проводить гистохимическую реакцию, в результате которой нервные структуры, содержащие биогенные амины, приобретают способность интенсивно люминесцировать, что позволяет изучать их с помощью люминесцентного микроскопа, используя определенную длину волны. Для изучения адренергических нервных структур применяли светофильтр с длиной волны 480 нм. Холинергические нервные волокна изучали с помощью метода Карновского—Рутс, основанного на инкубации срезов в растворе специфического субстрата. Он позволяет выявлять не только холинергические нервные структуры, но и двигательные концевые пластинки — «моторные бляшки». В этих образованиях так же, как и в нервных структурах, высвобождается ацетилхолин. С помощью светового микроскопа ацетилхолин обнаруживается на срезах по локализации ацетилхолинэстеразы, которая в результате гистохимической реакции приобретает коричневый оттенок разной интенсивности.

Результаты

Среди мышц, управляющих натяжением голосовых складок и регулирующих ширину голосовой щели, для исследования были выбраны *m. thyroarytenoideus internus* (*m. vocalis*), расслабляющая голосовые складки, и *m. cricoarytenoideus posterior* (*m. posticus*) — главный расширитель голосовой щели. При изучении получен-

ного материала была отмечена первая особенность этих мышц, заключающаяся в том, что они состояли из небольшого количества мышечных клеток, расположенных неупорядоченно и лишь иногда шедших параллельно друг другу и эпителиальному слою слизистой оболочки. Другой особенностью гортанных мышц было их обильное снабжение «моторными бляшками». «Моторные бляшки» представляют собой окончания тех мотонейронов, которые иннервируют мышечные волокна и вместе с ними составляют так называемые двигательные единицы [15]. Наибольшее количество двигательных единиц было обнаружено на поверхностях волокон *m. posticus* и *m. vocalis*, ответственных за фонаторные колебания голосовых складок и ширину голосовой щели.

Адренергические и холинергические нервные проводники так же, как и двигательные нервные волокна, проникают в гортань по ходу кровеносных сосудов и в составе гортанных нервов. В исследованном материале большинство интенсивно люминесцирующих адренергических нервных структур находилось непосредственно среди мышечных волокон. Они формировали сплетения, окружающие мышечные клетки. От сплетений отходили тонкие терминальные окончания, содержащие большое количество варикозных расширений, где сосредоточивается так называемый оперативный запас нейромедиатора. В межклеточном пространстве находились кровеносные сосуды с перивазальными адренергическими нервными сплетениями, от которых также отходили тонкие нервные волокна (рис. 1). Кроме нервных волокон и окончаний по ходу сосудисто-нервных пучков обнаруживались клетки,

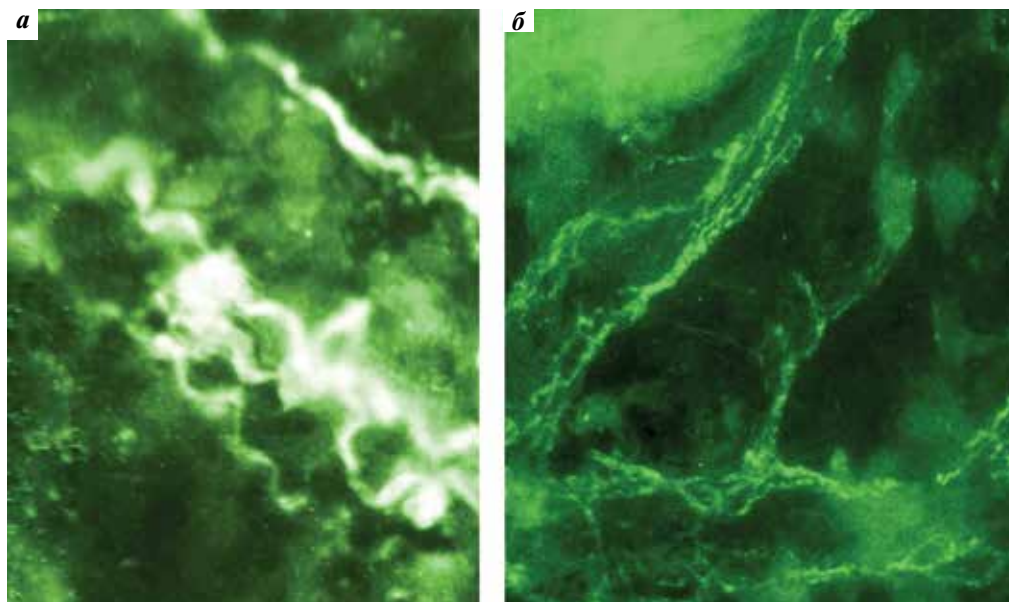


Рис. 1. Адренергические нервные волокна в *m. posticus* (а) и адренергическое нервное сплетение в *m. vocalis* гортани (б). Секционный материал. Метод с применением глиоксиловой кислоты, $\times 120$

Fig. 1. Adrenergic nerve fibers in the *m. posticus* (a) and adrenergic nerve plexus in the *m. vocalis* of the larynx (b). Sectional material. A method using glyoxylic acid, $\times 120$

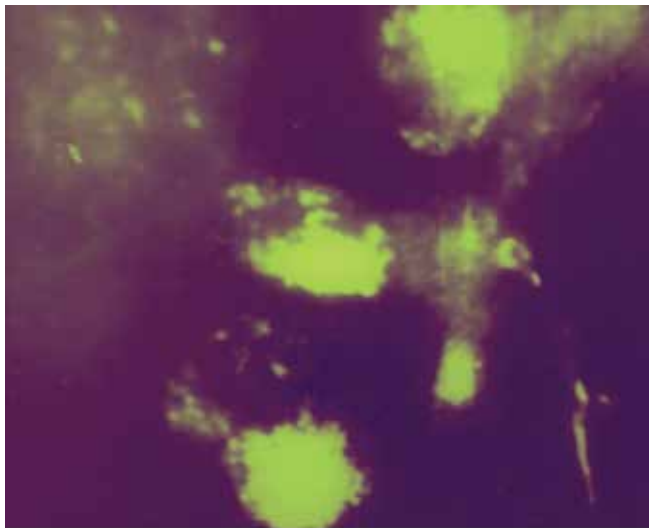


Рис. 2. Тучные клетки в *m. vocalis*. Секционный материал. Метод с применением глиоксиловой кислоты, $\times 60$

Fig. 2. Mast cells in *m. vocalis*. Sectional material. A method using glyoxylic acid, $\times 60$

обладающие такой же люминесценцией, что и нервные структуры. По-видимому, они являются катехоламинпродуцирующими тучными клетками — лаброцитами (рис. 2).

Холинергические нервные волокна, локализованные в мышцах гортани, имели ту же топографию, что и адренергические. Чаще всего они также ориентировались вдоль мышечных волокон, близко прилегая к ним, однако отличались более толстыми стволиками с меньшим числом варикозных расширений (рис. 3). Отходя от перивазальных нервных сплетений, они образовывали собственные сплетения, от которых от ветвлялись отдельные терминали.

Как адренергические, так и холинергические нервные сплетения наиболее густо были сосредоточены в апикальной части обеих исследованных мышц, вблизи от места прикрепления к хрящу. Вместе с тем большое содержание вегетативных нервных структур среди мышечных клеток и в межклеточном пространстве позволяет судить о том, что почти к каждой клетке подходит свое нервное окончание. Наличие свободных нервных терминалей непосредственно среди мышечных волокон является третьей особенностью внутригортанных мышц.

Большое значение в осуществлении фонаторной функции придается и трофическому состоянию слизистой оболочки голосовых складок, которое обеспечивается вегетативными нервными волокнами. Дистрофические изменения в ней отрицательно влияют на способность гортани издавать звуки, поскольку эта способность зависит от того, насколько натянуты или расслаблены голосовые складки, а также от расположения их краев, формирующих голосовую щель.

Слизистая оболочка гортани состоит из эпителиального покрова и собственной пластинки. Эпителий,

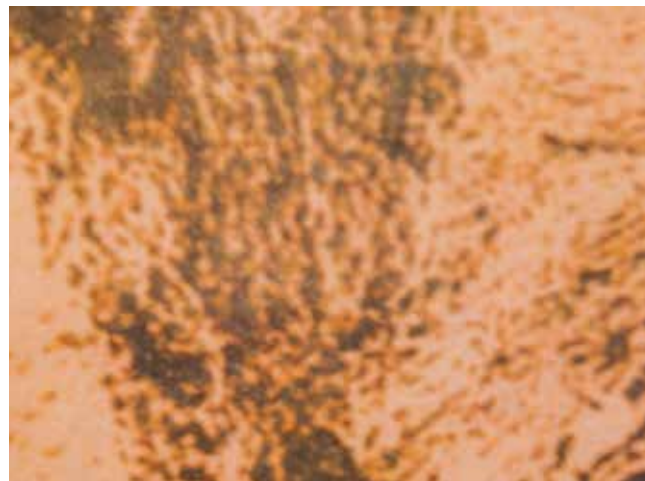


Рис. 3. Холинергическое нервное сплетение в *m. vocalis* гортани. Секционный материал. Метод Карновского—Рутса, $\times 400$

Fig. 3. Cholinergic nerve plexus in the *m. vocalis* of the larynx. Sectional material. The Karnovsky—Roots method, $\times 400$

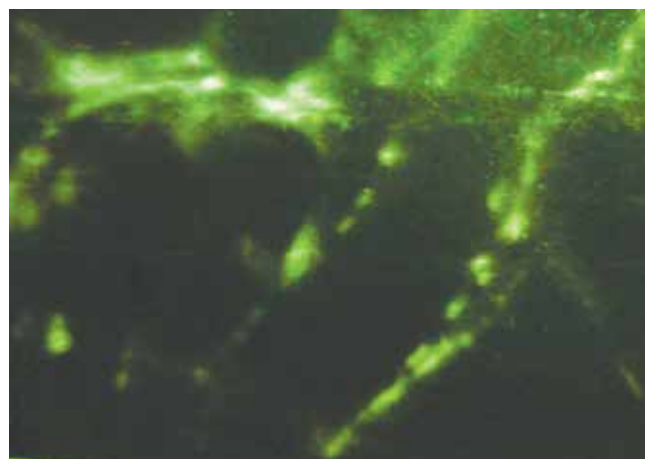


Рис. 4. Адренергические нервные волокна в слизистой оболочке голосовой складки. Секционный материал. Метод с применением глиоксиловой кислоты, $\times 120$

Fig. 4. Adrenergic nerve fibers in the mucous membrane of the vocal fold. Sectional material. A method using glyoxylic acid, $\times 120$

покрывающий истинные голосовые складки, в процессе жизни подвергается значительному износу, поэтому в этих участках он преимущественно многослойный плоский неороговевающий. Собственная пластинка слизистой оболочки голосовых складок состоит из рыхлой соединительной ткани, в которой находятся кровеносные сосуды, эластические и нервные волокна. При гистохимическом исследовании в слизистой оболочке были обнаружены адрен- и холинергические нервные волокна с варикозными расширениями, которые составляли упорядоченные крупнопетлистые сплетения. Некоторые из нервных волокон шли параллельно базальной мембране эпителия, другие локализовались в подэпителиальном пространстве и отдавали тонкие волокна, приближающиеся к эпителиальным клеткам (рис. 4).

По-видимому, они осуществляют регуляцию деятельности эпителия дистантным способом, что и является первой особенностью вегетативной иннервации слизистой оболочки гортани. Вторая особенность заключается в том, что вегетативные нервные волокна, принадлежащие собственной пластинке слизистой оболочки, в местах ее контакта с хрящевой тканью посылают свои терминалы в надхрящницу и сосредотачиваются на поверхности хряща. В надхрящнице выявлены упорядоченные сплетения, состоящие из тонких извитых адренергических волокон, а на поверхности хряща — сплетения из более толстых холинергических волокон с характерными варикозностями.

Заключение

Результаты гистохимического исследования, проведенного на секционном материале, способствуют решению общей проблемы нейромедиаторного обеспечения голосовой функции и играют важную роль в изучении механизмов нарушения голоса при патологии нервно-мышечных отношений. В работе показана своеобразная иннервация гортанных мышц, регулирующих степень натяжения голосовых складок и формирующих голосовую щель. По-видимому, особенности иннервации этих мышц связаны с необходимостью тончайшей регуляции деятельности голосовых складок и объясняют их повышенную ранимость. К настоящему времени установлено, что скелетная мышца приобретает способность к развитию усиленного напряжения и длительного его поддержания при тетаническом возбуждении под влиянием симпатических нервов за счет стимуляции гликогенолиза [16]. Утомленная мышца теряет эту способность, но восстанавли-

вает ее под действием адреналина, который играет важную роль в осуществлении нервно-мышечной передачи [17]. Очевидно, те же механизмы поддерживают сложные процессы функционирования внутригортанных мышц, а при нейровегетативных расстройствах принимают участие в патологических изменениях голоса.

Хрящевая, соединительная, эпителиальная и мышечная ткани голосового отдела гортани, ответственные за формирование звуков, тесно контактируют между собой, а нервные структуры осуществляют контроль над их трофическим и функциональным состоянием. Большая представленность в исследованном участке гортани адренергических и холинергических нервных волокон и окончаний, объединяющих ее разные тканевые элементы в единый морфофункциональный комплекс, является материальной основой влияния ВНС на сложный механизм голосообразования и процессы нарушения голоса при разных болезнях.

Проведенные исследования вносят вклад в общую проблему нейромедиаторного обеспечения функций организма и, помимо теоретического, имеют важное практическое значение и расширяют представления о роли ВНС в развитии защитных или приспособительных реакций организма. Нарушение деятельности ВНС реализуется в виде нейроdistрофических изменений в органах и тканях, представляя собой одно из звеньев патологического процесса, приводящего к развитию нервно-мышечных заболеваний. Необходимо учитывать это обстоятельство при лечении фоноатрических больных и включать в состав мероприятий по профилактике рецидивов методы диагностики и коррекции функционального состояния ВНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Юрков А.Ю., Шустовка Т.И. Особенности развития полиповидных образований голосовых складок у больных с различным функциональным состоянием вегетативной нервной системы. Российская оториноларингология 2003;4(7):15–8. [Yurkov A.Yu., Shustova T.I. Features of the development of polypoid formations of vocal folds in patients with different functional state of the autonomic nervous system. Rossiyskaya Otorinolaringologiya = Russian otorhinolaryngology 2003;4(7):15–8. (In Russ.)].
2. Юрков А.Ю., Шустовка Т.И. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных с папилломатозом гортани. Российская оториноларингология 2004;2(9):137–40. [Yurkov A.Yu., Shustova T.I. The functional state of the autonomic nervous system in patients with laryngeal papillomatosis. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2004;2(9):137–40. (In Russ.)].
3. Крылов Б.С., Фельбербаум Р.А., Акимова Г.М. Физиология нервно-мышечного аппарата гортани. Л.: Наука, 1984. 216 с. [Krylov B.S., Felberbaum R.A., Akimova G.M. Physiology of the neuromuscular apparatus of the larynx. Leningrad: Nauka, 1984. 216 p. (In Russ.)].
4. Lowell S.Y., Barkmeier-Kraemer J.M., Hoit J.D. et al. Respiratory and laryngeal function during spontaneous speaking in teachers with voice disorders. J Speech Lang Hear Res 2008;1(2):333–49. DOI: 10.1044/1092-4388(2008/025).
5. Footea A.G., Thibeault L.S. Sensory innervation of the larynx and the search for mucosal mechanoreceptors. J Speech Lang Hear Res 2021;64(2):371–91. DOI: 10.1044/2020_jslhr-20-00350.
6. Hauser-Kronberger C., Hacker G.W., Albecker K. et al. Die Autonome und peptiderge Innervation des menschlichen Kehlkopfes. HNO 1994;42:89–98.
7. Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Пуговкин А.П. Характеристика адренергической иннервации соматических мышц. Морфология 2004;125(1):33–6. [Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Pugovkin A.P. Characteristics of adrenergic innervation of somatic muscles. Morfologiya = Morphology 2004;125(1):33–6. (In Russ.)].
8. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпато-адреналовой системы и стресс. М.: Издательский дом «Академия естествознания», 2019. 137 с. [Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S., Sovetov B.S. Functional and metabolic effects of the sympatho-adrenal system and stress. Moscow:

- Publishing House "Akademiya Estestvoznaniya", 2019. 137 p. (In Russ.)).
9. Болдырев А.А., Ещенко Н.Д., Илюха В.А., Кийвяряйнен Е.И. Нейрохимия: учебное пособие для вузов. М.: Дрофа, 2010. 398 с. [Boldyrev A.A., Eshchenko N.D., Ilyukha V.A., Kyyvyarainen E.I. Neurochemistry: textbook for universities. Moscow: Drofa, 2010. 398 p. (In Russ.)]. DOI: 10.1134/s1819712410040100.
 10. Грачева М.С. Морфология и функциональное значение нервного аппарата гортани. М.: Медгиз, 1956. 163 с. [Gracheva M.S. Morphology and functional significance of the nervous apparatus of the larynx. Moscow: Medgiz, 1956. 163 p. (In Russ.)].
 11. Хиллов К.Л. О роли симпатической нервной системы в функции и патологии ЛОР-органов. Сборник трудов Ленинградского НИИ уха, горла, носа и речи. Т. 7. Л.: Медгиз, 1944. С. 101–110. [Khilov K.L. On the role of the sympathetic nervous system in the function and pathology of the otolaryngological organs. Collection of treatises of Leningrad Research Institute for ear, throat, nose and speech. Vol. 7. Leningrad: Medgiz, 1944. Pp. 101–110. (In Russ.)].
 12. Шиленкова В.В. Дисфонии и голос. Ярославль: Аверс Плюс, 2018, 256 с. [Shilenkova V.V. Dysphonia and voice. Yaroslavl: Avers Plus, 2018, 256 p. (In Russ.)].
 13. Швалев В.Н., Жучкова Н.И. Простой способ выявления адренергических структур в тканях человека и животных с применением глиоксиловой кислоты. Архив анатомии 1979;(6):114–6. [Shvalev V.N., Zhuchkova N.I. A simple way to identify adrenergic structures in human and animal tissues using glyoxylic acid. Arkhiv anatomii = Anatomy Archive 1979;(6):114–6. (In Russ.)].
 14. Karnovsky M.J., Roots L.A. "Direct-coloring" thiocholine method for cholinesterase. J Histochem Cytochem 1964;2:219–21. DOI: 10.1177%2F12.3.219.
 15. Гарстукова Л.Г., Кузнецов С.Л., Деревянко В.Г. Наглядная гистология (общая и частная). М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 204 с. [Garstukova L.G., Kuznetsov S.L., Derevyanko V.G. Visual histology (general and specific). Moscow: LLC "Medtsinskoe Informatsionnoe Agentstvo", 2008. 204 p. (In Russ.)].
 16. Громаковская М.М. Нейрогуморальные механизмы регуляции мышечной деятельности. М.: Наука, 1965. 234 с. [Gromakovskaya M.M. Neurohumoral mechanisms of regulation of muscular activity. Moscow: Nauka, 1965. 234 p. (In Russ.)].
 17. Breckenridge B.M., Burn J.H., Matschinsky F.M. Theophylline, epinephrine, and neostigmine facilitation of neuromuscular transmission. PNAS 1967;57(6):1893–7. DOI: 10.1073/pnas.57.6.1893.

Вклад авторов

Т.И. Шустова, А.Ю. Юрков: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
В.И. Попадюк, Н.С. Алексеева, П.В. Начаров: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

T.I. Shustova, A.Yu. Yurkov: development of the concept and design of the study, collecting the data and performing the analysis, review of publications on the topic of the article, writing the article;
V.I. Popadyuk, N.S. Alekseeva, P.V. Nacharov: review of publications on the topic of the article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Юрков / A.Yu. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0002-5313-8332>
Т.И. Шустова / T.I. Shustova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>
Н.С. Алексеева / N.S. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-2131-3335>
В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>
П.В. Начаров / P.V. Nacharov: <https://orcid.org/0000-0002-2222-1977>

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Financing. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center under FMBA of Russia.

Статья поступила: 25.04.2022. Принята к публикации: 25.05.2022.

Article submitted: 25.04.2022. Accepted for publication: 25.05.2022.

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),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

— благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные 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 подписочными 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 подписочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.