

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Шкала INCAT для оценки степени
инвалидизации у больных хронической
воспалительной демиелинизирующей
полинейропатией: лингвокультурная
адаптация в России**

**Терапевтический аферез
в комплексной патогенетической
терапии анти-NMDA-энцефалита**

**Практические аспекты терапии
при глутаровой ацидурии типа 1**

NEUROMUSCULAR

TOM 11

2 0 2 1

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 Н.А. Виленкина
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.
2021. Том 11. № 4. 1–60.

Сдано в печать: 25.12.2021
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

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

4 ТОМ 11
'21

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., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 11}
'21

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 N.A. Vilenkina

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.
2021. Volume 11. No 4. 1-60.
Submitted: 25.12.2021.

©PH «ABV-Press», 2021
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, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (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)

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.

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Е. Ю. Захарова, С. В. Михайлова, В. В. Зарубина, Н. А. Краснощекова, Н. Л. Печатникова, В. П. Воронцова, Д. И. Грибов, М. В. Заживихина, А. Н. Слатецкая, М. В. Куркина, П. В. Баранова, Л. П. Назаренко, С. А. Репина, Л. Р. Селимзянова, Н. Д. Вашакмадзе, Т. В. Бушуева*
- Практические аспекты терапии при глутаровой ацидурии типа 1 12**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А. С. Арестова, Е. А. Мельник, А. Б. Зайцев, А. А. Зимин, А. Якубу, Е. С. Щербакова, Д. Г. Юсупова, Д. А. Гришина, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов*
- Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России 26**
- С. Н. Бардаков, Д. И. Скулябин, А. Н. Мошникова, С. В. Лапин, А. А. Соколов, Е. А. Кондратьева, Т. В. Булгакова, А. С. Мануилов, М. В. Захаров, А. Н. Бельских, В. А. Царгуш, Р. В. Деев*
- Терапевтический аферез в комплексной патогенетической терапии анти-NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на позднем этапе заболевания 34**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- А. Ф. Муртазина, Т. В. Маркова, А. А. Орлова, О. П. Рыжкова, О. А. Шагина, Е. Л. Дадали*
- POLR3A-ассоциированная гипомиелинизированная лейкодистрофия: описание клинического случая и обзор литературы 48**
- А. К. Шакарян, И. В. Митрофанова, С. В. Шахгильдян*
- Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения 55**

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- E. Yu. Zakharova, S. V. Mikhailova, V. V. Zarubina, N. A. Krasnoshchekova,
N. L. Pechatnikova, V. P. Vorontsova, D. I. Gribov, M. V. Zazivihina,
A. N. Slatetskaya, M. V. Kurkina, P. V. Baranova, L. P. Nazarenko, S. A. Repina,
L. R. Selimsyanova, N. D. Vashakmadse, T. V. Bushueva*
Practical aspects of therapy for glutaric aciduria type 1 12

ORIGINAL REPORTS

- A. S. Arestova, E. A. Melnik, A. B. Zaytsev, A. A. Zimin, A. Yakubu, E. S. Sherbakova,
D. G. Yusupova, D. A. Grishina, N. A. Suponeva, M. A. Piradov*
**Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment
of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating
polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia 26**
- S. N. Bardakov, D. I. Skulyabin, A. N. Moshnikova, S. V. Lapin, A. A. Sokolov,
E. A. Kondratyeva, T. V. Bulgakova, A. S. Manuilov, M. V. Zakharov,
A. N. Belskikh, V. A. Tsargush, R. V. Deev*
**Therapeutic apheresis in the complex pathogenetic therapy of anti-NMDA
encephalitis associated with ovarian teratoma at a late stage of the disease 34**

CLINICAL CASE

- A. F. Murtazina, T. V. Markova, A. A. Orlova, O. P. Ryzhkova,
O. A. Shchagina, E. L. Dadali*
**POLR3A-related hypomyelinating leukodystrophy: case report
and literature review 48**
- A. K. Shakaryan, I. V. Mitrofanova, S. V. Shakhgildyan*
Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach 55

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25



Практические аспекты терапии при глутаровой ацидурии типа 1

Е.Ю. Захарова¹, С.В. Михайлова², В.В. Зарубина³, Н.А. Краснощекова³, Н.Л. Печатникова³,
В.П. Воронцова², Д.И. Грибов², М.В. Заживихина², А.Н. Слатецкая², М.В. Куркина¹, П.В. Баранова¹,
Л.П. Назаренко⁴, С.А. Репина¹, Л.Р. Селимзянова^{5,6}, Н.Д. Вашакмадзе^{5,6}, Т.В. Бушуева⁷

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

²Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

³ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁴ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634050 Томск, набережная реки Ушайки, 10;

⁵Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки России; Россия, 119333 Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1;

⁶Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2;

⁷ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Екатерина Юрьевна Захарова doctor.zakharova@gmail.com

Лечение многих болезней, входящих в программы расширенного неонатального скрининга, включает в себя диетотерапию. Глутаровая ацидурия 1-го типа (ГА1) – наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем глутарил-КоА-дегидрогеназу, фермент, задействованный в метаболизме аминокислот. Снижение активности данного фермента приводит к накоплению в организме нейротоксичных метаболитов. При ГА1 рекомендовано назначение специализированных продуктов лечебного питания, левокарнитина и применение симптоматической терапии. В 2021 г. были опубликованы российские клинические рекомендации по лечению этого редкого заболевания. Врачу, который в своей практике сталкивается с таким редким заболеванием как ГА1, необходимо знать принципы лечения и практические алгоритмы расчета при назначении диетотерапии. В данной статье подробно на клинических примерах рассмотрены вопросы, касающиеся ведения в период метаболической декомпенсации и правильного подбора диетотерапии у пациентов разного возраста, страдающих ГА1.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, глутаровая ацидурия типа 1, диетотерапия, специализированные продукты лечебного питания

Для цитирования: Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Зарубина В.В. и др. Практические аспекты терапии при глутаровой ацидурии типа 1. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):12–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25.

Practical aspects of therapy for glutaric aciduria type 1

E. Yu. Zakharova¹, S. V. Mikhailova², V. V. Zarubina³, N. A. Krasnoshchekova³, N. L. Pechatnikova³, V. P. Vorontsova²,
D. I. Gribov², M. V. Zazivihina², A. N. Slatetskaya², M. V. Kurkina¹, P. V. Baranova¹, L. P. Nazarenko⁴, S. A. Repina¹,
L. R. Selimsyanova^{5,6}, N. D. Vashakmadze^{5,6}, T. V. Bushueva⁷

¹Medical Genetic Research Center named after N. P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital of the Federal Autonomous Educational Institute of Higher Education, Russian National Medical Research University named after N. I. Pyrogov, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky Prospect, Moscow 119571, Russia;

³Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 1/9 4-yi Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

⁴Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia;

⁵Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; Build. 1, 10 Fotievoj St., Moscow 119333, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁷National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Ekaterina Yuryevna Zakharova doctor.zakharova@gmial.com

Treatment of many of the diseases in the panel of expanded newborn screening includes dietary therapy. Glutaric aciduria type 1 (GA1) is a hereditary disorder caused by mutations in the gene *GCDH*, encoding glutaryl-CoA dehydrogenase, an enzyme in the amino acid metabolic pathways. The decreased activity of the enzyme leads to accumulation of neurotoxic metabolites. The recommended treatment approaches for GA1 are the prescription of specialized nutrition products, levocarnitine, and symptomatic management. In 2021, clinical guidelines for the treatment of this rare disease were published in Russian Federation. To provide for the timely treatment, it is essential for a practitioner involved in the care patients with such a rare disorder as GA1 to have the knowledge of the principles of management, as well as practical algorithms for diet calculation.

The article gives a detailed case-based description of management during metabolic decompensation and the choice of dietary therapy for GA1 patients of different age groups.

Key words: inherited metabolic diseases, glutaric aciduria type 1, diet therapy, specialized nutrition products

For citation: Zakharova E.Yu., Mikhailova S.V., Zarubina V.V. et al. Practical aspects of therapy for glutaric aciduria type 1. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):12–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-12-25.

Введение

С 2023 г. в Российской Федерации планируется расширение массового скрининга на наследственные болезни, что позволит выявлять 36 болезней, для которых возможно применение эффективных методов терапии [1]. В некоторых регионах Российской Федерации уже стартовал расширенный массовый скрининг на наследственные болезни обмена веществ или проводится селективный скрининг с применением технологии tandemной масс-спектрометрии. Для большинства заболеваний, включенных в программы расширенного скрининга, «золотым стандартом» лечения является диетотерапия. В нашей стране основная нагрузка по расчетам диетического питания ложится на практикующих врачей-генетиков, педиатров и диетологов, работающих в многопрофильных стационарах.

Одним из заболеваний, включенных в программы расширенного неонатального скрининга, является glutаровая ацидурия типа 1 (ГА1). В последние годы достигнутые разработки терапии этого заболевания позволяют предупреждать развитие неврологических осложнений более чем у 90 % бессимптомных пациентов, диагностированных при скрининге новорожденных. В данной статье мы приводим принципы терапии ГА1 и примеры расчета диеты для разных возрастных групп.

Клинические проявления и патогенез glutаровой ацидурии типа 1

Glutarовая ацидурия типа 1 — наследственное заболевание, которое относится к группе органических ацидурий и характеризуется повреждением подкорковых структур и прогрессирующими двигательными расстройствами. ГА1 наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связана с мутациями в гене *GCDH*,

который кодирует фермент glutарил-КоА-дегидрогеназу (*GCDH*). Фермент *GCDH* участвует в пути метаболизма аминокислот L-лизина, L-гидроксилизина и L-триптофана. Биохимическим маркером заболевания является повышение концентрации glutаровой кислоты и ее метаболитов — 3-гидроксигlutаровой кислоты, glutарил-КоА и glutарилкарнитина — в жидкостях (моча, плазма и спинномозговая жидкость) и тканях. У пациентов уровень данных метаболитов в моче может быть низким, близким к нормальному или высоким (низкие или высокие экскреторы), но независимо от этого сохраняется высокий риск повреждения подкорковых структур и развития метаболических кризов, хотя описано и практически бессимптомное течение болезни [2]. Концентрация аминокислот L-лизина и L-триптофана в биологических жидкостях не повышается, поэтому они не являются диагностическими маркерами этой патологии.

Частота ГА1 в мире в среднем составляет 1:100 000, хотя в некоторых изолятах (община амишей в Пенсильвании [3] и канадские индейцы [4]) наблюдается гораздо более высокая частота заболевания.

Лабораторная диагностика ГА1 включает определение glutарилацилкарнитина (C5-DC) в высушенных пятнах крови с помощью метода MS/MS, определение органических кислот мочи с применением газовой хроматографии с масс-спектрометрией и затем проведение ДНК-диагностики.

Glutarовая и 3-ОН-glutarовая кислоты накапливаются в очень высоких концентрациях в жидкостях и тканях во время катаболических эпизодов и только в этих случаях проникают через гематоэнцефалический барьер [5].

Выделяют несколько вариантов течения ГА1: с острым энцефалитоподобным и с подострым течением [6].

При острой форме энцефалитоподобные кризы возникают в возрасте от 1 мес до 6 лет, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных энцефалитоподобных кризов происходит медленное, но не полное восстановление нарушенных неврологических функций. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто формируются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром [7].

В 25 % случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На 1-м году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, и присоединяются различные виды гиперкинезов в сочетании со спастичностью. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций [8].

При исследованиях на мышах с дефицитом GCDH было показано, что снижение потребления лизина и применение добавок L-аргинина, а также увеличение потребления глюкозы снижает концентрацию глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в головном мозге; добавки карнитина увеличивают образование нетоксичного глутарилкарнитина, который легче выводится почками [9, 10].

В связи с расширением массового скрининга новорожденных в мире все большее число пациентов выявляют на доклинической стадии. Раннее выявление ГА1 и пресимптоматическое начало лечения могут значительно улучшить исход, предотвращая развитие неврологических осложнений и метаболических кризов [11–13]. Однако даже при хорошей приверженности терапии сохраняются изменения на магнитно-резонансной томограмме головного мозга, а у некоторых пациентов наблюдаются нарушения мелкой моторики и различные нарушения речи [14].

Принципы терапии глутаровой ацидурии типа 1

Опубликованы несколько международных протоколов по ведению пациентов с ГА1, в том числе и российские клинические рекомендации [15–18].

Во всех протоколах по ведению пациентов с ГА1 рекомендуется соблюдать диету с низким содержанием лизина, с использованием специализированных продуктов лечебного питания без лизина и с пониженным содержанием триптофана и назначением левокарнитина [19]. Однако существуют и определенные отличия, поскольку данных о естественном течении этой редкой болезни недостаточно и опыт отдельных лечебных учреждений и экспертов ограничен. Основная полемика касается вопросов, в каком возрасте и до какой степени может быть расширена диета при ГА1, и следует ли назначать в качестве пищевой добавки аргинин [19].

Диетотерапия при ГА1 направлена на снижение поступления с продуктами питания лизина и триптофана, которые являются основными предшественниками нейротоксических метаболитов, и обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма [16].

При ГА1 применяют 2 варианта лечебного питания. Первый — низкобелковая диета с использованием специализированных продуктов лечебного питания (СПЛП) без лизина и триптофана. Данный вариант диеты показан в первую очередь детям (с рождения до 18 лет). В СПЛП содержание всех аминокислот, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов адаптировано к возрастным потребностям, что способствует адекватному росту, развитию и поддержанию необходимых функций организма. В Российской Федерации зарегистрированы несколько видов СПЛП (табл. 1).

Таблица 1. Специализированные продукты на основе аминокислот без лизина и триптофана [18]*

Table 1. Specialized products based on amino acids without lysine and tryptophan [18]*

Наименование продукта Product name	Белок (экв.), г Protein (equivalent), g	Жир, г Fat, g	Углеводы, г Carbohydrates, g	Энергетическая ценность, ккал Food value, kcal	Возраст пациента Age of patient
Нутриген 14-трп, -lys Nutrigen 14-трп, -lys	14	23	50,4	472	От 0 до 1 года From 0 to 1 year
Нутриген 40-трп, -lys Nutrigen 4-трп, -lys	40	13	32,2	406	Старше 1 года Older than 1 year
Нутриген 70-трп, -lys Nutrigen 70-трп, -lys	70	0	5,8	303	Старше 1 года Older than 1 year
ГА1 Анамикс инфант GA1 Anamix infant	13,1	23	49,8	466	От 0 до 1 года From 0 to 1 year
XLYS, TRY Глутаридон XLYS, TRY Glutaridon	79	—	4,0	332	Старше 1 года Older than 1 year

*Данные приведены на 100 г сухой смеси.

*Data are given per 100 grams of dry mix.

У взрослых пациентов иногда применяют второй вариант — лечебный рацион с низким содержанием общего белка. Применение этого варианта диеты повышает риск алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот и других нутриентов, что может привести к таким клиническим симптомам, как повышенная возбудимость, нарушение сна, колебания температуры тела, пеллагра (в результате снижения образования никотиновой кислоты) [20].

Из-за ограничения данных по содержанию лизина в различных продуктах питания не всегда удастся обеспечить диету с низким содержанием лизина, за исключением раннего младенчества, когда известно содержание лизина и триптофана в детской смеси и грудном молоке. В связи с этим по мере перехода на твердую пищу часто применяют расчет диеты, основанный на безопасном уровне потребления белка. Однако стоит учитывать, что доля лизина в белке, содержащемся в пище, существенно различается в зависимости

от группы продуктов питания. Натуральный белок в первую очередь восполняют за счет продуктов с низким содержанием лизина. Лизин и триптофан содержатся в большом количестве в белках животного происхождения (рыбе, мясе, молочных продуктах и др.). В среднем содержание лизина в них составляет 6–9 %, а триптофана — 0,6–2,0 %. В растительных продуктах (овощи, фрукты, некоторые крупы) содержание указанных аминокислот минимально.

Согласно опыту специалистов из разных стран, большинство диетологов (76 %) ведут расчет по белку, 20 % — по лизину. Многие врачи отмечают, что подход зависит от пациента и что они могут начать с подсчета лизина, а затем по мере взросления ребенка перейти к расчетам по белку [21].

Практические подходы к расчету диеты при глутаровой ацидурии типа 1

Триптофан и лизин относятся к незаменимым аминокислотам, поэтому обе аминокислоты ограничиваются до уровня, который необходим организму для синтеза эндогенного белка, с целью обеспечения адекватного роста и развития в соответствии с возрастом.

При расчете диеты учитываются возраст, масса тела, потребность в белке, лизине, триптофане и калориях. СПЛП без лизина и триптофана представлены в табл. 1. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с ГА1 в зависимости от возраста приведена в табл. 2, рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей разного возраста — в табл. 3, среднее содержание лизина в белках различных продуктов — в табл. 4, коэффициент конверсии лизина — в табл. 5, безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых — в табл. 6. Обращаем внимание на то, что доля лизина в продуктах питания намного выше, чем доля триптофана. За счет снижения содержания лизина с поступающей пищей одновременно будет значительней снижено и поступление триптофана.

Рекомендации по применению специализированных продуктов лечебного питания

Потребность в СПЛП зависит от возраста и массы тела пациента. У детей грудного возраста СПЛП применяются практически в каждое кормление. Дети с ГА1 могут продолжить грудное вскармливание после установления диагноза, однако доля грудного молока уменьшается и дополняется определенным количеством СПЛП. Количество лизина в грудном молоке составляет 86–89 мг на 100 мл. В начале кормления ребенок получает грудное молоко или адаптированную молочную смесь в необходимом количестве, а затем СПЛП (аминокислотную смесь без лизина и триптофана). Стоит учитывать, что адаптированные молочные смеси содержат больше лизина, чем материнское

Таблица 2. Ориентировочная потребность в лизине и триптофане у пациентов с глутаровой ацидурией типа 1 в зависимости от возраста [18]

Table 2. Approximate need for lysine and tryptophan in patients with glutaric aciduria type 1 depending on age [18]

Возраст пациента Age of patient	Суточная потребность в аминокислотах, мг/кг массы тела Daily requirement for amino acids, mg/kg of body weight	
	Лизин Lysine	Триптофан Tryptophan
0–3 мес 0–3 months	80–100	10–20
3–6 мес 3–6 months	70–90	10–15
6–9 мес 6–9 months	60–80	10–12
9–12 мес 9–12 months	50–70	10–12
1–4 года 1–4 years	55–65	8–12
4–7 лет 4–7 years	45–55	7–11
7–11 лет 7–11 years	35–45	4–10
11–15 лет (девушки) 11–15 years (females)	30–40	4–6
15–18 лет (девушки) 15–18 years (females)	20–30	3–5
11–15 лет (юноши) 11–15 years (males)	30–40	4–6
15–18 лет (юноши) 15–18 years (males)	35–45	6–8

Таблица 3. Рекомендуемые нормы потребления белка для здоровых детей различного возраста [18]
Table 3. Recommended protein intake rates for healthy children of various ages [18]

Возраст пациента Age of patient	RDA США, г/кг/сут USA, g/kg/day	Всемирная организация здравоохранения, г/кг/сут World Health Organization, g/kg/day	Евросоюз, г/кг/сут European Union, g/kg/day	Россия Russia
0–6 мес 0–6 months	2,2	1,38	—	2,2 г/кг/сут 2.2 g/kg/day
6–12 мес 6–12 months	1,6	1,21	1,6	2,6–2,9 г/кг/сут 2.6–2.9 g/kg/day
1–2 года 1–2 years	—	—	—	36 г/сут 36 g/day
2–3 года 2–3 years	—	—	—	42 г/сут 42 g/day
1–3 года 1–3 years	1,2	0,97	1,1	—
4–6 лет 4–6 years	1,1	0,84	1,0	54 г/сут 54 g/day
7–10 лет 7–10 years	1,0	0,8	1,0	63 г/сут 63 g/day
Мальчики 11–14 лет Male 11–14 years	1,0	0,79	1,0	75 г/сут 75 g/day
Мальчики 14–18 лет Male 11–14 years	0,9	0,69	0,9	87 г/сут 87 g/day
Девочки 11–14 лет Female 11–14 years	1,0	0,76	0,95	69 г/сут 69 g/day
Девочки 14–18 лет Female 14–18 years	0,8	0,64	0,85	76 г/сут 76 g/day

Таблица 4. Среднее содержание лизина в белках различных продуктов [18]
Table 4. Average lysine content in proteins of various products [18]

Продукт Product	Содержание лизина, % от общего белка Lysine content, % of total protein	Лизин, мг/г белка Lysine, mg/g of protein
Рыба Fish	9	90
Мясо и мясные продукты Meat and meat products	8	80
Грудное молоко Breast milk	8	80
Коровье молоко и молочные продукты Cow's milk and dairy products	7	70
Яйца Eggs	6	60
Картофель Potatoes	6	60
Соя и соевые продукты Soy and soy products	6	60
Орехи Nuts	2,0–8,5	20–85
Фрукты Fruits	2,0–6,5	40–65
Овощи Vegetables	4,0–6,5	20–65
Хлеб и зерновые продукты Bread and grain products	2–4	20–40

Таблица 5. Коэффициент конверсии лизина [20]

Table 5. Lysine conversion rate [20]

Группа продуктов Group of products	Коэффициент Coefficient	Замена лизина белком: в среднем 1 г белка = 50 мг лизина Replacement of lysine by protein: 1 g of protein = 50 mg of lysine on average
Фрукты Fruits	40	
Овощи Vegetables	50	
Картофель и продукты из картофеля Potatoes and potato products	60	
Коровье молоко и молочные продукты Cow's milk and dairy products	70	
Хлеб Bread	30	
Зерновые продукты Grain products	30	
Пример: если картофельный продукт содержит 1,8 г белка на 100 г продукта, количество лизина составляет $1,8 \times 60 = 108$ мг/100 г. Example: if the potato product contains 1.8 g of protein per 100 g of product, the amount of lysine will be: $1.8 \times 60 = 108$ mg/100 g.		

Таблица 6. Безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых (выборочно из рекомендаций FAO/WHO/UNU для здоровой популяции) [18]

Table 6. Safe levels of protein intake and energy needs in children and adults selected from FAO/WHO/UNU recommendations for a healthy population [18]

Потребление белка Protein intake		Энергетическая потребность Energy demand				
Возраст Age	Потребление, г/кг массы тела в день Intake, g/kg body weight per day	Возраст, лет Age, years	Женщины, кДж/кг массы тела в день Females, kJ/kg of body weight per day	Мужчины, кДж/кг массы тела в день Males, kJ/kg of body weight per day	Женщины, ккал/кг массы тела в день Females, kcal/kg of body weight per day	Мужчины, ккал/кг массы тела в день Males, kcal/kg of body weight per day
1 мес 1 month	1,77	0,5	340	335	81,3	80,0
2 мес 2 months	1,50	2,5	334	348	79,8	83,2
3 мес 3 months	1,36	5,0	305	315	72,9	75,3
6 мес 6 months	1,31	10,0	248	275	59,3	65,7
12 мес 12 months	1,14	15,0	193	230	46,1	55,0
1,5 года 1.5 year	1,03	Взрослые, умеренный уровень активности, масса тела 70 кг Adults, moderate activity level, body weight 70 kg				
2 года 2 years	0,97	—	—	—	—	—
3 года 3 years	0,90	18–29	159	183	38,0	43,7
4–7 лет 4–7 years	0,87	30–59	148	175	35,4	41,8
7–10 лет 7–10 years	0,92	—	—	—	—	—

Окончание таблицы 6

End of table 6

Потребление белка Protein intake			Энергетическая потребность Energy demand				
Возраст, лет Age, years	Женщины Females	Мужчины Males	Взрослые, умеренный уровень активности, масса тела 50 кг Adults, moderate activity level, body weight 50 kg				
11	0,90	0,91	18–29	180	212	43,0	50,7
12	0,89	0,90	30–59	183	212	43,7	—
13	0,88	0,90	—	—	—	—	—
14	0,87	0,89	Общая дополнительная энергетическая потребность при беременности Total additional energy requirement during pregnancy				
15	0,85	0,88	Триместр Trimester	кДж/день kJ/day		ккал/день kcal/day	
16	0,84	0,87	I	375		90	
17	0,83	0,86	II	1200		287	
18	0,82	0,85	III	1950		466	
>18	0,830	0,83	—	—	—	—	—

молоко, поэтому доля СПЛП у грудных детей, получающих адаптированную молочную смесь, будет выше.

Поскольку необходимо оценивать поступление лизина и, следовательно, количество материнского молока, рекомендован регулярный контроль массы тела и роста младенца, а также концентрации аминокислот в крови.

У детей старшего возраста и взрослых суточная доза СПЛП должна быть распределена по крайней мере на 3 отдельных приема и приниматься вместе с натуральным белком. В таком случае поступающие аминокислоты пойдут на выполнение синтетических функций. В противном случае, при приеме всей суточной дозы СПЛП за один прием или на пустой желудок, аминокислоты всасываются в кровь слишком быстро и расходуются на энергетический обмен.

При разведении СПЛП у детей 1-го года жизни следует придерживаться рекомендуемой производителем концентрации. У детей старше года и взрослых порошкообразная смесь аминокислот может быть приготовлена в виде напитка, крема или желеобразной массы. Необходимо также соблюдать предписанное количество жидкости, иначе возможны тошнота, боли в животе или диарея. Порошок лечебной смеси можно разводить в меньшем количестве жидкости при условии, что недостающая жидкость будет выпита следом.

Введение прикорма

Введение прикорма в виде каш, овощных и фруктовых пюре должно осуществляться в соответствии с планом питания как для здорового ребенка. Выбор продуктов питания при этом адаптируется к особым диетическим требованиям для ГА1:

- 1-й этап: в возрасте 5–6 мес — овощные, фруктовые пюре, безмолочные каши с низким содержанием белка;
- 2-й этап: в возрасте 6–7 мес — фруктовые пюре;
- 3-й этап: в возрасте 10–12 мес — использование низкобелковых натуральных продуктов более твердой или густой консистенции.

Как только началось введение прикорма, необходимо рассчитывать содержание в нем лизина. Количество кормлений грудным молоком или молочной смесью, соответственно, уменьшается.

Примеры расчета диеты

Далее приводим пошаговые алгоритмы расчета диеты с применением СПЛП для детей разного возраста, основанные на клинических рекомендациях [18], на примере смесей «GA1 Анамикс инфант» и «XLYS, TRY Плутаридон».

Для расчета диеты понадобятся данные, представленные в табл. 1–7.

Ситуация 1. Ребенок 1 мес, масса тела 3600 г. Грудное вскармливание.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- всего белка: 2,2–2,5 г/кг массы тела;
- натуральный белок — 1,5 г/кг массы тела;
- эквивалент белка — 1,0 г/кг массы тела;
- всего белка: 2,5 г/кг массы тела;
- лизин — 90–100 мг/кг массы тела;
- триптофан — 17–20 мг/кг массы тела;
- энергетическая ценность — 110–120 ккал/кг массы тела.

Расчет на фактическую массу:

- натуральный белок: 1,5 г/кг массы тела × 3,6 кг = 5,4 г/сут;
- всего белка: 2,5 г/кг массы тела;

Таблица 7. Потребность в основных нутриентах у пациентов с глутаровой ацидурией типа 1 [15]

Table 7. The need for essential nutrients in patients with glutaric aciduria type 1 [15]

Нутриент Nutrient	Возраст пациента Age of patient				
	0–6 мес 0–6 months	7–12 мес 7–12 months	1–3 года 1–3 years	4–6 лет 4–6 years	Старше 6 лет Older than 6 years
Диетотерапия Diet					
Лизин белка натуральных продуктов, мг/кг/сут Protein lysine of natural products, mg/kg/day	100	90	60–80	50–60	Избегать чрезмерного поступления белка. Употреблять продукты с низким содержанием лизина (Dewey et al., 1996) Avoid excessive protein intake. Eat foods low in lysine (Dewey et al., 1996)
Триптофан белка натуральных продуктов, мг/кг/сут Protein tryptophan of natural products, mg/kg/day	20	17	13–17	13	13
Белок натуральный, г/кг/сут Natural protein, g/kg/day	1,3–1,4	1,3–1,5	1,3–1,4	1,1–1,3	1,1–1,3
Белок за счет СП*, г/кг/сут Protein from SP*, g/kg/day	0,8–1,3	0,8–1,0	0,8	0,8	0,8
Белок (общий), г/кг/сут Total protein, g/kg/day	2,1–2,7	2,1–2,5	2,1–2,2	1,9–2,1	1,9–2,1
Энергетическая ценность, ккал/кг/сут Energy value, kcal/kg/day	80–115	80–95	80–95	78–90	78–90
Микронутриенты, % Micronutrients, %	≥100	≥100	≥100	≥100	>100
Основная метаболическая терапия Basic metabolic therapy					
Карнитин, мг/кг/сут Carnitine, mg/kg/day	100	100	100	50–100	30–50

*Специализированный продукт на основе аминокислот без лизина и триптофана.

*A specialized product based on amino acids without lysine and tryptophan.

- эквивалент белка (СПЛП): $1,0 \text{ г/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 3,6 \text{ г/сут}$;
- лизин: $90–100 \text{ мг/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 324–360 \text{ мг/сут}$;
- калорийность: $120 \text{ ккал/кг} \times 3,6 \text{ кг} = 432 \text{ ккал/сут}$;
- объем жидкостей: $150–180 \text{ мл/кг}$ массы тела; всего белка: 9 г/сут .

Расчет продуктов питания:

1. Если грудное молоко содержит 86 мг лизина в 100 мл , ежедневное потребление грудного молока составит: $324 \times 100/86 = 377 \text{ мл}$.
2. Суточное потребление белка составляет 9 г/сут , а количество белка в 377 мл грудного молока составит $1,3 \times 377/100 = 4,9 \text{ г}$, соответственно, необходимое количество белка из специализированной смеси составит: $9–4,9 = 4,1 \text{ г}$.
3. Если специализированная смесь содержит 2 г белка на 100 мл , ежедневное потребление должно составить: $4,1 \times 100/2 = 205 \text{ мл}$.

Ситуация 2. Ребенок 6 мес, масса тела 7500 г . Искусственное вскармливание.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- всего белка: $2,2–2,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- натуральный белок — $1,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- всего белка: $2,5 \text{ г/кг}$ массы тела;
- эквивалент белка — $1,0 \text{ г/кг}$ массы тела;
- лизин — $90–100 \text{ мг/кг}$ массы тела;
- триптофан — $17–20 \text{ мг/кг}$ массы тела;
- калорийность — 100 ккал/кг массы тела.

Расчет на фактическую массу:

- натуральный белок: $1,5 \text{ г/кг}$ массы тела $\times 7,5 \text{ кг} = 11,25 \text{ г/сут}$;
- эквивалент белка: $1,0 \text{ г/кг}$ массы тела $\times 7,5 \text{ кг} = 7,5 \text{ г/сут}$;
- лизин: $90–100 \text{ мг/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 675–750 \text{ мг/сут}$;
- калорийность: $90–100 \text{ ккал/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 750 \text{ ккал/сут}$;
- объем жидкостей: $150–180 \text{ мл/кг}$ массы тела;
- всего белка: $2,5 \text{ г/кг} \times 7,5 \text{ кг} = 18,75 \text{ г/сут}$.

Расчет продуктов питания:

1. Если адаптированная молочная смесь (2-я формула) содержит 115 мг лизина в 100 мл , ежедневное

Таблица 8. План питания ребенка 3 лет с глутаровой ацидурией типа 1

Table 8. Nutrition plan for a 3-year-old child with glutaric aciduria type 1

Продукт Product	Объем Volume	Белок, г Protein, g	Лизин, мг Lysine, mg	Калорийность, ккал Caloric content, kcal
Адаптированная молочная смесь Adapted milk formula	100 мл 100 ml	1,3	160	67
	120 мл 120 ml	1,56	192	80
«XLYS, TRY Глутаридон» “XLYS, TRY Glutaridon”	14,5 г сухой смеси 14.5 g of dry mix	11,2	0	47
Фрукты Fruits	200 г 200 g	0,8	32	54
Овощи Vegetables	250 г 250 g	2	100	80
Банан Banana	100 г 100 g	1	56	95
Картофель Potato	100 г 100 g	2	120	70
Каша гречневая Buckwheat porridge	100 г 100 g	13	390	343
	20 г 20 g	2,6	78	69
Каша мультизлаковая Multi-slag porridge	100 г 100 g	9	270	208
	20 г 20 g	1,8	54	42
Сливочное масло Butter	100 г 100 g	0,5	40	745
	10 г 10 g	0,05	4	76
Сливки 20–30 % Cream 20–30 %	40 г 40 g	1,0	80	80
НЕМолоко рисовое Rice NEmoloko	400 мл 400 ml	0,8	24	240
Хлеб (булочка из пшеничной муки) Bread (wheat flour bun)	50 г 50 g	3,6	89,5	136
Нутриген безбелковый напиток Nutrigen protein-free	50 г сухого порошка 50 g of dry powder	0	0	238
Всего <i>Total</i>	—	17,2 + 11,2	803,5	1307

потребление адаптированной молочной смеси составит: $690 \text{ мг} \times 100 \text{ мл} / 115 \text{ мг} = 600 \text{ мл}$ (18 мерных ложек смеси на 540 мл воды).

- Суточное потребление белка составляет 18,75 г/сут, а объем белка в 600 мл адаптированной молочной смеси составит $1,4 \times 600 / 100 = 8,4 \text{ г}$, соответственно, необходимое количество белка из специализированной смеси составит: $18,75 - 8,4 = 10,35 \text{ г}$.
- Если специализированная смесь содержит 2 г белка на 100 мл, ежедневное потребление должно составить: $10,35 \times 100 / 2 = 517 \text{ мл}$.

- Кормления каждые 3,5–4,0 ч: по 185 мл $\times$ 6 раз в сутки.

- Введение прикорма: на 100 г овощного пюре содержится до 0,5 г белка и 25 мг лизина соответственно.

Максимальное допустимое суточное количество лизина — 750 мг, за счет адаптированной молочной смеси — 690 мг лизина, за счет 100 г овощного пюре — 25 мг лизина. При увеличении объема прикорма с содержанием более 60 мг лизина необходимо снижать объем адаптированной молочной смеси соответственно.

Таблица 9. Основные принципы терапии в условиях стационара [18]

Table 9. Basic principles of therapy in a hospital setting [18]

А. Восстановление энергетической потребности A. Restoration of energy demand				
Калории Calories	Повышение энергетической потребности до 120 % от возрастной нормы Increase of energy demand up to 120 % of the age norm			
120 % (расчет диеты на ккал/кг/сут)* 120 % (calculation of diet per kcal/kg/day)*	0–6 мес 0–6 months	7–12 мес 7–12 months	1–3 года 1–3 years	4–6 лет 4–6 years
	98–128	96–109	98–109	96–98
Б. Внутривенная инфузионная терапия B. Intravenous infusion therapy				
Декстроза Dextrose	8–15 г/кг/сут 8–15 g/kg/day			
Жиры 20 % (по показаниям), при отсутствии метаболического ацидоза Fats 20 % (according to indications), in the absence of metabolic acidosis	Начальная доза 1–2 г/кг/сут; если возможно, повышение дозы до 2–3 г/кг/сут The initial dose is 1–2 g/kg/day; if possible, increasing the dose to 2–3 g/kg/day			
Коррекция электролитных нарушений Correction of electrolyte disorders	Солевые растворы и растворы электролитов Salt solutions and electrolyte solutions			
Инсулинотерапия Insulin therapy	При гипергликемии выше 10 ммоль/л и/или глюкозурии возможно введение инсулина и его аналогов (контролировать уровень K ⁺ в крови) With hyperglycemia above 10 mmol/l and/or glucosuria, insulin administration is possible and its analogues (monitor the level of K ⁺ in the blood)			
Левокарнитин Levocarnitine	150–200 мг/кг/сут 150–200 mg/kg/day			
С. Потребность в белке C. Protein requirements				
Натуральный белок Natural protein	Полное исключение белка максимально на 24 ч с постепенным возвратом до минимально безопасного уровня в течение 48–72 ч. Если ребенок находится на низкобелковой диете без приема аминокислотных смесей, осуществляя постепенное введение белка в течение 24–48 ч Complete elimination of protein for a maximum of 24 hours, with a gradual return to the minimum safe level within 48–72 hours. If the child is on a low-protein diet without amino acid mixtures, a gradual introduction of protein is carried out within 24–48 hours			
Аминокислотные смеси (без лизина) Amino acid mixtures (without lysine)	Аминокислотные смеси назначают <i>per os</i> или через назогастральный зонд в дозе 0,8–1,3 г/кг/сут Amino acid mixtures are prescribed <i>per os</i> or through a nasogastric probe at a dose of 0.8–1.3 g/kg/day			
Д. Фармакотерапия D. Pharmacotherapy				
Жаропонижающая терапия Antipyretic therapy	При повышении температуры выше 38,5 °С – ибупрофен и парацетамол в возрастной дозе When the temperature rises above 38.5 °C – ibuprofen and paracetamol should be taken in an age-related dose			
Антибактериальная терапия Antibacterial therapy	Назначают в зависимости от предполагаемого патогенного агента в возрастных дозах It is prescribed depending on the suspected pathogenic agent in age-related doses			
Противорвотные средства Antiemetics	Метоклопрамид или ондансетрон в возрастной дозе Metoclopramide or ondansetron in age-appropriate dosage			
Дегидратационная терапия Dehydration therapy	Если диурез <3–4 мл/кг/сут, назначают фуросемид в возрастной дозе (не более чем 3–4 инъекции в день) (следить за электролитными нарушениями в крови) If the diuresis is less than 3–4 ml/kg/day, furosemide is prescribed in an age-related dosage (no more than 3–4 injections per day) (monitor for electrolyte disturbances in the blood)			

Д. Фармакотерапия D. Pharmacotherapy	
Натрия гидрокарбонат Sodium bicarbonate	В случае декомпенсированного метаболического ацидоза возможно назначение натрия гидрокарбоната внутривенно (под контролем pH и Na ⁺ в крови) или перорально In the case of metabolic acidosis, it is possible to administer sodium bicarbonate intravenously (under the control of pH and Na ⁺ in the blood) or orally
Антиэпилептическая терапия Antiepileptic therapy	При судорогах возможно назначение стандартной антиэпилептической терапии в зависимости от типа судорожных приступов с использованием таких препаратов, как фенобарбитал, левитирацетам, ламотриджин, топирамат, фенитоин, карбамазепин и клоназепам, в возрастных дозах. Назначение препаратов вальпроевой кислоты нежелательно It is possible to prescribe standard antiepileptic therapy, depending on the type of seizures, using drugs such as phenobarbital, levetiracetam, lamotrigine, topiramate, phenytoin, carbamazepine and clonazepam in age-related doses for seizures. The prescription of valproic acid preparations is undesirable
Е. Контроль жизненно-важных функций и лабораторных показателей E. Vital functions and laboratory parameters monitoring	
Жизненно важные функции Vital functions	Частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, контроль артериального давления, температуры, диуреза. При угнетении сознания — оценка уровня сознания по шкале Глазго Heart rate, respiratory rate, control of blood pressure, temperature, diuresis. In case of oppression of consciousness — assessment of the level of consciousness on the Glasgow scale
Кровь Blood	Уровень глюкозы, pH и газы крови, электролиты (K ⁺ , Na ⁺ , кальций ионизированный, Cl ⁻) Glucose level, pH and blood gases, electrolytes (K ⁺ , Na ⁺ , ionized calcium, Cl ⁻)

**Во время энцефалитоподобных кризов необходимо увеличивать поступление энергии до 120 % от нормальной энергетической потребности в сутки с целью предупреждения развития неврологических нарушений, во время острых состояний энергетическая потребность возрастает на 30–40 % от физиологической нормы.*

**During encephalitis-like crises, it is necessary to increase the energy intake to 120 % of the normal energy requirement per day, in order to prevent the development of neurological disorders, during acute conditions the energy requirement increases by 30–40 % of the physiological norm.*

Ситуация 3. Пациенты детского возраста. Ребенок 3 года, масса тела 13 кг.

Рекомендуемая норма ежедневного потребления:

- калорийность — 80–95 ккал/кг/сут;
- натуральный белок — 1,3–1,4 г/кг/сут;
- всего белка: $2,2 \text{ г/кг} \times 13 \text{ кг} = 28,6 \text{ г/сут}$;
- эквивалент белка — 0,8 г/кг/сут;
- лизин — 80–60 мг/кг/сут.

Расчет на фактическую массу:

- калорийность — 1040–1235 ккал;
- натуральный белок: $1,3–1,4 \text{ г/кг} \times 13 \text{ кг} = 16,9–18,2 \text{ г/сут}$;
- эквивалент белка: $0,8 \text{ г/кг} \times 13 \text{ кг} = 10,4 \text{ г/сут}$;
- лизин: $60–80 \text{ мг/кг} \times 19 \text{ кг} = 780–1040 \text{ мг/сут}$.

Расчет продуктов питания: при расчете низкобелковой диеты со сниженным содержанием лизина и триптофана необходимо помнить, что лизин и триптофан содержатся практически во всех продуктах, и учитывать это при составлении лечебного рациона. Возможно рассчитать примерный объем потребляемого лизина, если нет точных указаний о составе продукта, используя следующий коэффициент конверсии лизина: в 1 г натурального белка содержится примерно 50 мг лизина. В табл. 8 приведен примерный план питания ребенка 3 лет.

Назначение препаратов, содержащих левокарнитин

Важной составляющей терапии при ГА1 является добавление левокарнитина. Левокарнитин связывает

глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. У большинства нелеченных пациентов с ГА1 концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови низкая. Начальная доза левокарнитина составляет 100 мг/кг/сут, она может быть снижена до 30 мг/кг/сут у пациентов старше 6 лет при нормальном уровне свободного карнитина в крови [18].

Терапия в период метаболического криза и в период интеркуррентного заболевания

Неотложное лечение является наиболее важным аспектом терапии ГА1. Своевременное начало терапии во время интеркуррентного заболевания имеет большое значение для предотвращения поражения подкорковых структур и двигательных нарушений [12]. Основные принципы интенсивной терапии приведены в табл. 9.

Терапия неврологических осложнений

Накопление нейротоксичных метаболитов неизбежно приводит к повреждению базальных ганглиев у пациентов с ГА1 и к развитию стойкой мышечной дистонии и спастичности [6]. Препаратами 1-й очереди для коррекции мышечной дистонии являются баклофен и препараты из группы бензодиазепинов (диазепам, клоназепам), направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Препаратом 2-й очереди при выраженном дистоническом синдроме

считается циклодол (тригексифенидил), который назначается детям в возрасте старше 5 лет [15, 18]. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений. Альтернативным препаратом для лечения фокальных дистоний и спастичности является ботулотоксин А, однако при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

К сожалению, при тяжелых дистониях и выраженных гиперкинетических расстройствах фармакотерапия 1-й линии часто неэффективна. У одних пациентов наблюдается недостаточный эффект от предлагаемой терапии, у других возникают существенные побочные эффекты при назначении бензодиазепинов, баклофена и антихолинергических препаратов. В таких случаях интратекальное введение баклофена является перспективным альтернативным методом лечения тяжелых случаев вторичной дистонии, поскольку применяются титруемые и существенно сниженные дозы баклофена, в отличие от системной терапии [18]. В некоторых тяжелых случаях рассматривается вопрос о проведении глубокой стимуляции базальных ганглиев [18].

Мониторинг терапии

При назначении диетотерапии необходимы контроль уровня аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимических маркеров нутритивного статуса, динамическое наблюдение за физическим развитием и нутритивным статусом пациента, а также периодическая коррекция лечебного рациона с расчетом его химического состава.

Обязательными для оценки при каждом посещении врача являются рост пациента, масса тела, прирост размеров головы. Согласно клиническим рекомендациям, всем пациентам следует проводить биохимический анализ крови (содержание глюкозы, показатели кислотно-основного равновесия, общего белка, белковых фракций, альбумина, С-реактивного белка, общего билирубина, холестерина, триглицеридов, липо-

протеидов низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, кальция общего и ионизированного, натрия, калия, неорганического фосфора, железа, ферритина, магния) [15, 18]. Определение альбумина крови назначают пациентам при возникновении проблем с питанием. Определение уровней кальция, фосфора крови, печеночных трансаминаз проводится со следующей частотой: каждые 3 мес — пациентам до года, каждые 6 мес — пациентам от 1 года до 6 лет, каждые 12 мес — пациентам старше 6 лет [18]. Также необходим контроль уровня аминокислот и карнитина в крови с целью предотвращения их дефицита. Если лизин плазмы ниже нормы, предлагается увеличение количества натурального белка или может потребоваться изменение типа пищи, например количества молочных продуктов. Концентрации в моче таких метаболитов, как глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, и концентрация глутарилкарнитина в крови не коррелируют с клиническими симптомами и рисками развития метаболической декомпенсации, и постоянный контроль этих показателей не требуется.

Заключение

В течение последних 30 лет были разработаны и оптимизированы терапевтические подходы для ГА1. Диетотерапия в сочетании с постоянным приемом левокарнитина и особые экстренные протоколы лечения во время эпизодов интеркуррентного заболевания — «золотой стандарт» лечения ГА1. Это позволяет существенно снизить частоту развития энцефалитоподобных кризов и, следовательно, уровень инвалидизации и смертности у пациентов, особенно с рано установленным диагнозом. Для практикующего врача, который начинает терапию пациента с таким редким заболеванием как ГА1, необходимо знать принципы лечения и практические алгоритмы расчета диетотерапии, чтобы начать лечение как можно раньше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стенограмма совещания о совершенствовании медицинской помощи детям. Правительство России. Доступно по: <http://government.ru/news/42363/>. [Transcript of the meeting on improving medical care for children. Russian Government. Available at: <http://government.ru/news/42363/>. (In Russ.)].
2. Baric I., Wagner L., Feyh P. et al. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inher Metab Dis* 1999;22(8):867–81. DOI: 10.1023/a:1005683222187.
3. Morton D.H., Bennett M.J., Seargeant L.E. et al. Glutaric aciduria type I: a common cause of episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster County, Pennsylvania. *Am J Med Genet* 1991;41(1):89–95. DOI: 10.1002/ajmg.1320410122.
4. Haworth J.C., Booth F.A., Chudley A.E. et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 1991;118(1):52–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81843-8.
5. Sauer S.W., Okun J.G., Fricker G. et al. Intracerebral accumulation of glutaric and 3-hydroxyglutaric acids secondary to limited flux across the blood-brain barrier constitute a biochemical risk factor for neurodegeneration in glutaryl-

- CoA dehydrogenase deficiency. *J Neurochem* 2006;97:899–910. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03813.x.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Глутаровая ацидурия тип 1: клиника, диагностика и лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;(10):4–12. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Glutaric aciduria type 1: clinical presentations, diagnostics and treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Neuroscience and Behavioral Physiology* 2007;(10):4–12. (In Russ.)].
 7. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. 368 с. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. *Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches*. 2nd edn., rev. and add. Moscow: Litterra, 2017. 368 p. (In Russ.)].
 8. Boy N., Garbade S.F., Heringer J. et al. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- versus acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):117–27. DOI: 10.1002/jimd.12033.
 9. Sauer S., Opp S., Hoffman G.F. et al. Therapeutic modulation of cerebral l-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type 1. *Brain* 2011;134:157–70. DOI: 10.1093/brain/awq269.
 10. Guerreiro G., Faverzani J., Jacques C.E.D. et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type 1 patients and the protective effects of l-carnitine treatment. *J Cell Biochem* 2018;119(12):10021–32. DOI: 10.1002/jcb.27332.
 11. Boy N., Mengler K., Thimm E. et al. Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018;83:970–97. DOI: 10.1002/jcb.27332.
 12. Heringer J., Boy S.P.N., Ensenauer R. et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2010;68:743–52. DOI: 10.1002/ana.22095.
 13. Viau K., Ernst S.L., Vanzo R.J. et al. Glutaric acidemia type 1: Outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012;106:430–8. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.05.024.
 14. Beauchamp M.H., Boneh A., Anderson V. Cognitive, behavioral and adaptive profiles of children with glutaric aciduria type 1 detected through newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):207–13. DOI: 10.1007/s10545-009-1167-z.
 15. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V. et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:677–94. DOI: 10.1007/s10545-011-9289-5.
 16. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M. et al. Additional individual contributors, proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: Second revision. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:75–101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9.
 17. Kölker S., Christensen E., Leonard J.V., et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:5–22. DOI: 10.1007/s10545-006-0451-4.
 18. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Национальная ассоциация детских реабилитологов. Клинические рекомендации. Глутаровая ацидурия, тип 1. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/406_2. [Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia, National Association of Pediatric Rehabilitation Therapists. Clinical guidelines. Glutaric aciduria, type 1. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/406_2. (In Russ.)].
 19. Bernstein L., Coughlin C.R., Drumm M. et al. Inconsistencies in the nutrition management of glutaric aciduria type 1: An international survey. *Nutrients* 2020;12(10):3162. DOI: 10.3390/nu12103162.
 20. Clinical Paediatric Dietetics. Ed. by Vanessa Shaw. 5th edn. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020.
 21. Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Daly A. et al. Dietary practices in glutaric aciduria type 1 over 16 years. *J Hum Nutr Diet* 2012;25(6):514–9. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01269.x.

Вклад авторов

Е.Ю. Захарова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 С.В. Михайлова: формирование разделов, посвященных клиническим проявлениям заболевания, терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, терапии неврологических осложнений, итоговая вычитка рукописи;
 В.В. Зарубина: формирование разделов, посвященных диетотерапии, итоговая вычитка рукописи;
 Н.Л. Печатникова: формирование разделов, посвященных терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, диетотерапии, итоговая вычитка рукописи;
 В.П. Воронцова, Д.И. Грибов, М.В. Заживихина, А.Н. Слатецкая: формирование разделов, посвященных клиническим проявлениям заболевания, терапии в период метаболического криза и интеркуррентного заболевания, терапии неврологических осложнений;
 М.В. Куркина, П.В. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, формирование разделов, посвященных мониторингу терапии, подготовка написанной рукописи к публикации;
 Л.П. Назаренко: формирование разделов, посвященных мониторингу терапии, диетотерапии;
 Н.А. Красношечкова, С.А. Репина: формирование разделов, посвященных диетотерапии, обзор публикаций по теме статьи;
 Л.Р. Селимзянова, Н.Д. Вашакмадзе: написание текста рукописи, итоговая подготовка написанной рукописи к публикации;
 Т.В. Бушуева: составление плана, руководство процессом написания текста рукописи, итоговая подготовка рукописи к публикации.

Authors' contributions

E.Yu. Zakharova: development of research design, writing the article, review of publications on the topic of the article;
 S.V. Mikhailova: formation of sections devoted to the clinical description of the disease, therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, therapy of neurological complications, the final proofreading of the article;
 V.V. Zarubina: formation of sections devoted to diet therapy, final proofreading of the article;
 N.L. Pechatnikova: formation of sections devoted to therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, diet therapy, final proofreading of the article;
 V.P. Vorontsova, D.I. Gribov, M.V. Zazhivikhina, A.N. Slatetskaya: formation of sections devoted to the clinical manifestations of the disease, therapy during the metabolic crisis and intercurrent disease, therapy of neurological complications;
 M.V. Kurkina, P.V. Baranova: review of publications on the topic of the article, formation of sections devoted to monitoring therapy, preparation of the written article for publication;

L.P. Nazarenko: formation of sections devoted to monitoring therapy, diet therapy;

N.A. Krasnoshchekova, S.A. Repina: formation of sections devoted to diet therapy, review of publications on the topic of the article;

L.R. Selimzyanova, N.D. Vasakmadzhe: writing the article, the final preparation of the written article for publication;

T.V. Bushueva: managing the process of writing the article, formation of sections devoted to monitoring therapy, diet therapy, the final preparation of the written article for publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33



Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России

А.С. Арестова¹, Е.А. Мельник¹, А.Б. Зайцев², А.А. Зимин¹, А. Якубу³, Е.С. Щербакова¹, Д.Г. Юсупова¹,
Д.А. Гришина¹, Н.А. Супонева¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Университет Колумбия; 116-я улица, 10027 Нью-Йорк, США

Контакты: Алина Сафоновна Арестова rizvanova.alina@gmail.com

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) относится к курабельным дизиммунным полинейропатиям. В основе диагностики и определения тактики ведения пациентов с ХВДП лежит наличие объективного положительного ответа на патогенетическую терапию. С целью объективизации жалоб пациента и оценки динамики его состояния рекомендуется использование валидированных шкал и опросников. В работе представлены результаты 1-го этапа валидации шкалы Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT), предназначенной для оценки степени инвалидизации у пациентов с ХВДП.

Цель исследования – проведение лингвокультурной адаптации шкалы INCAT у пациентов с ХВДП с разработкой ее русскоязычной версии.

Материалы и методы. В исследование включено 15 пациентов с диагнозом ХВДП, соответствующим критериям EFNS/PNS. Лингвистическая ратификация оригинальной англоязычной версии шкалы INCAT проводилась согласно общепринятым рекомендациям.

Результаты. Получена русскоязычная версия шкалы INCAT.

Заключение. Проведен 1-й этап валидации шкалы «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных ХВДП.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, ХВДП, дизиммунная полинейропатия, валидация, лингвокультурная адаптация, перевод, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT, русскоязычная версия

Для цитирования: Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33.

Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia

A.S. Arestova¹, E.A. Melnik¹, A.B. Zaytsev², A.A. Zimin¹, A. Yakubu³, E.S. Sherbakova¹, D.G. Yusupova¹, D.A. Grishina¹,
N.A. Suponeva¹, M.A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Columbia University; 116th Street, New York 10027, USA

Contacts: Alina Safovna Arestova rizvanova.alina@gmail.com

Background. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a treatable dysimmune polyneuropathy. An objective response for pathogenic therapy is essential in diagnosis and management of CIDP. For proper assessment of patient's complaints and evaluation of disease progression, it is recommended to use validated scales and questionnaires. The paper presents the results of the first step of Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) validation in patients with CIDP.

Objective: the development of the Russian version of the INCAT scale and its linguocultural ratification.

Materials and methods. 15 patients with definite CIDP (according to EFNS/PNS criteria) were enrolled. Linguocultural ratification was conducted according to the standard protocol.

Results. The Russian version of the INCAT scale was developed.

Conclusion. We conducted the first stage of INCAT scale validation in patients with CIDP.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP, dysimmune polyneuropathy, validation, linguocultural ratification, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT, Russian version

For citation: Arestova A.S., Melnik E.A., Zaytsev A.B. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):26–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33.

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) объединяет группу хронических нейропатий дизиммунного генеза, характеризующихся прогрессирующим, ремиттирующим или ступенеобразным типом течения с развитием симптоматики на протяжении более 2 мес. В основе клинических проявлений ХВДП лежат проксимальная и дистальная мышечная слабость, нарушение глубокой и поверхностной чувствительности по полиневритическому типу, снижение или выпадение сухожильных рефлексов, наличие сенситивной атаксии [1–3]. Клиническая картина ХВДП отличается гетерогенностью и представлена типичной и атипичными формами. Согласно критериям Европейской федерации неврологических обществ/Общества по заболеваниям периферической нервной системы (EFNS/PNS, 2010) выделены следующие атипичные формы болезни: мультифокальная приобретенная демиелинизирующая сенсомоторная полинейропатия (синдром Льюиса–Самнера), дистальная приобретенная демиелинизирующая симметричная полинейропатия, фокальная, преимущественно сенсорная и моторная формы [1]. Диагностика ХВДП в подавляющем большинстве требует комплексного подхода и основывается не только на данных инструментально-лабораторных исследований, но и на ответе на лечение [2, 4].

У подавляющего большинства пациентов с ХВДП отмечается положительный ответ на патогенетическую терапию 1-й линии (препараты человеческого иммуноглобулина, глюкокортикостероиды, высокообъемный плазмаферез) [1, 5]. Тем не менее, несмотря на возможность проведения патогенетической терапии, у 50 % больных ХВДП развивается временная или перманентная инвалидизация [6].

В основе объективной оценки динамики состояния пациента с ХВДП — определения ответа на патогенетическую терапию, констатация ремиссии или обострения болезни — лежит анализ выраженности неврологического дефицита. Объективизация динамики неврологического дефицита на фоне проводимой терапии с учетом в том числе гетерогенности клинической картины ХВДП является актуальной задачей. В ряде работ зарубежных коллег предметом изучения являлась оценка ограничения активности у пациентов с ХВДП — трудностей в осуществлении активности, которые может испытывать индивид (согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья) [7–9]. Показано, что ограничение активности пациентов с ХВДП более полно отражает функциональные ограничения, с которыми ежедневно сталкиваются данные пациенты, и коррелирует с качеством их жизни [7]. По этим причинам в большинстве проспективных контролируемых исследований по проведению патогенетической терапии у пациентов с ХВДП в качестве основного инструмента для оценки ограничения активности как конечной точки используется шкала инвалидизации Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) [10, 11] (см. таблицу). Шкала разработана группой специалистов в области дизиммунных полинейропатий и преимущественно используется в англоязычном варианте [12]. По доступным нам данным, лингвокультурная адаптация и валидация данной шкалы в России ранее не проводились.

Цель работы — в рамках 1-го этапа валидации шкалы инвалидизации INCAT у пациентов с ХВДП провести лингвокультурную адаптацию шкалы с разработкой русскоязычной версии.

Оригинальная версия шкалы INCAT [12]

The original version of the INCAT scale [12]

The INCAT scale			
Arm disability	Points	Leg disability	Points
No upper limb problems	0	Walking not affected	0
Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handing small coins	1	Walking affected, but walks independently outdoors	1
Symptoms, in one arm or both arms, affecting but not preventing any of the above mentioned functions	2	Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors	2
Symptoms, in one arm or both arms, preventing one or two of the above mentioned functions	3	Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors	3
Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible	4	Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help	4
Inability to use either arm for any purposeful movement	5	Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help	5
Overall disability results from sum of arm and leg disability scores:			

Материалы и методы

Дизайн исследования был согласован с профессором Маастрихтского университета (Нидерланды) С. Faber, одним из разработчиков оригинальной шкалы. В ходе обсуждения этапов работы был представлен русскоязычный перевод шкалы INCAT, выполненный ранее для использования в международных клинических исследованиях, однако в открытых источниках перевод оказался недоступен для использования в рутинной практике; данных о лингвокультурной адаптации и валидации рассматриваемого варианта перевода в доступных источниках нами найдено не было (прил. 1). Для получения права на перевод и валидацию русскоязычной версии шкалы INCAT между ФГБНУ «Научный центр неврологии» и Маастрихтским университетом было подписано лицензионное соглашение, гарантирующее нам данное право.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

От всех испытуемых получено добровольное подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Лингвистическая ратификация оригинальной англоязычной версии шкалы проводилась согласно общепринятым рекомендациям [13, 14].

На 1-м этапе оригинальная версия шкалы была переведена с английского на русский язык 2 переводчиками медицинской литературы независимо друг от друга, после чего консолидированная переведенная версия была направлена на обратный перевод переводчику — носителю английского языка с медицинским образованием. После этого была разработана русскоязычная версия, содержание которой обсуждено на заседании экспертной комиссии в составе переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участия в переводе, неврологов — специалистов в области дизиммунных полинейропатий и медицинского статистика.

Вторым этапом было проведение пилотного тестирования утвержденной промежуточной версии у пациентов с достоверным диагнозом ХВДП, наблюдающихся в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- установленный диагноз типичной или атипичной формы ХВДП (соответствие клиническим и нейрофизиологическим критериям ХВДП EFNS/PNS, 2010) [1].

Критерии невключения в исследование:

- наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа;
- беременность;
- вирус иммунодефицита человека, гепатит В, С, сифилис, дифтерия в анамнезе.

В работу были включены 11 пациентов с типичной формой ХВДП и 4 пациента с синдромом Льюиса—Самнера. В пилотном исследовании все пациенты были носителями русского языка. Медиана возраста пациентов составила 47 лет (квартили: 28; 71), среди пациентов в группе преобладали мужчины (9/15). Пилотное тестирование проводилось 2 независимыми неврологами с интервалом оценки 30–40 мин. Сложностей при понимании и интерпретации шкалы у исследователей не возникло.

Результаты и обсуждение

По результатам пилотного тестирования проведено повторное, заключительное заседание экспертной комиссии, на котором была утверждена финальная русскоязычная версия шкалы (прил. 2).

Использование международных шкал и опросников является важным инструментом в арсенале врача, поскольку позволяет объективизировать жалобы пациента (такие как боль, онемение), функциональный статус и степень неврологического дефицита до и после симптоматического или патогенетического лечения, а также оценить динамику его состояния. Валидиро-

ванные международные шкалы и опросники являются важными инструментами как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Их использование не только дополняет оценку неврологического и функционального статусов на фоне симптоматического или патогенетического лечения, но также позволяет объективизировать жалобы пациента (боль, онемение) и оценивать динамику его состояния. Процесс валидации включает 2 этапа: лингвокультурную адаптацию иноязычных шкал и опросников и оценку их психометрических свойств, таких как валидность, надежность и чувствительность.

Шкала инвалидизации INCAT позволяет оценивать степень ограничения активности на основании серии вопросов, которые задаются врачом пациенту. Оценка нарушений в руках определяется в баллах от 0 до 5 на основании выбора пациентом степени нарушения выполнения руками («не нарушено», «нарушено, но возможно», «невозможно») следующих действий: застегивать все пуговицы и молнии на одежде, мыть или расчесывать волосы, поворачивать ключ в замке, передавать мелкие монеты. Степень нарушений в ногах также оценивается в баллах от 0 до 5 в зависимости от возможности передвижения: без поддержки (самостоятельно), с одной тростью или одним костылем или с опорой на чью-то руку, с двумя тростями или косты-

лями или с одной тростью или одним костылем и опорой на чью-то руку или с ходунками, на инвалидном кресле, но с возможностью самостоятельно пройти несколько шагов, только на инвалидном кресле. Шкала достаточно проста в использовании и не отнимает много времени.

На этапе перевода сложностей с текстом не возникло. В процессе пилотного тестирования у ряда пациентов при ответе на вопрос: «Имеются ли у вас трудности с мытьем или расчесыванием волос?» возникали затруднения в случае отсутствия волосяного покрова на голове, поэтому в ходе заседания комиссии было решено переформулировать фразу на «мытьё головы или расчесывание волос». Остальные корректировки не повлияли на изменение содержания или смысла вопросов.

Заключение

Проведен 1-й этап валидации шкалы «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» INCAT для оценки степени инвалидизации у больных ХВДП — перевод и лингвокультурная адаптация, — в результате которого разработана русскоязычная версия шкалы, которую можно считать официальной. В настоящее время продолжается работа над 2-м этапом валидации — оценкой психометрических свойств шкалы (надежность, чувствительность, валидность).

Приложение 1
Supplement 1

**Русскоязычная версия шкалы INCAT,
используемая в международных исследованиях
(перевод организацией Mapi)**

The Russian version of the INCAT scale used in international studies (translated by Mapi)

Шкала INCAT

Верхние конечности

0 = Нет проблем с верхними конечностями

1 = Незначительные нарушения функции одной или обеих рук, не влияющие на способность выполнять какой-либо из 4 видов деятельности*

2 = Нарушения функции одной или обеих рук, влияющие на способность выполнять какой-либо из 4 видов деятельности, но не препятствующие их выполнению*

3 = Нарушения функции одной или обеих рук, препятствующие выполнению 1 или 2 из 4 видов деятельности*

4 = Нарушения функции одной или обеих рук, препятствующие выполнению 3 или всех 4 видов деятельности*, с сохранением возможности выполнения некоторых целенаправленных движений

5 = Неспособность выполнять одной или обеими руками целенаправленные движения

Нижние конечности

0 = Ходьба не нарушена

1 = Ходьба нарушена, но самостоятельно ходит по улице

2 = Обычно ходит по улице с односторонней поддержкой

3 = Обычно ходит по улице с двухсторонней поддержкой

4 = Обычно перемещается по улице на кресле-каталке, но может стоять и сделать несколько шагов с поддержкой

5 = Постоянно использует кресло-каталку, не может стоять или пройти несколько шагов с поддержкой

Шкала оценки нижних конечностей

Выберите один вариант ответа в каждой строке: ☐

Вопрос	Да	Нет	Неприменимо
Нарушена ли ходьба?			
Как пациент перемещается по улице? 1. Без помощи (самостоятельно). 2. С одной тростью или одним костылем или с опорой на чью-то руку. 3. С двумя тростями или костылями или с одной тростью или одним костылем и опорой на чью-то руку или с ходильной рамой. 4. На кресле-каталке			
Если пациент использует кресло-каталку, может ли он (а) встать и пройти несколько шагов с помощью одного человека?			

Шкала оценки верхних конечностей

Выберите один вариант ответа в каждой строке: ☐

Действие	Не затруднено	Затруднено, но возможно	Невозможно
Застегивание всех молний и пуговиц?			
Мытье или расчесывание волос?			
Использование одновременно ножа и вилки?			
Обращение с мелкими монетами?			

*Застегивание всех молний и пуговиц, мытье или расчесывание волос, использование одновременно ножа и вилки, либо обращение с мелкими монетами.

**Официальная русскоязычная версия шкалы
«Этиология и лечение воспалительной
нейропатии» (INCAT), результат
лингвокультурной адаптации сотрудниками
ФГБНУ «Научный центр неврологии»**

The official Russian version of the scale "Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment" (INCAT), the result of linguocultural adaptation by the staff of the Research Center of Neurology

Нарушение функции верхних конечностей

1. Имеются ли у пациента какие-либо симптомы в руках, например, покалывание, онемение, боль или слабость?

Да ☐

Нет ☐ (если нет, перейдите к разделу «Нарушение функции нижних конечностей»)

2. Выберите один вариант ответа в каждой строке: ☒

Действие	Не нарушено	Нарушено, но возможно	Невозможно
Застегивание всех молний и пуговиц			
Мытье головы или расчесывание волос			
Одновременное использование ножа и вилки			
Передача мелких монет			

Оценка в баллах:

- 0 — нарушение отсутствует;
- 1 — симптомы в одной или обеих руках, не влияющие на выполнение любого из следующих действий: застегивание всех молний и пуговиц; мытье головы или расчесывание волос; одновременное использование ножа и вилки; передача мелких монет;
- 2 — симптомы в одной или обеих руках, нарушающие выполнение какого-либо из перечисленных действий, но не препятствующие его выполнению;
- 3 — симптомы в одной или обеих руках, препятствующие выполнению одного или двух из перечисленных действий;
- 4 — симптомы в одной или обеих руках, препятствующие выполнению трех или всех из перечислен-

ных действий, но позволяющие совершать некоторые целенаправленные движения;

- 5 — совершение целенаправленных движений руками невозможно.

Нарушение функции нижних конечностей

1. Нарушена ли у пациента походка?

Да ☐ Нет ☐

2. Выберите один вариант ответа в каждой строке: ☒

Вопрос	Да	Нет	Неприменимо
Как пациент перемещается по улице? 1. Без поддержки (самостоятельно). 2. С одной тростью или одним костылем или с опорой на чью-то руку. 3. С двумя тростями или костылями или с одной тростью или одним костылем и опорой на чью-то руку или с ходунками. 4. На инвалидном кресле			
Если пациент использует инвалидное кресло, может ли он встать и пройти несколько шагов с помощью одного человека?			

Оценка в баллах:

- 0 — ходьба не нарушена;
- 1 — ходьба нарушена, возможно самостоятельное передвижение вне помещения;
- 2 — для ходьбы вне помещения необходимо использовать одностороннюю опору (трость, костыль, поддержку другого человека);
- 3 — для ходьбы вне помещения необходимо использовать двустороннюю опору (две трости, костыли, поддержку двух человек);
- 4 — для передвижения вне помещения необходимо использовать инвалидное кресло; при этом сохраняется способность вставать и делать несколько шагов с посторонней помощью;
- 5 — передвижение в инвалидном кресле; пациент не способен вставать и сделать несколько шагов с посторонней помощью.

Оценка общей инвалидизации: сумма баллов по нарушениям верхних и нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356–63. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
2. Bunschoten C., Jacobs B.C., Van den Bergh P.Y. et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019;18(8):784–94. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30144-9.
3. Ikeda S., Koike H., Nishi R. et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(9):988–96. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320741.
4. Вуйчик Н.Б., Супонева Н.А., Чечеткин А.О. и др. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(3):9–13. [Vuitsyk N.B., Suponeva N.A., Chechetkin A.O. et al. Nerve ultrasound in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(3):9–13. (In Russ.)].
5. Oaklander A.L., Gimigliano F. Are the treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) effective and safe? A Cochrane Overview summary with commentary. *Neur Rehab* 2019;44(4):609–12. DOI: 10.3233/NRE-189007.
6. Nobile-Orazio E. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and variants: where we are and where we should go. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19(1):2–13. DOI: 10.1111/jns5.12053.
7. Merkies I.S., Hughes R.A., Donofrio P. et al. Understanding the consequences of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from impairments to activity and participation restrictions and reduced quality of life: the ICE study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(3):208–15. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00274.x.
8. Merkies I.S.J., Schmitz P.I.M. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(8):970–2. DOI: 10.1136/jnnp.2005.076174.
9. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health (ICF) 2001. Available at: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>.
10. Eftimov F., Vermeulen M., van Doorn P.A. et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012;78(14):1079–84. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8f84.
11. Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6):493–502. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70093-5.
12. Hughes R., Bensa S., Willison H. et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50(2):195–201. DOI: 10.1002/ana.1088.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. 320 с. [Novik A.A., Ionova T.I. The manual for the quality-of-life evaluation in medicine. Moscow: ZAO "Olma Media Grupp", 2007. 320 p. (In Russ.)].
14. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417–32. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90142-n.

Вклад авторов

А.С. Арестова: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Мельник: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.Б. Зайцев, А. Якубу, Е.С. Жирова: получение данных для анализа;

А.А. Зимин, Д.Г. Юсупова, М.А. Пирадов: координация исследования;

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева: разработка концепции и дизайна исследования, координация исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.S. Arestova: development of design and coordination of the study, analysis of the data obtained, writing the article, review of publications on the topic of the article;

E.A. Melnik: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

A.B. Zaytsev, A. Yakubu, E.S. Zhironova: obtaining data for analysis;

A.A. Zimin, D.G. Yusupova, M.A. Piradov: coordination of the study;

D.A. Grishina, N.A. Suponeva: concept and design development, coordination of the study, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Арестова / A.S. Arestova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

А.Б. Зайцев / A. B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

А. Якубу / A. Yakubu: <https://orcid.org/0000-0001-5434-4966>

Е.С. Щербакова / E.S. Sherbakova: <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>

Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».
Financing. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Research Center of Neurology. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47



Терапевтический аферез в комплексной патогенетической терапии анти-NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на позднем этапе заболевания

С.Н. Бардаков¹, Д.И. Скулябин¹, А.Н. Мошникова², С.В. Лапин², А.А. Соколов¹, Е.А. Кондратьева³, Т.В. Булгакова⁴, А.С. Мануилов¹, М.В. Захаров¹, А.Н. Бельских¹, В.А. Царгуш¹, Р.В. Деев^{5,6}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ООО «Инвитро-СПб»; Россия, 196105 Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 18;

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁶Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Анти-NMDA-энцефалит является редким аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы, обусловленным синтезом аутоантител к NR1/NR2-субъединицам NMDA-рецептора и характеризующимся развитием острых психических проявлений, когнитивных, двигательных, вегетативных расстройств, эпилептического синдрома и центральной гиповентиляции.

В статье представлено 3-летнее наблюдение пациентки 34 лет с клиническими проявлениями NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на поздней стадии заболевания, сопровождающегося повышением титра антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови до 1:640.

На основании детального анализа клинико-неврологических, нейропсихологических (MMSE, MoCA, FAB, тест 10 слов А.Р. Лурия) и лабораторно-инструментальных характеристик заболевания (титр анти-NMDA, уровни IgG, IgM, IgA, субпопуляционный состав лимфоцитов, электроэнцефалография (ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, малого таза) применена схема комбинации средств 1-й и 2-й линий терапии. Проводилось последовательное применение 2 циклов мембранного среднеобъемного плазмафереза (25–30 % объема циркулирующей плазмы, № 5 + 5) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 1,0 г (№ 4 + 3) и циклофосфамидом 1,0 г (№ 2 + 1) на фоне сохраняющейся тератомы яичника. Регресс симптоматики был достигнут к концу 1-го цикла терапевтического афереза, а полное восстановление до исходного уровня когнитивных функций наступило после 2-го цикла, при сохранении титра анти-NMDA-антител до 1:160. После удаления тератомы яичника уровень анти-NMDA-антител снизился за месяц до 1:40, а через 7 мес достиг нормальных значений (<1:10) на фоне базисной терапии метотрексатом в таблетках в дозе 12,5 мг/нед.

Таким образом, рациональная комбинация и последовательность средств 1-й и 2-й линий терапии и терапевтического афереза с учетом патогенетических особенностей каждой фазы заболевания позволила быстро достичь полной устойчивой ремиссии у пациентки с анти-NMDA-энцефалитом на позднем этапе заболевания.

Ключевые слова: анти-NMDA-энцефалит, терапевтический аферез, плазмаферез, тератома яичника

Для цитирования: Бардаков С.Н., Скулябин Д.И., Мошникова А.Н. и др. Терапевтический аферез в комплексной патогенетической терапии анти-NMDA-энцефалита, ассоциированного с тератомой яичника на позднем этапе заболевания. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):34–47. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47.

Therapeutic apheresis in the complex pathogenetic therapy of anti-NMDA encephalitis associated with ovarian teratoma at a late stage of the disease

S.N. Bardakov¹, D.I. Skulyabin¹, A.N. Moshnikova², S.V. Lapin², A.A. Sokolov¹, E.A. Kondratyeva³, T.V. Bulgakova⁴, A.S. Manuilov¹, M.V. Zakharov¹, A.N. Belskikh¹, V.A. Tsargush¹, R.V. Deev^{5,6}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

³Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴LLC "INVITRO SPb"; 18 Blagodatnaya St., Saint Petersburg 196105, Russia;

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁶Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov epistaxis@mail.ru

Anti-NMDA encephalitis is a rare autoimmune disease of the central nervous system caused by the synthesis of autoantibodies to the NR1/NR2 subunits of the NMDA receptor, characterized by the development of acute mental, cognitive, motor, autonomic disorders, epileptic syndrome and central hypoventilation.

The article presents a three-year observation of patient 34 years old with anti-NMDA encephalitis associated with late-stage ovarian teratoma, accompanied by an increase titer of antibodies to NMDA receptors in serum to 1:640.

Based on a detailed analysis of clinical, neurological, neuropsychological (MMSE, MoCA, FAB, 10 words test A.R. Luria) and laboratory-instrumental characteristics of the disease (titer anti-NMDA, level of IgG, IgM, IgA, lymphocyte subpopulations, EEG, MRI of the brain, pelvis) suggested a combination scheme of first and second line therapy. The sequential use of two cycles of medium-volume membrane plasmapheresis (25–30 % of the circulating plasma volume, No. 5 + 5) was carried out in combination with pulse therapy with methylprednisolone 1.0 (No. 4 + 3) and cyclophosphamide 1.0 (No. 2 + 1) on background of persistent ovarian teratoma. Symptom regression was achieved by the end of the first cycle, and full recovery to the initial level of cognitive functions occurred after the second cycle, while maintaining the anti-NMDA antibody titer to 1:160. After removal of ovarian teratoma, the level of anti-NMDA decreased in a month to 1:40, and after 7 months it reached normal values (<1:10) against the background of basic pill therapy with methotrexate 12.5 mg/week.

Thus, a rational combination and sequence of first and second line therapy and therapeutic apheresis, taking into account the pathogenetic features of each phase of the disease, can quickly achieve complete stable remission in patient with anti-NMDA encephalitis.

Key words: anti-NMDA encephalitis, therapeutic apheresis, plasmapheresis, ovarian teratoma, treatment strategy

For citation: Bardakov S.N., Skulyabin D.I., Moshnikova A.N. et al. Therapeutic apheresis in the complex pathogenetic therapy of anti-NMDA encephalitis associated with ovarian teratoma at a late stage of the disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):34–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-34-47.

Введение

Анти-NMDA-энцефалит относится к гетерогенной группе аутоиммунных энцефалитов, обусловленных интра- и экстраклеточным синтезом аутоантител класса IgG1 и IgG3 к поверхностным гетеромерным эпитомам ионотропного глутаматного NMDA-рецептора, в частности к NR1/NR2-субъединицам. Анти-NMDA-энцефалит впервые был описан в 2005 г. R. Vitaliani и соавт. как паранеопластический синдром, ассоциированный с тератомой яичника [1]. Впоследствии, кроме паранеопластических форм, триггером которых могут являться и другие опухоли (рак легких и яичников, ходжкинская лимфома и др.), также были выделены идиопатические варианты NMDA-энцефалита [2–5]. Значительная встречаемость анти-NMDA-энцефалита среди женщин до 45 лет, половина из которых имеют тератому яичника, обусловлена наличием в структуре данной опухоли аномальных нейронов, экспрессирующих NMDA-рецепторы [6, 7].

Анти-NMDA-энцефалит является многостадийным заболеванием, характеризующимся неспецифическими продромальными симптомами, похожими на таковые при остром респираторном заболевании, с последующими острыми психическими проявлениями

(психоз, бред, галлюцинации, беспокойство, диссомния, эхопраксия, эхолалия и мутизм) [8–10]. Спектр симптомов подразделяют на 8 групп: нарушения поведения и познавательных способностей, памяти, речи, развитие судорог, расстройств движения, потеря сознания, вегетативная дисфункция и центральная гиповентиляция [11]. Встречаются и редуцированные формы, представленные изолированным снижением памяти и офтальмо-лицевыми дискинезиями [9].

Несмотря на отсутствие единого протокола лечения, сформулированы представления об эффективности раннего назначения иммунотерапии 1-й линии и удаления новообразования (при выявлении) с последующим переходом к средствам 2-й линии через 10–14 сут при недостаточной эффективности 1-й линии лечения (40–45 % случаев) [4, 11]. В качестве терапии 1-й линии используются пульс-терапия метилпреднизолоном 1,0 г в течение 5 дней; внутривенная высокодозная иммуноглобулинотерапия (ВВИГ) 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней; плазмообмен (ПО) донорской плазмой 1,0–1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), 5 операций или более по альтернирующей схеме [11, 12]. Средства 1-й линии применяются по отдельности, в комбинации

или последовательно. На данный момент нет сведений, определяющих последовательность применения средств 1-й линии, однако имеются сравнения эффективности некоторых из них [4, 8, 11].

Поскольку выздоровление и ремиссия анти-NMDA-энцефалита сопровождаются снижением титра антител к NMDA-рецепторам [13], а отсутствие этого снижения приводит к перманентному повреждению гиппокампа с неполным восстановлением когнитивных функций [14], наиболее рациональным является раннее применение средств, эффективно снижающих титр патогенных антител. Так, методы терапевтического афереза (ТА) обеспечивают снижение уровня специфических аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов, а также оказывают косвенное влияние на функции Т-регуляторных клеток (Treg) и естественных клеток-киллеров [15]. Поэтому, согласно руководству Американского общества афереза (ASFA) 2019 г., применение методов ТА при анти-NMDA-энцефалите относится к I категории (1-й линии терапии) и имеет уровень доказательности IC [16, 17]. Методами выбора считаются ПО донорской плазмой и иммуносорбция (ИС), которые показали сходную эффективность [16, 18, 19]. Рекомендуемый объем удаленной (обработанной) плазмы при ПО и ИС с регенерацией сорбционных колонок составляет 2,0–2,5 ОЦП, при ИС на нерегенерируемых сорбционных колонках (из-за ограниченной сорбционной емкости) — 2,0–2,5 л; частота проведения процедур — от 5 до 12 в течение 1–3 нед [16]. ИС в отличие от ПО характеризуется высокой селективностью удаления IgG, не требует для замещения донорских компонентов крови, исключает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций и развития аллергических реакций, коагулопатии и гемодинамических нарушений [20, 21]. При планировании лечения следует учитывать адекватные временные интервалы между операциями для перераспределения антител между внутрисосудистым и интратекальным пространствами [16, 20, 22].

В то же время методы ТА не позволяют купировать синтез аутоантител *de novo* и подавить воспаление с участием активации системы комплемента, поэтому рациональным является комбинирование операций ТА с глюкокортикостероидами (ГК), обеспечивающими противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты. Данный подход позволяет достичь более выраженного и быстрого клинического эффекта на ранней стадии заболевания [23, 24]. В то же время изолированное применение ГК неспособно быстро снизить уровень аутоантител и привести к полноценному улучшению клинического статуса [25]. Это обусловлено патогенным действием аутоантител, приводящим к обратимой интернализации NMDA-рецепторов и реализующимся благодаря отсутствию достаточного количества белков системы комплемента в ликворе, без которых невозможно развитие воспалительных

реакций [9, 13, 26]. Данные особенности объясняют выраженное улучшение клинического статуса после применения ПО при резистентности к ГК и ВВИГ [19, 22, 27, 28], а также случаи рецидива заболевания сразу после прекращения ПО [29]. При совместном или последовательном применении ГК и ВВИГ значимых различий в эффективности не выявлено [30]. Следует учесть нерациональность применения ВВИГ перед использованием методов ТА, так как они не потенцируют эффект ВВИГ, а элиминируют их из кровотока [31].

К средствам 2-й линии относят ритуксимаб (375 мг/м²/нед 4-кратно), предотвращающий образование плазматических клеток за счет деплеции лимфоцитов CD19+, и пульс-терапию циклофосфамидом (750 мг/м² ежемесячно в течение 4–6 мес), обеспечивающую подавление активности Т-регуляторных клеток [8, 32]. Последующее назначение пероральных цитостатических препаратов (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат) до 1 года после терапии 1-й линии позволяет снизить частоту рецидивов заболевания, возникающих в 20–25 % случаев, особенно среди пациентов без тератомы [4]. Также существуют сообщения об эффективности применения при анти-NMDA-энцефалите алемтузумаба, интратекального метотрексата [33] и бортезомиба [34]. Лечение завершают при достижении значительного клинического улучшения, обычно сопровождающегося снижением уровня антител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [4, 8, 10, 11, 13, 35].

Необходимость комбинации средств 1-й и 2-й линии терапии нашла отражение преимущественно в педиатрической практике. Данный подход имеет больший терапевтический потенциал [8] и может быть реализован с учетом особенностей различных фаз течения анти-NMDA-энцефалита. Этот аспект не учитывается в современной тактике терапии, хотя известно, что на поздних стадиях анти-NMDA-энцефалита существенное значение приобретают инфильтраты плазматических клеток и плазмобластов в центральной нервной системе с преобладанием интратекального синтеза антител [10, 26, 36].

Цель работы — показать эффективность применения комбинированной патогенетической терапии, включающей методы ТА и средства 2-й линии, на примере пациентки с паранеопластическим анти-NMDA-энцефалитом на поздней стадии заболевания.

Проведено обследование и лечение пациентки 34 лет с установленным диагнозом анти-NMDA-энцефалита с последующим наблюдением в течение 3 лет. Обследование включало клинко-неврологический осмотр и оценку когнитивных функций с помощью специальных опросников (краткий опросник психических функций (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных

функций (МоСа)) до начала цикла патогенетической терапии и после. Состояние слуховой памяти, утомляемости и активности внимания изучали с помощью теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 1969), проводившегося по стандартной методике не реже 1 раза в 3 дня, с дополнительной попыткой отсроченного воспроизведения слов на утро следующего дня. По результатам теста запоминания 10 слов рассчитывали коэффициент потери информации через час после запоминания по формуле:

$$K = \frac{100 - (V_{д.в.} \times 100)}{V_6},$$

где $V_{д.в.}$ — объем долговременной памяти (через 1 ч), V_6 — количество воспроизведенных слов в 6-й серии.

Лабораторные методы исследования включали общий, биохимический анализ крови и ликвора, общий анализ мочи, определение уровней IgM, IgG и IgA (турбидиметрическим методом на аппарате BTS-350 (BioSystems, Испания)), циркулирующих иммунных комплексов (нефелометрическим методом), антител к антинуклеарному фактору (методом непрямой реакции иммунофлуоресценции), экстрагируемому нуклеарному антигену (ЭНА), кардиолипину (IgG, IgM), бета-2 гликопротеину (IgG, A, M), аннексину V (IgG, IgM), фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (IgG/IgM) (методом иммуноферментного анализа), CV2, амфифизину (методом вестерн-иммуноблоттинга; непрямой иммунофлуоресценции на комплексе тканевых субстратов: мозжечок, гиппокамп, печень крысы (Euroimmun Ag, Германия)), онконейрональных антител (Yo-1, Hu, Ri, PNMA2 (Ma2/Ta)). Определение антител к ионотропным гетеромерным субъединицам NMDA-глутаматного рецептора проводили при помощи реакции непрямой иммунофлуоресценции на клеточной линии EU-90, трансфицированной геном глутаматного рецептора (Euroimmun Ag, Германия).

Исследование реакций торможения миграции лейкоцитов с неспецифическими митогенами (фитогемагглютинин и конканавалин А фирмы Sigma-Aldrich (США)) выполнялось по стандартной методике. Количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферической крови исследовали с помощью проточного цитометра EPICS XL (Coulter Corp., США).

Инструментальные методы включали ЭЭГ, МРТ головного мозга, малого таза (Philips Ingenia 1,5 T, с применением импульсных последовательностей T1, T1 Gd+, T2, FLAIR), компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, вен нижних конечностей, морфологическое исследование биоптата яичника (окраска гематоксилином и эозином).

Патогенетическое лечение включало 2 цикла по 5 операций среднеобъемного мембранного плазмафереза (ПФ) на аппаратах PCS-2 (Haemonetics

Corporation, США) по стандартной методике с объемом эксфузии 25–30 % ОЦП в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном 1 г № 5 и циклофосфамидом 1 г № 2 на фоне базисной терапии метотрексатом в таблетках в дозе 12,5 мг/нед. Замещение эксфузируемой плазмы проводилось кристаллоидными растворами.

Все исследования выполнялись после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

Клинический случай

Заболевание отличалось острым дебютом, начавшимся с повышения температуры тела от субфебрильных до фебрильных значений, подъема артериального давления (160 и 100 мм рт. ст.), появления головной боли диффузного характера, сопровождающейся рвотой и нарушением ночного сна. Развитию заболевания предшествовали длительный психоэмоциональный стресс и физическое переутомление. На 12-е сутки заболевания регресс головной боли сопровождался появлением слуховых галлюцинаций, представленных музыкальными композициями, сменившимися монотонным шумом. Зрительные галлюцинации носили устрашающий характер («желтый дракон, сидящий на шторе») и служили возможной причиной психомоторного возбуждения. Зрительные галлюцинации наблюдались круглосуточно, при этом в дневное время при закрытии глаз и в темных помещениях усиливались. Сон сопровождался постоянными яркими сновидениями, двигательной активностью и вокализацией. Последующее понижение уровня сознания до комы I степени (7 баллов по FOUR) развилось на 17-е сутки заболевания и сопровождалось постоянными оролингвальными автоматизмами (закусывание и облизывание губ, причмокивание), которые можно расценить как проявление бессудорожного эпилептического статуса сложных парциальных эпилептических приступов. При неврологическом осмотре доминировала общемозговая симптоматика (нарушение сознания) при отсутствии признаков очагово-церебрального синдрома (пирамидная недостаточность, локальный миоклонический гиперкинез в ноге, императивные позывы на мочеиспускание). В связи с центральным угнетением дыхания, значимыми гемодинамическими нарушениями пациентка была переведена в реанимационное отделение, ей выполнена трахеостомия и начата искусственная вентиляция легких. У пациентки диагностирован серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии на основании сохраняющейся субфебрильной лихорадки, понижения уровня сознания, психопродуктивной симптоматики и клеточно-белковой диссоциации в ликворе. Проводилась терапия ГК (внутримышечный раствор дексаметазона 48 мг в течение 23 сут с последующим постепенным снижением дозы до 8 мг в течение 14 сут), без значимого клинического эффекта. Только на 51-е сутки заболевания отмечена положительная тенденция в виде появления целенаправленных двигательных реакций на болевые раздражители и зажмуривания при пассивном открытии

глаз, что, вероятно, связано с отсроченным эффектом проведенной терапии ГК, несмотря на отсутствие на данном этапе должного объема патогенетической терапии. Совокупность вышеописанных клинических проявлений, а также повышение титра анти-NMDA-антител в ликворе (до 1:320) позволило установить диагноз анти-NMDA-энцефалита к 60-м суткам. К этому времени отмечено повышение уровня сознания до уровня сопора (9 баллов по FOUR), а к 75-м и 79-м суткам — до глубокого (13 баллов по FOUR) и легкого оглушения (14 баллов по FOUR), в связи с чем пациентка была экстубирована. При этом у нее на фоне сохранения дезориентации в пространстве и времени, зрительных, слуховых галлюцинаций наблюдались флуктуирующие аффективные реакции с элементами агрессии и негативизма. С 100-х суток заболевания (25.04.2017) пациентка смогла перемещаться на кресле-коляске, самостоятельно принимать пищу. При этом утреннее пробуждение было затруднено, большую часть дня она проводила во сне (до 6–7 ч), отмечалась быстрая истощаемость, сохранялись императивные позывы на мочеиспускание. Активная устная речь и мотивированная деятельность

отсутствовали, пациентка односложно отвечала на обращаемую речь, а при отсутствии раздражителей засыпала. На этом фоне продолжали сохраняться галлюцинации и яркие сновидения, эпизоды дереализации («попытка собраться в школу вечером») и дезориентировка в месте и времени (рис. 1). В неврологическом статусе выявлялись повышение мышечного тонуса в нижних конечностях по пирамидному типу, оживление всех сухожильных рефлексов и наличие патологических кистевых знаков (Россолимо, Гоффмана).

Первоначальное нейропсихологическое тестирование на 103-и сутки заболевания выявило у исследуемой пациентки клинически значимые отклонения в основных нейропсихологических тестах (MMSE, FAB, MoCA), существенное снижение семантической и фонетической речевой активности, невозможность выполнения теста «10 слов» [37]. Наибольшие затруднения вызывали задания, отражающие пространственно-временную ориентацию (месяц, число, год, место нахождения) и оценивающие прочность слухоречевой памяти (отсроченное воспроизведение). Выявленные нарушения являлись закономерным результатом распространенности патологического

Показатель / Parameter	Продолжительность заболевания, сут / Duration of the disease, days																																															
	1	9	12	13	14	15	17	21	23	35	48	51	60	66	75	79	102	136	163	166	169	172	176	178	182	192	212	227	231	234	238	241																
t° тела / body	37,5–38,1 °C																													37,1	37,4																	
Головная боль / Headache																																																
Утомляемость ↑/ Fatiguability																																																
Слух. галлюцинации / Auditory hallucinations																																																
Зрит. галлюцинации / Visual hallucinations	+ ПМВ / PMA																																															
Дезориент. во врем. / Time disorientation																																																
Дезориент. в месте / Disorientation in place																																																
FOUR (уровень сознания)/ FOUR (consciousness)	15	12(сопор / sopor)					7(кома I ст. / coma I st.)					9		13		15																																
Дневной сон / Daytime sleep																6–7 ч / h			1–2 ч / h			0 ч / h																										
Устная речь / Oral speech	N															Активный нет; односложные ответы / No active speech; simple answers													Актив. нет; разнообр. No active; varied speech					N														
Основной диагноз / Main diagnosis	Серозный менингоэнцефалит неуточненной этиологии / Serous meningoencephalitis, unspecified etiology															Аутоиммунный энцефалит (анти-NMDA) Autoimmune encephalitis (anti-NMDA)																																
ИВП (+ трехеостомы) / MV (+ tracheostomy)	PS/CAP (Vt: 0.45-0.5 л; f:16; MOD: 8 л/мин; PEEP-5 mbar; FIO ₂ -45%; PS-12 mbar; Ppeak-17 см вод. ст.) PS/CAP (Vt: 0.45-0.5 л; f:16; RMV: 8 л/ min; PEEP-5 mbar; FIO2-45%; PS-12 mbar; Ppeak-17 cm water)																																															
Анти-NMDA, титр / Anti-NMDA, titer																1:320		1:10		1:640		1:80		1:160										1:160		1:80												
Белок, г/л (ЦСЖ) / Protein, g/l (CSF)	0,46															0,65		0,03		0,23																												
Цитоз (ЦСЖ) / Cytosis (CSF)	58/3															21/3		4/3		3/3																												
MoCa / MMSE, балл / MoCa / MMSE, score																16/20		19/23		20/25		28/30										30/30																
FAB, балл / FAB, score																12		15		16		18										18																
Объем долг. памяти / Long-term memory																1 ч / h													1/2 сут/d.		2/3 сут/d.		N															
Метаб. терапия / Metabolic therapy	Этилметилгидроксипиридина сукцинат; Холина альфосцерат; Цитиколин; Пентоксифиллин / Ethylmethylhydroxypyridine succinate; Choline alfoscerate; Citicoline; Pentoxifylline																																															
Ривастигмин 4,6 мг / Rivastigmine 4.6 mg																																																
Декаметазон 8–48 мг / Dexamethasone 8–48 mg	48 мг / mg															8 мг / mg																																
Левитирацетам 0,2–51,0 / Levitiracetam 0.25–1.0																1000 мг / сут. / mg / day													250 мг / сут. / mg / day																			
ПА / + ПТ-МП (О-ПТ-Ф) / PA / + PT-MP (O-PT-F)																■ ■ ■ ■ ■													○ ○ ■ ■ ■ ■ ■																			

Рис. 1. Клинические проявления, результаты диагностических тестов и проводимая терапия NMDA-энцефалита пациентки 34 лет на фоне тератомы яичника. ПМВ – психомоторное возбуждение; FOUR – шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness), баллы; N – норма; ПА – плазмаферез (бордовый квадрат); ПТ-МП – пульс-терапия метилпреднизолоном (1,0 г); ПТ-ЦФ – пульс-терапия циклофосфамидом (1,0 г)

Fig. 1. Clinical manifestations, diagnostic test results, and therapy of NMDA-encephalitis in patient 34 y.o., associated with ovarian teratoma. ПМВ – psychomotor agitation; N – nominal characteristic; ПА – plasmapheresis (bard square); ПТ-МП – pulse therapy with methylprednisolone (1.0 g); ПТ-ЦФ – pulse therapy cyclophosphamide (1.0 g)

процесса (поражение лимбической системы, коры височных долей, нейродинамические нарушения лобно-подкорковых связей), а острота развития когнитивных расстройств отличала их от ряда хронических нейродегенеративных патологий.

Представленное клиническое описание наблюдаемой нами пациентки наглядно демонстрирует полиморфность клинических проявлений. В частности, обращает на себя внимание сочетание характерных для аутоиммунных энцефалитов синдромов: острого субфебрилитета, психопатологического (эмоционально-аффективная и галлюцинаторно-бредовая симптоматика, кататонический синдром) и неврологического (общемозговой, менингеальный, эпилептический, пирамидный синдромы и когнитивная дисфункция). С клинической точки зрения в структуре психопатологического синдрома у пациентки отмечалась флуктуирующая полиморфность симптомов: аффективных, галлюцинаторных, качественных изменений сознания, которые не укладывались в структуру конкретной эндогенной патологии. Важные клинические маркеры патологии — наличие когнитивных нарушений операционного типа с расстройством кратковременной памяти и дезориентацией в пространстве, времени в сочетании с количественными нарушениями сознания и бессудорожным эпилептическим статусом [12]. При этом выраженность очагово-церебрального синдрома была минимальна, что подтверждается данными нейровизуализации.

Анализ ЦСЖ выявил признаки умеренного лимфоцитарного плеоцитоза до 80 клеток в 1 мм³ при отсутствии маркеров инфекций. Динамический мониторинг показал спонтанное снижение количества клеток до нормы к 35-м суткам заболевания на фоне эмпирически проводимой терапии дексаметазоном (см. рис. 1). Следует отметить, что наличие интратекального умеренного лимфоцитарного плеоцитоза в пределах 50–100 клеток в 1 мм³ является косвенным признаком возможных аутоиммунных процессов и может служить свидетельством неинфекционного поражения центральной нервной системы, что подтвердилось отрицательными результатами исследования ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции на вирусы гриппа, парагриппа, группы герпеса, энтеровирусы, что является патогенетически значимым аспектом, так как в ряде случаев вирус герпеса выступает первичным триггером [12].

Исходный профиль субпопуляционного состава лимфоцитов характеризовался снижением абсолютно и относительного количества истинных натуральных киллеров (NK-клетки, CD3–CD16+CD56+) и NK-клеток, экспрессирующих α-цепь антигена CD8. При этом в реакции торможения миграции лейкоцитов отмечалось увеличение реактивности лейкоцитов с неспецифическими митогенами (фитогемагглютинин, конканавалин А). Таким образом, изменения носили

неспецифический характер и были, возможно, обусловлены ограниченностью развития иммунопатологического процесса в пределах центральной нервной системы.

В ходе дифференциально-диагностического поиска специфических и групповых антител не было выявлено антител к антинуклеарному фактору, ENA, онко-нейрональных антител и спектра антител, характерных для антифосфолипидного синдрома 1-го и 2-го типа. В то же время у пациентки было обнаружено значимое повышение титра аутоантител к гетеромерным субъединицам NMDA-глутаматного рецептора 1:320, с последующим увеличением до 1:640, что требовало не только усиления патогенетической терапии, но и поиска возможного источника антигенной стимуляции.

По данным ЭЭГ у пациентки были выявлены дезорганизация фонового ритма, признаки неспецифической пароксизмальной медленно-волновой активности от лобно-височных отделов обоих полушарий и левой теменно-височной области, что наблюдается у 90 % пациентов с анти-NMDA-энцефалитом [9, 11].

Особенно следует обратить внимание на клинико-нейровизуализационную диссоциацию, выявленную у пациентки и соответствующую данным, описанным в литературе [1, 38]. Полиморфная грубая клиническая симптоматика не имеет нейровизуализационного подтверждения, что связано с характером патологического процесса и особенностями его локализации. В основе перекрестного взаимодействия аутоантител с эпитопами NMDA-рецепторов нейропиля коры головного мозга, лимбической системы лежит их интернализация и генерализованное подавление функции глутаматергической передачи, без структурного повреждения центральной нервной системы [12, 38]. Только 30–50 % пациентов с анти-NMDA-энцефалитом имеют МР-признаки полностью обратимого поражения гиппокампа, мозжечка, коры головного мозга, лобно-базальных, островковых областей, базальных ганглиев, ствола головного мозга или спинного мозга [1, 38, 39]. Единственным МР-доказательством вероятного аутоиммунного воспалительного процесса на 15-е сутки заболевания в представленном случае служил гиперинтенсивный МР-сигнал от области гиппокампа, выявляемый только на T2-FLAIR аксиальной последовательности без признаков накопления контрастного вещества. Выявленные МР-изменения не коррелировали с тяжестью, особенностями клинической картины, как было показано ранее [38], и регрессировали при восстановлении ясного уровня сознания на 102-е сутки (16 баллов по FOUR) (рис. 2).

Таким образом, на основании 6 больших критериев (острое начало психопатологического синдрома, двигательных, когнитивных, речевых расстройств, понижения уровня сознания, гиповентиляции центрального генеза), а также повышения титра анти-NMDA-антител, наличия лимфоцитарного плеоцитоза в ликворе,

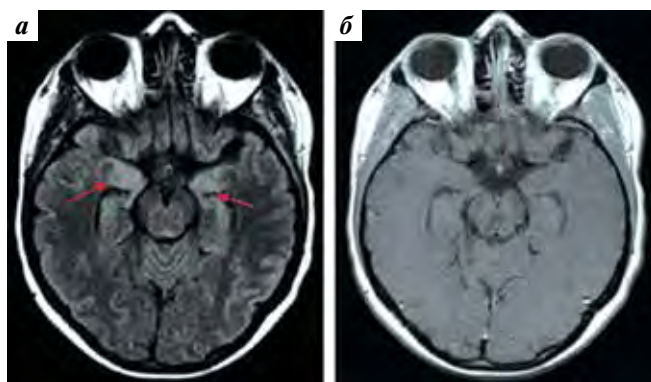


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга, выполненная на 15-е сутки заболевания: а – T2-FLAIR; б – T1-постконтрастные изображения в аксиальной плоскости. Выявляется незначительное диффузное повышение интенсивности сигнала в области гиппокампа на T2-FLAIR (стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain, performed on day 15 of the disease: а – T2-FLAIR; б – T1-WI axial contrast images. There is a slight diffuse increase in signal intensity in the hippocampus on T2-FLAIR (arrows)

пароксизмальной медленно-волновой биоэлектрической активности на ЭЭГ был установлен точный диагноз анти-NMDA-энцефалита [12].

В ходе выполнения ультразвукового исследования малого таза были выявлены признаки кисты левого яичника (12-е сутки госпитализации в инфекционном стационаре). Проведение МРТ малого таза (22.03.2017, 66-е сутки, рис. 3) позволило выявить в структуре левого яичника кистозное образование округлой формы, с ровными четкими контурами, размером $2,1 \times 1,8 \times 1,9$ см, характеризующееся неоднородным изо-, гиперинтенсивным МР-сигналом на T2- и T1-взвешенных изображениях с частичным подавлением сигнала от содержимого на программах с жироподавлением (см. рис. 3). Наличие дермоидной кисты левого яичника соответствует данным литературы о коморбидности анти-NMDA-энцефалита с тератомой яичника [3, 6]. Тератомы являются основным триггером синтеза анти-NMDA-аутоантител [10, 38, 40].

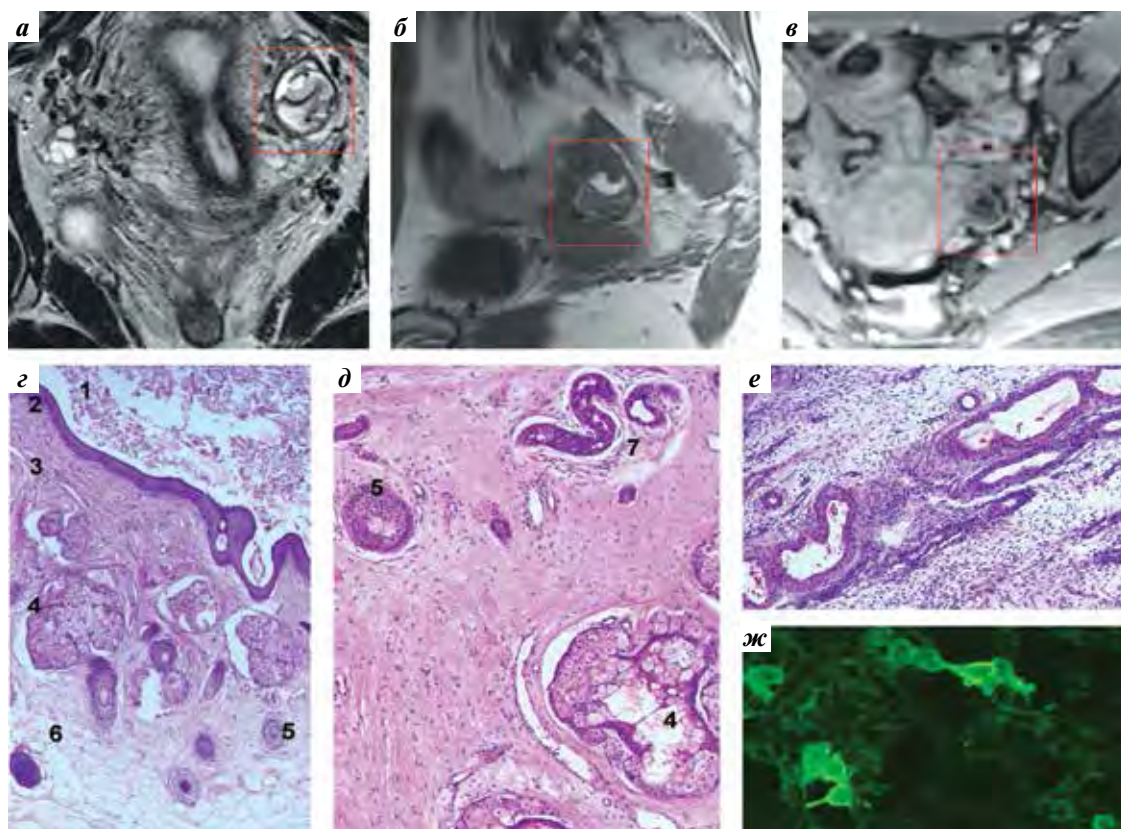


Рис. 3. МР-признаки и гистологическая характеристика дермоидной кисты левого яичника: а – T2-взвешенные изображения в коронарной плоскости; б – T1-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости; в – T1-взвешенные изображения FatSat в коронарной плоскости; г – е – срез левого яичника (окраска гематоксилином и эозином), трансформированного в кисту, представленную зрелой тератомой, выстланной многослойным плоским эпителием (2г), с наличием сальных (4г), потовых желез (7д), волосных фолликулов (5е); фолликулярные кисты с гиперплазией клеток тека-интерна (е) (1г – детрит; 3г – васкуляризованная плотная волокнистая соединительная ткань; 6г – жировая ткань); ж – положительный результат выявления антител к NMDA-глутаматным рецепторам, трансфицированная клеточная линия EU-90 (HEK293), непрямая иммунофлуоресценция, титр сыворотки 1:160, флуоресцентная микроскопия высокого разрешения, $\times 400$

Fig. 3. MR signs and histological characteristics of a dermoid cyst of the left ovary: а – T2-weighted images in the sagittal plane; б – T1-weighted images FatSat in the coronal plane; в – T1-weighted images in the coronal plane; г – е – a section of the left ovary (hematoxylin – eosin stain) transformed into a cyst represented by a mature teratoma lined with stratified squamous epithelium (2г), with sebaceous (4г), sweat glands (7д), hair follicles (5е); follicular cysts with hyperplasia of cells of the theca interna (е) (1г – detritus; 3г – vascular dense fibrous connective tissue; 6г – adipose tissue); ж – positive result of detection of antibodies to NMDA glutamate receptors, transfected cell line EU-90 (HEK293), indirect immunofluorescence, serum titer 1:160, high-resolution fluorescence microscopy, $\times 400$

На данном этапе лечения наличие патогенетических связей между аутоиммунным энцефалитом и тератомой не было уделено должного внимания ввиду тяжести состояния пациентки, а также редкости описываемого заболевания.

Спустя 2 мес после выписки из стационара (163-и сутки) сохранялись галлюцинаторный синдром, когнитивный дефицит (МоСа — 20 баллов, фонетическая активность и непосредственное воспроизведение в тесте А.Р. Лурия составляли 3—4 слова), нарушение ориентации в месте, времени и собственной личности, а также выраженная сонливость (18—20 ч/сут). Сохраняющиеся клинические проявления с тенденцией к повышению уровня антител к NMDA-рецепторам являлись клинико-лабораторными признаками активности патологического процесса, требовавшего адекватной патогенетической терапии с учетом ее отсроченного начала. Отсутствие в должном объеме патогенетической терапии на предшествующих этапах лечения свидетельствует о недостаточной осведомленности неврологов об особенностях течения и схемах терапии анти-NMDA-энцефалита.

Нами использована методика поэтапной эскалации терапии, включающая 2 цикла. Первый состоял из 5 операций среднеобъемного мембранного ПФ с объемом эксфузии плазмы 25—30 % от ОЦП и начался на 163-и сутки заболевания. Операции ПФ завершались пульс-терапией метилпреднизолоном в разовой дозе 1,0 г внутривенно капельно (№ 4). С целью повышения эффективности и пролонгирования эффектов ПФ, а также устранения феномена «рикошета» в конце 1-го цикла с интервалом в 2 нед проведены 2 пульс-терапии циклофосфамидом в разовой дозе 1,0 г (602 мг/м²) внутривенно капельно. Комбинация ПФ с циклофосфамидом обоснована также поздним использованием средств патогенетической терапии, поскольку на этом этапе существенно возрастает интратекальный синтез анти-NMDA-антител, и появляются церебральные периваскулярные инфильтраты из плазматических клеток и плазмобластов [9, 26].

На фоне проведения патогенетической терапии выполнялось мониторирование клинического состояния пациентки (уровня сознания, изменения в неврологическом и психопатологическом статусах, динамике когнитивных нарушений). Так, на следующие сутки после проведения первой операции ПФ дневная сонливость сократилась с 6—7 до 1—2 ч, а после 2-й операции в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (1,0 г) регрессировали слуховые галлюцинации и дезориентировка в месте. Перед выполнением 3-й операции (на 168-е сутки) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном купировались зрительные галлюцинации, яркие сновидения и появились признаки активной мотивированной деятельности (чтение, пользование смартфоном, просмотр телевизора), восстановилась ориентировка во времени. Титр антител

к NMDA-рецепторам снизился до 1:80 (на 170-е сутки). Достигнутый максимальный клинический эффект после 3-й операции ПФ соответствовал эффекту, полученному при использовании ПО [28, 41]. После проведения 4-й операции ПФ с пульс-терапией метилпреднизолоном дневной сон полностью отсутствовал, пациентка начала активно заниматься со своим ребенком и самостоятельно использовать компьютерные программы реабилитации. Спустя 2 сут после проведения 5-й операции и пульс-терапии метилпреднизолоном произвольная устная речь приобрела активный и разнообразный характер, а результаты когнитивных тестов достигли нормы. Динамика изменений клинического статуса на фоне проведения ПФ соответствовала динамике, полученной при использовании ПО (1,0—1,2 ОЦП) [25].

После проведенного цикла комбинированной терапии, кроме сохраняющегося снижения относительного и абсолютного количества истинных НК-клеток, отмечалось появление признаков активизации аутоиммунного процесса: повышение абсолютного и относительного количества Т-хелперов/индукторов (CD3+CD4+), относительного количества активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA — DR+, сопровождающееся повышением иммунорегуляторного индекса. Эффект терапии со стороны гуморального звена иммунитета был представлен снижением уровней IgA, IgG, реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А и реакции торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином (см. таблицу).

После завершения 1-го цикла патогенетической терапии, включающего 5 операций ПФ, было отмечено восстановление всех когнитивных функций (МоСа — 28 баллов), но мотивированная деятельность была ограниченной, отсутствовала спонтанная речь, сохранялся низкий уровень долгосрочной слухоречевой памяти (рис. 4). Кроме того, необходимо было обеспечить дальнейшее снижение уровня анти-NMDA-антител, титр которых составлял 1:160. Поэтому был начат 2-й цикл патогенетической терапии (227-е сутки). Цикл включал 5 операций среднеобъемного мембранного ПФ, пульс-терапию метилпреднизолоном (№ 3) и повторное введение циклофосфамида в разовой дозе 1,0 г (602 мг/м², через 4 нед от 2-го введения) после оценки гематологических показателей безопасности. Сопутствующее лечение состояло из метаболической (этил-метил-гидроксипиридина сукцинат, цитиколин), ГАМК-ергической (леветирацетам 250—500 мг/сут), антихолинэстеразной (ривастигмин 4,6 мг/сут) терапии, блокады глутаматных NMDA-рецепторов (мемантина гидрохлорид 30 мг/сут).

Использование методик нейропсихологического тестирования (MMSE, FAB, МоСа, тест «10 слов») (А.Р. Лурия, 1969) позволило наглядно оценить стадии восстановления различных компонентов

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета до и после 1-го цикла мембранного плазмафереза
 Indicators of cellular and humoral immunity before and after the first cycle of membrane plasmapheresis

Показатель Parameter	Ед. измерения Unit measurements	Норма Normal range	Результат Result		
			До Before	После After	Δ, %
Количество лейкоцитов Leukocyte count	× 10 ⁹ /л	4,0–8,8	4,0	5,8	31,0
Количество лимфоцитов Lymphocyte count	%	19–37	31,0	38,0↑	18,4
	× 10 ⁹ /л	1,2–2,5	1,24	2,2	43,6
CD3+-Т-лимфоциты CD3+-T-lymphocytes	%	60–80	80,0	79,6	0,5
	× 10 ⁹ /л	0,8–2,2	0,99	1,75	43,4
CD3+CD4+-лимфоциты (хелперы/индукторы) CD3+CD4+-lymphocytes (helpers/inducers)	%	30–50	50,8↑	57,3↑	11,3
	× 10 ⁹ /л	0,5–1,2	0,63	1,26↑	50,0
CD3+CD8+-Т-лимфоциты (цитотоксические лимфоциты) CD3+CD8+-T-lymphocytes (cytotoxic lymphocytes)	%	20–30	27,9	22,0	21,1
	× 10 ⁹ /л	0,3–0,9	0,35	0,48	27,1
CD3+CD16+CD56+ (Т-киллеры) – Т-клетки, экспрессирующие маркеры НК-клеток CD3+CD16+CD56+ (killer T cells) – T cells expressing markers of NK cells	%	1,7–8,6	4,6	2,9	37,0
	× 10 ⁹ /л	0,03–0,25	0,06	0,06	0,0
Индекс CD3+CD4+/CD3+CD8+ CD3+CD4+/CD3+CD8+ index	—	1,2–1,8	1,8	2,6↑	30,8
CD3–CD16+CD56+ – истинные натуральные киллеры (НК-клетки) CD3–CD16+CD56+ – natural killer cells (NK cells)	%	8–18	5,8↓	4,2↓	27,6
	× 10 ⁹ /л	0,12–0,40	0,07↓	0,09↓	22,2
НК-клетки, экспрессирующие α-цепь антигена CD8 (CD3–CD8+) NK cells expressing the α-chain of the CD8 antigen (CD3–CD8+)	%	2–12	1,83↓	2,0	8,5
	× 10 ⁹ /л	0,06–0,28	0,02↓	0,04↓	50,0
CD19+-В-лимфоциты CD19+-B-lymphocytes	%	5–19	10,2	14,4	29,2
	× 10 ⁹ /л	0,1–0,5	0,13	0,32	59,4
CD3+HLA–DR+-активированные Т-лимфоциты CD3+HLA–DR+-activated T-lymphocytes	%	1,3–10	8,1	12,6	35,7
	× 10 ⁹ /л	0,02–0,3	0,1	0,28	64,3
В-лимфоциты и активированные НК-клетки (CD3–HLA–DR+) B lymphocytes and activated NK cells (CD3–HLA–DR+)	%	5–20	11,4	14,4	20,8
	× 10 ⁹ /л	0,04–0,50	0,14	0,32	56,3
IgA	г/л	0,7–4,0	1,69	1,06	37,3
IgM	г/л	0,4–2,3	0,62	0,57	8,1
IgG	г/л	7,0–16,0	12,9	9,6	25,6
Циркулирующие иммунные комплексы Circulating immune complexes	отн. ед.	6–66	3	28	89,3
Реакция торможения миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином Leukocyte inhibition reaction with phytohemagglutinin	%	20–60	110	92	16,4
Реакция торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А Leukocyte inhibition reaction with concanavalin A	%	40–75	112	85	24,1

Примечание. ↑, ↓ – повышение и снижение показателя относительно референсных значений. CD – от англ. “cluster of differentiation” – кластер дифференцировки.

Note. ↑, ↓ – increase and decrease of values relative to reference values. CD – cluster of differentiation.

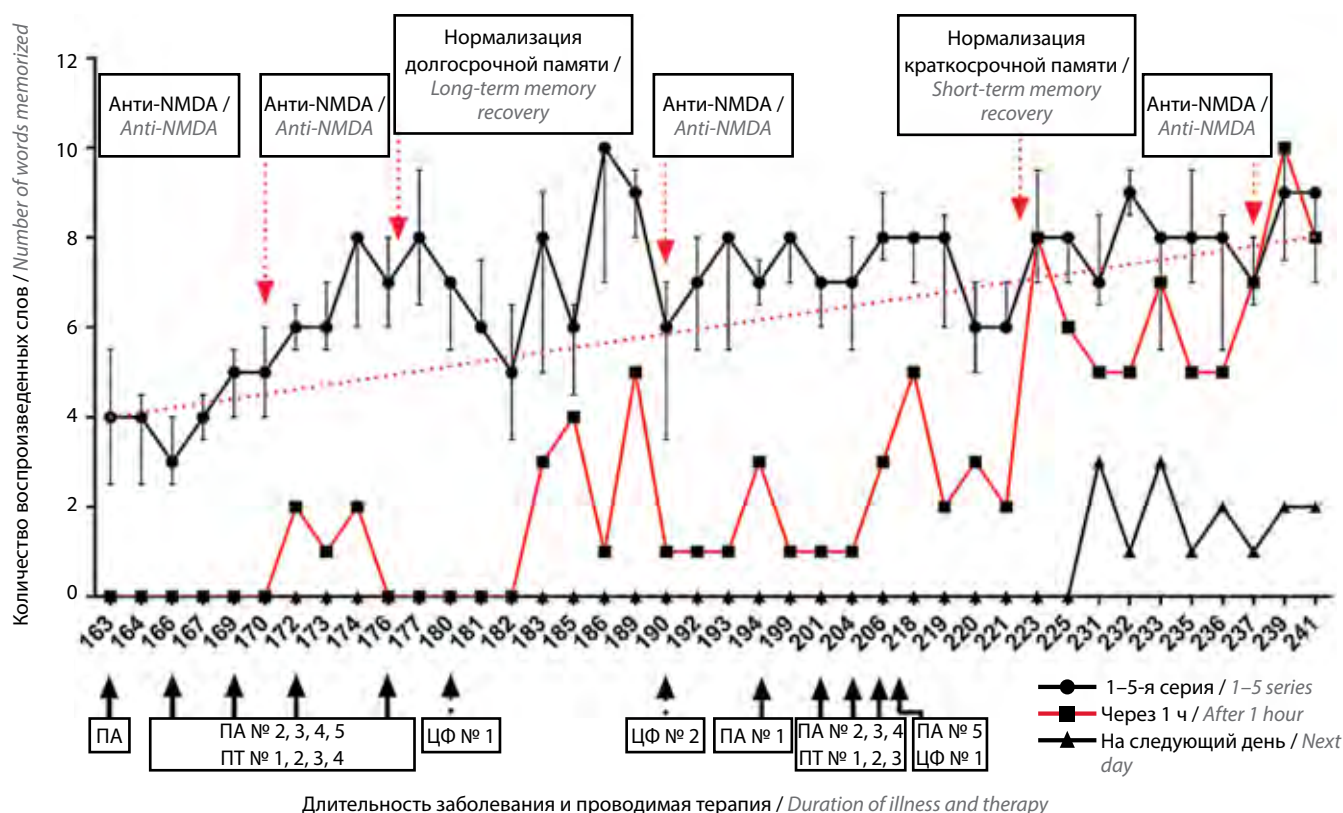


Рис. 4. Изменение краткосрочной и долгосрочной слуховой памяти на фоне проводимой комплексной патогенетической терапии. ПА — операция плазмафереза; ЦФ — пульс-терапия 1,0 г циклофосфамида; ПТ — пульс-терапия 1,0 г метилпреднизолона. 1–5-я серии воспроизведения 10 слов (черная линия с точками); воспроизведение 10 слов через 1 ч (красная линия); воспроизведение 10 слов на следующий день (черная линия с треугольниками)

Fig. 4. Change in short-term and long-term auditory memory against the background of complex pathogenetic therapy. ПА — plasmapheresis; ЦФ — pulse therapy 1.0 g cyclophosphamide; ПТ — pulse therapy 1.0 g methylprednisolone. 1–5 series of 10 memorized words (black line with dots); reproduction of 10 words in 1 hour (red line); reproduction of 10 words the next day (black line with triangles)

памяти, несмотря на то, что данный аспект не входит в диагностические критерии NMDA-энцефалита [12] (рис. 5).

Спустя 6 сут от начала лечения наблюдалось восстановление краткосрочной слуховой памяти (после операции ПФ № 3 с пульс-терапией метилпреднизолоном № 2). С 10-х суток после операции ПФ № 4 отмечено статистически значимое повышение воспроизведения слов (рангово-знаковый критерий Уилкоксона, $p = 0,04$). Улучшение краткосрочной памяти сопровождалось снижением титра анти-NMDA-антител с 1:640 до 1:80. Тенденция к восстановлению долгосрочной памяти отмечена с 7–10-х суток проведения патогенетической терапии, с более выраженной динамикой к 20-м суткам. Расчет коэффициента потери информации (K) через 1 ч после запоминания в течение 1-го месяца проводимой терапии составил $_{66,7}^{100,0}_{100,0} \%$, в течение 2-го месяца — $_{42,6}^{62,1}_{80,9} \%$, в течение 3-го месяца — $_{13,5}^{26,5}_{38,9} \%$. Восстановление долгосрочной памяти с возможностью воспроизведения слов на следующее утро наблюдалось только спустя 2 мес от начала терапии, демонстрируя длительность процессов восстановления, на фоне проведения комбинирован-

ной эскалационной схемы патогенетической терапии (см. рис. 5).

Кривые запоминания отличались по своей структуре в 1-й и в последующие 2 мес терапии (рис. 6). Зигзагообразный характер кривой, наблюдавшийся в первые 30 сут терапии, свидетельствует о неустойчивости внимания и дисфункции нейродинамического комплекса (постоянная сонливость, трудное пробуждение). В последующие 2 мес на фоне прогрессирующего улучшения кратковременной памяти кривая запоминания имела форму высокого плато, что не только свидетельствует о неполном восстановлении объема кратковременной памяти, но и отражает эмоциональную вялость. Данный аспект подтверждается появлением первой мотивированной умственной деятельности (занятия с дочерью, книги, смартфон) в начале 2-го месяца и эмоциональных реакций на неудачи в выполнении тестов и упражнений только спустя 45 сут от начала терапии.

Перед началом цикла патогенетической терапии при оценке когнитивных функций наибольшее затруднение вызывали задания, отражающие пространственно-временную ориентацию (месяц, число, год, место

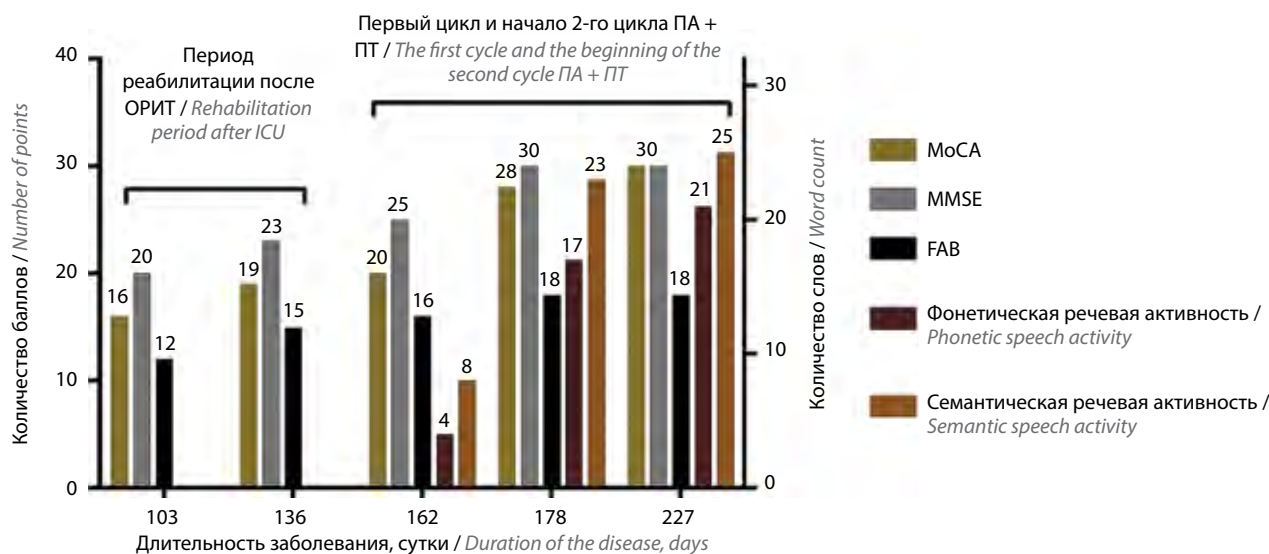


Рис. 5. Изменение когнитивных функций на фоне лечения. Норма: MoCA 26–30 баллов; MMSE 28–30 баллов; FAB 17–18 баллов; фонетическая речевая активность – 12–16 слов; семантическая речевая активность – 15–22 слов. ПА – плазмаферез; ПТ – пульс-терапия

Fig. 5. Change in cognitive function during treatment. Norm: MoCA 26–30 b.; MMSE 28–30 b.; FAB 17–18 b.; phonetic speech activity – 12–16 words; semantic speech activity – 15–22 words. PA – plasmapheresis; PT – pulse therapy

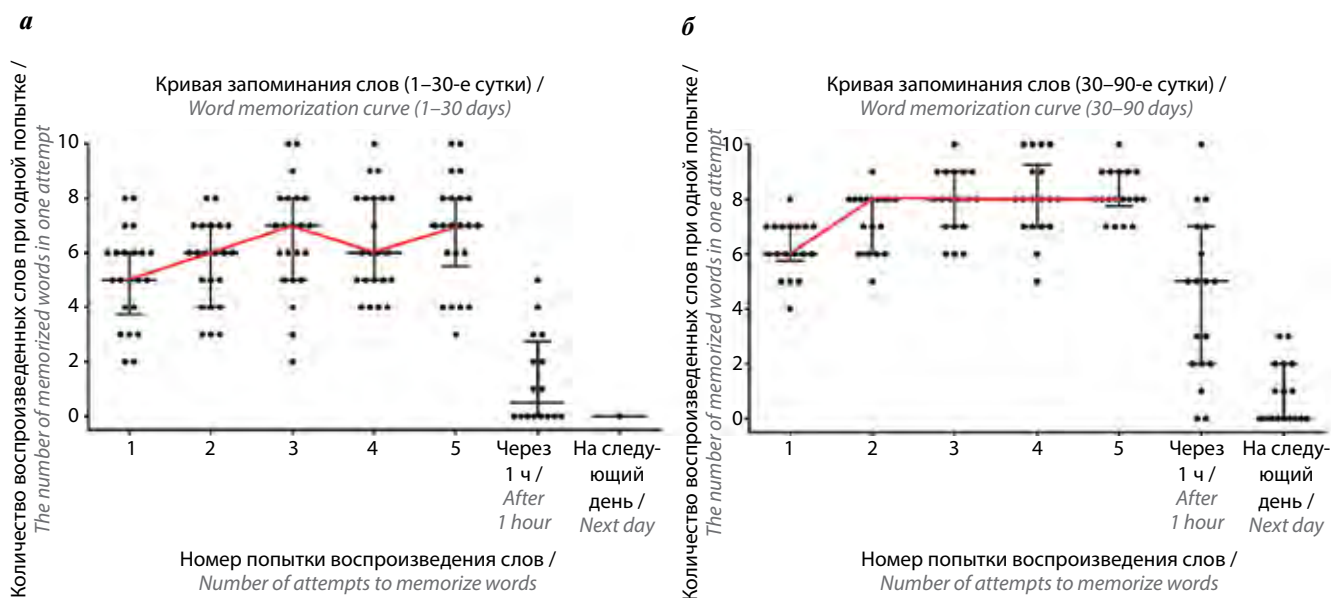


Рис. 6. Кривая запоминания 10 слов (по А.Р. Лурия, 1969) в первые 30 сут терапии (а) и в период 30–90 сут (б). Центральные тенденции и вариационные ряды представлены в виде Me [Q25; Q75]

Fig. 6. Curve of memorization of 10 words (according to A.R. Luria, 1969) in the first 30 days of therapy (a) and in the period 30–90 days (b). Central trends and variation series are presented in the form of Me [Q25; Q75]

нахождения), оценивающие прочность слухоречевой памяти (отсроченное воспроизведение). По окончании 1-го цикла ПФ в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном когнитивный дефицит выражался лишь в затруднении отсроченного воспроизведения слов.

Только после завершения цикла патогенетической терапии пациентке проведена операция левосторонней аднексэктомии по поводу тератомы яичника (08.12.2017) на фоне продолжающейся базисной

терапии в течение года метотрексатом в таблетках (12 мг/нед), начатой после завершения 2-го цикла терапевтического афереза. Задержка в проведении аднексэктомии была связана с несогласием профильных специалистов в вопросе первоочередности и патогенетической целесообразности оперативного лечения. Применение длительной иммуносупрессивной терапии было обосновано наличием аутоиммунного триггера – тератомы яичника [40]. В течение последующих 3 лет нейропсихологический статус пациентки

соответствовал норме, при этом отмечалось снижение титра антител к NMDA-рецепторам (с 1:40 до 1:20) в течение 11 мес. Полная лабораторная ремиссия (1:10) была достигнута через 18 мес от начала заболевания.

Представленный клинический случай иллюстрирует ряд ключевых аспектов диагностики и терапии анти-NMDA-энцефалита:

1. Клиническая гетерогенность и высокая частота паранеопластической ассоциации требует мультидисциплинарного подхода (с участием неврологов, психиатров, гинекологов, реаниматологов, трансфузиологов и онкологов) для достижения оптимальных терапевтических результатов.
2. Выбор стратегии терапии должен учитывать возраст пациента, фазу заболевания, наличие ассоциации с новообразованием, преобладание определенных клинических проявлений анти-NMDA-энцефалита, сопутствующие заболевания и осложнения.
3. Эффективность тактики определяется рациональным комбинированием, а не последовательным применением средств патогенетической терапии 1-й и 2-й линии, поскольку каждое из них не является самодостаточным [8, 35, 42]. В частности, необходимо раннее снижение уровня антител к NMDA-рецепторам в ликворе путем рациональ-

ного выбора средств терапевтического афереза с расчетом достаточного объема и кратности проводимых процедур. После снижения уровня IgG в периферической крови наблюдается снижение антител к NMDA-рецепторам в ликворе из-за их перераспределения между внутрисосудистым и интратекальным компартментами. При выборе оптимального метода ТА предпочтение отдается высокообъемным, полу- или селективным процедурам (ИС → каскадная плазмофильтрация → ПО). Одновременно необходимо использовать средства иммуносупрессии, выбор которых зависит от фазы заболевания, обеспечивающие блокирование ресинтеза патогенных антител. При наличии сопутствующих инфекционных процессов целесообразно завершать комбинацию проведением терапии ВВИГ.

В представленном клиническом примере вышеизложенный подход реализован на амбулаторном этапе с использованием среднеобъемного мембранного ПФ за счет увеличения кратности операций. Причиной позднего удаления тератомы являлась первоначальная несогласованность с профильными специалистами в вопросе правомерности диагноза новообразования, рассматриваемого ими исходно как киста яичника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vitaliani R., Mason W., Ances B. et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005;58:594–604. DOI: 10.1002/ana.20614.
2. Bloch M.H., Hwang W.C., Baehring J.M., Chambers S.K. Paraneoplastic limbic encephalitis: ovarian cancer presenting as an amnesic syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;104:1174–7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000128110.31784.c8.
3. Dalmau J., Tuzun E., Wu H.Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25–36. DOI: 10.1002/ana.21050.
4. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63–74. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70253-2.
5. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013;81:1058–63. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.
6. Day G.S., Laiq S., Tang-Wai D.F., Munoz D.G. Abnormal neurons in teratomas in NMDAR encephalitis. *JAMA Neurol* 2014;71:717–24. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.488.
7. Zhang L., Liu X., Jiang X.Y. et al. Late-onset anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in China. *Epilepsy Behav* 2018;84:22–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.025.
8. Bartolini L. Practice current: How do you treat anti-NMDA receptor encephalitis? *Neurol Clin Pract* 2016;6:69–72. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000219.
9. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091–8. DOI: 10.1016/s1474-4422(08)70224-2.
10. Scotton W.J., Karim A., Jacob S. Glutamate receptor antibodies in autoimmune central nervous system disease: Basic mechanisms, clinical features, and antibody detection. *Methods Mol Biol (Clifton, NJ)* 2019;1941:225–55. DOI: 10.1007/978-1-4939-9077-1_15.
11. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157–65. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1.
12. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391–404. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00401-9.
13. Gresa-Arribas N., Titulaer M.J., Torrents A. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167–77. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70282-5.
14. Finke C., Kopp U.A., Pruss H. et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83:195–8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411.
15. Reeves H.M., Winters J.L. The mechanisms of action of plasma exchange. *Brit J Haematol* 2014;164:342–51. DOI: 10.1111/bjh.12629.
16. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apheresis* 2019;34:171–354. DOI: 10.1002/jca.21705.
17. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*

- (Clin Res Edn) 2008;336:924–6.
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
18. Heine J., Ly L.T., Lieker I. et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016;263:2395–402.
DOI: 10.1007/s00415-016-8277-y.
 19. Kohler W., Ehrlich S., Dohmen C. et al. Tryptophan immunoabsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015;22:203–6.
DOI: 10.1111/ene.12389.
 20. Dogan Onugoren M., Golombeck K.S., Bien C. et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e207.
DOI: 10.1212/nxi.0000000000000207.
 21. Ehrlich S., Fassbender C.M., Blaes C. et al. [Therapeutic apheresis for autoimmune encephalitis: a nationwide data collection]. *Der Nervenarzt* 2013;84:498–507.
DOI: 10.1007/s00115-012-3710-7.
 22. Zhang Y., Liu G., Jiang M. et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurotherapeutics* 2019;16:828–37.
DOI: 10.1007/s13311-019-00725-4.
 23. Pham H.P., Daniel-Johnson J.A., Stotler B.A. et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apheresis* 2011;26:320–25.
DOI: 10.1002/jca.20311.
 24. Suppiej A., Nosadini M., Zuliani L. et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev* 2016;38:613–22.
DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.009.
 25. DeSena A.D., Noland D.K., Matevosyan K. et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apheresis* 2015;30:212–6.
DOI: 10.1002/jca.21363.
 26. Martinez-Hernandez E., Horvath J., Shiloh-Malawsky Y. et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011;77:589–93.
DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136.
 27. Nunez-Enamorado N., Camacho-Salas A., Belda-Hofheinz S. et al. Fast and spectacular clinical response to plasmapheresis in a paediatric case of anti-NMDA encephalitis. *Revista De Neurologia* 2012;54:420–4.
 28. Smith J.H., Dhamija R., Moseley B.D. et al. N-methyl-D-aspartate receptor autoimmune encephalitis presenting with opsoclonus-myoclonus: treatment response to plasmapheresis. *Arch Neurol* 2011;68:1069–72.
DOI: 10.1001/archneurol.2011.166.
 29. Hermans T., Santens P., Matton C. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: still unknown and underdiagnosed by physicians and especially by psychiatrists? *Acta Clin Belgica* 2018;73:364–7.
DOI: 10.1080/17843286.2017.1392077.
 30. Zhang L., Wu M.Q., Hao Z.L. et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav* 2017;68:57–65.
DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019.
 31. Rypulak E., Borys M., Piwowarczyk P. et al. Successful treatment of anti-NMDA receptor encephalitis with a prompt ovarian tumour removal and prolonged course of plasmapheresis: A case report. *Mol Clin Oncol* 2016;5:845–9.
DOI: 10.3892/mco.2016.1054.
 32. Bartolini L., Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol* 2017;264:647–53.
DOI: 10.1007/s00415-017-8407-1.
 33. Liba Z., Sebronova V., Komarek V. et al. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *Lancet Neurol* 2013;12:424, 425.
DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70070-X.
 34. Lee W.J., Lee S.T., Moon J. et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824–32.
DOI: 10.1007/s13311-016-0442-6.
 35. Irani S.R., Bera K., Waters P. et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–67.
DOI: 10.1093/brain/awq113.
 36. Dalmau J., Geis C., Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Rev* 2017;97:839–87.
DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
 37. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Изд-во МГУ, 1969. [Luriya A.R. Higher cortical functions in man and their impairment caused by local brain damage. Moscow: Moscow State University Publishing House, 1969. (In Russ.)].
 38. Venkatesan A., Adatia K. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: From Bench to Clinic. *ACS Chem Neurosci* 2017;8:2586–95.
DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00319.
 39. Bacchi S., Franke K., Wewegama D. et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review. *J Clin Neurosci* 2018;52:54–9.
DOI: 10.1016/j.jocn.2018.03.026.
 40. Dai Y., Zhang J., Ren H. et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:485.e481–485.e410.
DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.026.
 41. Schimmel M., Bien C.G., Vincent A. et al. Successful treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting with catatonia. *Arch Dis Childhood* 2009;94:314–6.
DOI: 10.1136/adc.2008.149021.
 42. Byrne S., McCoy B., Lynch B. et al. Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis? *Devel Med Child Neurol* 2014;56:794–6.
DOI: 10.1111/dmcn.12411.

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Д.И. Скулябин, А.А. Соколов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 Т.В. Булгакова, С.В. Лапин, Е.А. Кондратьева: анализ полученных данных, написание текста рукописи;
 М.В. Захаров, А.Н. Мошникова, А.Н. Бельских: обзор публикаций по теме статьи;
 А.С. Мануилов, В.А. Царгуш, Р.В. Деев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text article;
 D.I. Skulyabin, A.A. Sokolov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the article nuscript;
 T.V. Bulgakova, S.V. Lapin, E.A. Kondratyeva: analysis of the data obtained, writing the article;
 M.V. Zakharov, A.N. Moshnikova, A.N. Belskikh: a review of publications on the topic of the article;
 A.S. Manuilov, V.A. Tsargush, R.V. Deev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Д.И. Скулябин / D.I. Skulyabin: <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

А.Н. Мошникова / A.N. Moshnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

А.А. Соколов / A.A. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

Е.А. Кондратьева / E.A. Kondratyeva: <https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Т.В. Булгакова / T.V. Bulgakova: <https://orcid.org/0000-0002-4513-7364>

А.С. Мануилов / A.S. Manuilov: <https://orcid.org/0000-0003-4627-4974>

А.Н. Бельских / A.N. Belskikh: <https://orcid.org/0000-0002-0421-379>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed an informed consent to conduct the studies and publish her data.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54



POLR3A-ассоциированная гипомиелинизированная лейкодистрофия: описание клинического случая и обзор литературы

А.Ф. Муртазина, Т.В. Маркова, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, О.А. Шагина, Е.Л. Дадали*ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1***Контакты:** Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Гипомиелинизированные лейкодистрофии (ГЛ) – группа генетически гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением миелинизации. Одной из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных ГЛ является ГЛ 7-го типа, обусловленная мутациями в гене *POLR3A*.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик российского пациента с ГЛ 7-го типа и обзор опубликованных данных.

Пробанд – ребенок 7 лет с ГЛ 7-го типа. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, магнитно-резонансной томографии головного мозга и результатов молекулярно-генетического анализа.

У наблюдаемого нами больного выявлено 2 варианта нуклеотидной последовательности в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *POLR3A*, каждая из которых была описана ранее у пациентов с варьируемыми клиническими проявлениями нейродегенеративных заболеваний. Особенности клинических проявлений у нашего пациента были манифестация болезни на 1-м году жизни, преобладание в клинической картине мозжечковой симптоматики, нарушение движения нижней челюсти, приводящее к усилению дизартрии, задержка формирования постоянных зубов и низкорослость. Выявленные признаки указывают на течение болезни средней тяжести, что связано с разным эффектом обнаруженных у пробанда мутаций.

POLR3A-ассоциированные заболевания представляют собой группу клинически полиморфных состояний, дебютирующих с раннего детского до взрослого возраста. Клинические проявления у пациентов с различными типами и локализацией мутаций могут характеризоваться изолированной спастической атаксией или сочетающейся с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом, изолированной или осложненной спастической параличей, а также сочетанием атаксии с экстрапирамидными симптомами. Представленное нами наблюдение демонстрирует сложность диагностики болезни в детском возрасте, в отсутствие специфического набора клинических симптомов и характерных признаков при визуализации мозга.

Ключевые слова: гипомиелинизированная лейкодистрофия 7-го типа, *POLR3A*, спастическая атаксия

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Маркова Т.В., Орлова А.А. и др. *POLR3A*-ассоциированная гипомиелинизированная лейкодистрофия: описание клинического случая и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2021; 11(4):48–54. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54.

POLR3A-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review

A.F. Murtazina, T.V. Markova, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, E.L. Dadali*Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia***Contacts:** Aysylu Fanzirovna Murtazina aysylumurtazina@gmail.com

Hypomyelinating leukodystrophies (HL) is a group of genetically heterogeneous neurodegenerative disorders characterized by a lack of brain myelin deposition. One of the most common autosomal recessive HL is HL type 7 caused by mutations in the *POLR3A* gene. We reported the first clinical case of a Russian patient with HL type 7.

Proband is a 7-year-old patient with HL type 7. The diagnosis was confirmed by genealogy, neurological examination, brain magnetic resonance imaging and molecular genetic testing.

Two compound-heterozygous variants in the *POLR3A* gene were revealed in the patient. Each variant was described earlier in patients with variable clinical manifestations of neurodegenerative diseases. The peculiarities of clinical manifestations in our patient were the manifestation of the disease in the first year of life, the predominance of cerebellar symptoms, a movement limitation of the jaw, leading to worsening of dysarthria, a delay in the formation of permanent teeth and short stature. The course of the disease was moderate that could be explained by different effect of the variants in the *POLR3A* gene.

POLR3A-related disease is a group of clinically heterogeneous disorders manifesting from early childhood to adulthood and characterized by isolated spastic ataxia or ataxia combined with oligodontia and hypogonadotropic hypogonadism, isolated or complicated spastic paraplegia, as well as a combination of ataxia with extrapyramidal symptoms. Our case report demonstrates the complexity of diagnostic process in the absence of a peculiar clinical picture and specific changes in brain imaging.

Key words: hypomyelinating leukodystrophy type 7, *POLR3A*, spastic ataxia

For citation: Murtazina A.F., Markova T.V., Orlova A.A. et al. *POLR3A*-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):48–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54.

Введение

Гипомиелинизированные лейкодистрофии (ГЛ) — группа генетически гетерогенных нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением миелинизации [1]. К настоящему времени идентифицировано 22 генетических варианта ГЛ, 17 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 4 — аутосомно-доминантно и 1 — сцепленно с X-хромосомой [1]. Одной из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных ГЛ является ГЛ 7-го типа (OMIM: 607694), обусловленная мутациями в гене *POLR3A*, локализованном на хромосоме 10q22.3. Характерной особенностью этой формы является сочетание неврологической симптоматики с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом [2, 3]. Первое описание болезни было сделано S. Atrouni и соавт., которые сообщили о больных из большой сирийской семьи и предположили аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания [4]. Этиологический фактор ГЛ 7-го типа был установлен G. Bernard и соавт. в 2011 г., обнаружившими мутации в гене *POLR3A* у пациентов со сходной клинической симптоматикой [5]. Белковый продукт гена — одна из субъединиц РНК-полимеразы 3-го типа, осуществляющей синтез и созревание небольших некодирующих РНК, участвующих в регуляции основных клеточных процессов [6]. Патогенез болезни окончательно не изучен. Выдвигаются 2 гипотезы, объясняющие гипомиелинизацию головного мозга: нарушение синтеза тРНК, приводящее к изменению трансляции во время процессов миелинизации, и изменение транскрипции специфических некодирующих РНК, необходимых для развития миелина [6, 7].

Показано существование выраженного полиморфизма клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *POLR3A*. Описано несколько аллельных вариантов ГЛ со специфическим набором клинических признаков, характеризующихся: 1) гипомиелинизацией, атаксией, спастикой, олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом; 2) гипомиели-

низацией, тремором и атаксией; 3) гипомиелинизацией с олигодонтией; 4) гипомиелинизацией с атрофией мозжечка и гипоплазией мозолистого тела [2–4, 8–10]. Кроме того, мутации в гене *POLR3A* обнаружены у больных с гипокинезией, дистонией и поражением подкорковых ядер по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), спастической атаксией или спастической параплегией с поздним дебютом без признаков нарушения миелинизации головного мозга [11, 12]. Также мутации в гене *POLR3A* являются причиной прогероидного синдрома Видемана—Раутенштрауха (OMIM: 264090), который характеризуется задержкой физического развития в пренатальном и постнатальном периодах и дизморфическими чертами строения в виде треугольного лица, выступающей спинки носа, микростомии, микрогнатии, увеличения размера родничков, псевдогидроцефалии, липодистрофии и аномалии зубов [13]. В литературе имеются единичные работы, посвященные анализу клинико-генетических корреляций у пациентов с мутациями в гене *POLR3A*. Вместе с тем проведение такого анализа будет способствовать совершенствованию представлений о патогенетических механизмах отдельных аллельных вариантов заболеваний, прогнозированию тяжести их течения и спектра клинических проявлений.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик российского пациента с ГЛ 7-го типа, обусловленной мутациями в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *POLR3A*, и обзор опубликованных данных.

Пациент в возрасте 7 лет, проживает на территории РФ и находится под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с ГЛ 7-го типа, обусловленной мутациями в гене *POLR3A*. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, МРТ головного мозга и результатов молекулярно-генетического анализа.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Geno micDNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило $\times 62,5$, количество таргетных областей с покрытием ≥ 10 —98,25 %. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству. Выявленные у больного варианты нуклеотидной последовательности верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

Родителями ребенка были представлены данные МРТ головного мозга, проведенной на аппарате GE 3T Discovery 750.

От родителей больного получено письменное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пробанд — мальчик 7 лет, родители которого обратились с жалобами на задержку физического развития, нарушение координации движений, частые падения при ходьбе, выраженное дрожание головы и рук, трудность закрывания рта, повышенное слюноотечение, нарушение речи.

Ребенок от 1-й беременности, от 1-х срочных родов. Родился с массой тела 3700 г, длиной тела 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов, выписан на 3-и сутки жизни. Отмечалась задержка темпов раннего моторного и психоречевого развития: самостоятельно сел с 11 мес, вставал у опоры с 1 года 6 мес, ходил без поддержки с широкой базой опоры с 3 лет 9 мес. Отмечались частые падения. С возраста 1 год говорил отдельные слова, фразовая речь сформировалась к 4-летнему возрасту, однако отмечалась дизартрия. С 2 лет 6 мес наблюдался с подозрением на детский церебральный паралич. С 6 лет возник регресс приобретенных навыков, ребенок перестал самостоятельно ходить, нарушилось движение нижней челюсти, в связи с чем выросла дизартрия вплоть до отсутствия возможности произнесения звуков. После выпадения молочных зубов долгое время не появляются постоянные коренные зубы.

При осмотре ребенка: окружность головы 50 см ($-1,7\sigma$), масса тела 17 кг ($-2,75\sigma$), рост 112 см ($-2,42\sigma$). Говорит отдельные слова, речь дизартрична. Слюноотечение, глоточный и небный рефлексы повышены, испытывает трудности при закрывании рта, еде. Улыбчив. Обращенную речь понимает, просьбы выполняет. При не-



Рис. 1. Пробанд 7 лет с POLR3A-ассоциированной гипомиелинизированной лейкодистрофией. Обращают на себя внимание широкая база опоры и плоско-вальгусная деформация стоп в положении стоя. Лицевые фенотипические особенности отсутствуют

Fig. 1. Proband 7 years old with POLR3A-associated hypomyelinated leukodystrophy. It is noted wide support base and pes plano valgus. Peculiar facial features are absent

врологическом осмотре выявлены признаки статической и динамической мозжечковой атаксии. Ребенок может кратковременно стоять без поддержки на широко поставленных ногах (рис. 1). В позе Ромберга — падение. Самостоятельно не ходит. Мышечный тонус в ногах не изменен, в руках снижен. Сухожильные рефлексы с ног оживлены, без патологических стопных знаков, с рук — снижены, отмечается симптом Оршанского в локтевом суставе. Плоско-вальгусная деформация стоп. Тазовые функции контролирует. Навыки самообслуживания сформированы частично. Дизморфических черт строения лица не выявлено.

Результаты лабораторных анализов крови и мочи без особенностей. Проведенные функциональные методы исследования (электроэнцефалография, электромиография) изменений не выявили.

Магнитно-резонансная томография мозга выполнена дважды в возрасте 2 лет 6 мес и 5 лет. В возрасте 2 лет

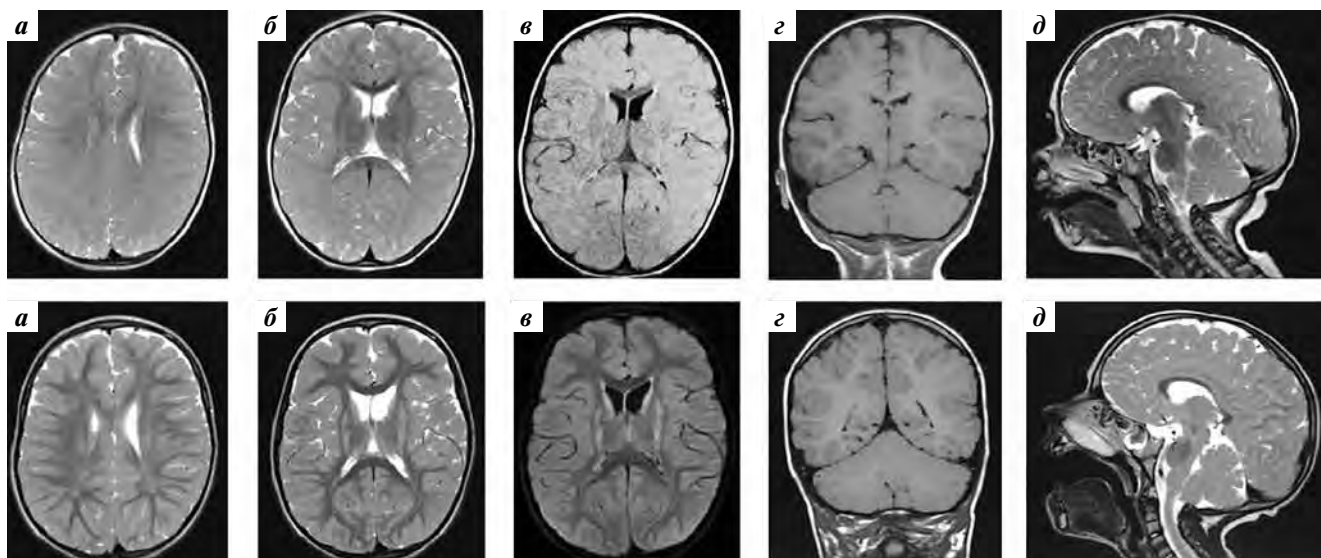


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга больного в возрасте 2 лет (ряд 1) и в возрасте 5 лет (ряд 2). Прослеживаются признаки неравномерной билатеральной диффузной задержки миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка, снижения дифференциации на белое и серое вещество: а, б, д — в режиме T2; в — в режиме T2 FLAIR; г — в режиме T1 FLAIR

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging of a patient at the age of 2 years (row 1) and at the age of 5 years (row 2). There are signs of bilateral delay of myelination of the white matter, brainstem, corpus callosum and cerebellum, a decrease in differentiation of white and gray matter: а, б, д — T2 mode; в — T2 FLAIR mode; г — T1 FLAIR mode

6 мес выявлены признаки неравномерной билатеральной диффузной задержки миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка, снижения дифференциации на белое и серое вещество (рис. 2). При проведении МРТ головного мозга через 3 года выявлена отрицательная динамика в виде нарастания объема поражения подкорковых и стволовых структур. Для уточнения диагноза проведено полное секвенирование экзона, в результате которого обнаружены ранее описанные как патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *POLR3A* (NM_007055.3) в гетерозиготном состоянии: вариант в 13-м интроне с.1771-7C>G (chr10:79769440G>C), приводящий к нарушению сайта сплайсинга, и вариант в 14-м экзоне с.1787C>T, приводящий к замене аминокислоты в 596-й позиции белка (p.Thr596Met). Валидация выявленных вариантов и сегрегационный анализ осуществлены методом прямого секвенирования по Сэнгеру пробанду и его родителям. Родители являются гетерозиготными носителями выявленных вариантов, соответственно их транс-положение установлено.

Обсуждение

Гипомиелинизированная лейкодистрофия 7-го типа — одна из аутосомно-рецессивных форм группы нейродегенеративных заболеваний, возникающих в результате нарушения процесса миелинизации головного мозга [8]. В отличие от лейкодистрофий из группы лизосомных болезней накопления, большинство белковых продуктов генов, ответственных за возникновение ГЛ, обеспечивают процессы формирования мие-

лина во внутриутробном периоде [6, 7]. Возникновение ГЛ 7-го типа обусловлено мутациями в гене *POLR3A*, белковый продукт которого является одной из четырех субъединиц полимераза 3-го типа [7, 8]. Мутации в генах, кодирующих 3 другие субъединицы этого фермента: *POLR3B*, *POLRIC*, *POLR3K*, приводят к возникновению ГЛ 8, 11 и 21-го типов соответственно [3, 7].

Выявлен выраженный полиморфизм клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *POLR3A*. У большинства больных возникает классический вариант ГЛ 7-го типа, характеризующийся сочетанием задержки физического развития, мозжечковой атаксии, спастики, олигодонтии, гонадотропного гипогонадизма и нарушения миелинизации головного мозга по данным МРТ. Первые признаки заболевания могут отмечаться на 1-м году жизни в виде задержки раннего моторного развития или в возрасте 3–4 лет, когда возникает регресс приобретенных двигательных навыков [3]. Первым проявлением заболевания в большинстве случаев являются расстройства координации движений. У 20 % больных отмечается ограничение зрения вверх. По мере прогрессирования заболевания развиваются нарушение глотания, расстройство экспрессивной речи и пирамидная симптоматика [3]. Средний возраст инвалидизации вследствие прогрессирующей спастичности и мозжечковой атаксии больных составляет 16,1 года. Агенезия зубов проявляется гиподонтией, отсутствием от 1 до 5 постоянных зубов, или олигодонтией, отсутствием 6 и более постоянных зубов [14]. Нарушения формирования зубов отмечаются более чем у 80 % больных [3]. У многих больных не формируются вторичные

половые признаки, что является проявлением гипогонадотропного гипогонадизма. У половины больных отмечается нанизм, обусловленный низким уровнем гормона роста [3]. Помимо классического фенотипа ГЛ описана широкая вариабельность фенотипических проявлений у пациентов с мутациями в гене *POLR3A* — от изолированного спастического парализа без признаков нарушения миелинизации головного мозга до неонатального прогероидного синдрома. Наличие клинического полиморфизма может быть следствием различного влияния отдельных мутаций на функцию белкового продукта гена. Показано, что у больных с мутацией, приводящей к потере функции белка (loss-of-function), на 1 аллеле отмечаются ранний дебют заболевания и более выраженные клинические проявления [10]. Наличие такого типа мутации на обоих аллелях приводит к развитию неонатального прогероидного синдрома Видемана—Раутенштрауха [13].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные анализу фенотипических проявлений. Так, М. Миннегор и соавт. в 2017 г., проведя секвенирование полного экзона в группе больных со спастической параплегией и церебеллярной атаксией, у которых не была выявлена этиология заболевания, показали, что около 3 % случаев обусловлено биаллельными мутациями в гене *POLR3A* [11]. У более чем 80 % этих пациентов обнаружена мутация с.1909+22G>A в 14-м интроне гена. Этот вариант в гетерозиготном состоянии в сочетании с мутацией, приводящей к потере функции белка, обнаружен у больных с дебютом в подростковом и юношеском возрасте с сочетанием спастической атаксии, тремора, расстройств чувствительности и олигодонтии в результате тяжелого остеопороза [11]. Наличие данной мутации в гомозиготном состоянии приводило к развитию другого фенотипа — атаксии-аксональной нейропатии в сочетании с интеллектуальным дефицитом, формирующимся по мере прогрессирования заболевания во взрослом возрасте. У всех пациентов с наличием этого интронного варианта не было выявлено значимой гипомиелинизации структур головного мозга, отмечался лишь гиперинтенсивный сигнал вдоль верхних ножек мозжечка от зубчатого ядра до среднего мозга [11].

На сегодняшний день в гене *POLR3A* описано 126 однонуклеотидных замен, из которых 106 являются миссенс- и нонсенс-вариантами и 20 — влияющими на сплайсинг. Также описано 17 делеций и инсерций с захватом менее 10 пар нуклеотидов и 3 крупные делеции с захватом нескольких экзонов гена *POLR3A* (https://my.qiagen.digitalinsights.com/bbp/view/hgmd/pro/search_gene.php).

У наблюдаемого нами пациента выявлены 2 варианта нуклеотидной последовательности в гене *POLR3A* (NM_007055.3): с.1771-7C>G (chr10:79769440G>C) и с.1787C>T (p.Thr596Met) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Обе эти мутации описаны ранее в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии

с другими мутациями. Показано, что у пациентов с мутацией с.1771-7C>G в 13-м интроне гена *POLR3A* в гомозиготном состоянии болезнь дебютирует в раннем детском возрасте с появления мозжечковой атаксии, сопровождающейся нарушением саккадического движения глаз, дизартрии и дисфагии, к которым по мере прогрессирования заболевания присоединяются экстрапирамидные нарушения в виде гипокинезии и дистонии [11]. Исследования, проведенные в 2020 г. I. Harting и соавт., Т. Hiraide и соавт., показали, что у больных с мутацией с.1771-7C>G в гомо- или гетерозиготном состоянии также редко выявляются признаки поражения белого вещества головного мозга при визуализации [15, 16], однако у них может обнаруживаться изолированная атрофия хвостатого ядра и скорлупы. При проведении функционального анализа этой мутации показано, что она влияет на сплайсинг и приводит к образованию 2 aberrантных транскриптов: один транскрипт с делетированным 14-м экзоном со сдвигом рамки считывания и возникновением преждевременного терминирующего кодона р. P591Mfs*9, а второй — с делецией 13–14-го экзонов и потерей 548–637-го аминокислотных остатков [11]. Второй вариант нуклеотидной последовательности с.1787C>T (р. Thr596Met), обнаруженный у нашего пациента, был описан ранее у одного больного в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.1909+22G>A [17]. Клинические проявления возникли в возрасте 18 лет и характеризовались нерезко выраженной пирамидной симптоматикой в ногах и признаками мозжечковой атаксии без нистагма и дизартрии. Умеренно выраженные клинические проявления заболевания у пациента свидетельствовали о меньшем патогенном влиянии данной мутации на функцию белкового продукта [17].

Таким образом, у наблюдаемого нами пациента выявлено 2 мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, каждая из которых была описана ранее как патогенная у пациентов с вариабельными клиническими проявлениями нейродегенеративных заболеваний. Особенности клинических проявлений у нашего пациента были появлением первых симптомов на 1-м году жизни, преобладание в клинической картине мозжечковой симптоматики, нарушение движения нижней челюсти, приводящее к усилению дизартрии, задержка формирования постоянных зубов и низкорослость. Выявленные признаки указывают на течение болезни средней тяжести, что связано с разным эффектом обнаруженных у пробанда мутаций. В силу возраста пробанда мы не могли подтвердить или исключить наличие у него гипогонадотропного гипогонадизма. В целом клиническая картина, наблюдаемая у пробанда, была менее тяжелой, чем у больных с мутацией с.1771-7C>G в гомозиготном состоянии, что проявляется отсутствием глазодвигательных и экстрапирамидных нарушений, однако значительно более выраженной, чем у пациентов с мутациями с.1787C>T и с.1909+22G>A

в компаунд-гетерозиготном состоянии. Кроме того, у наблюдаемого нами пациента обнаружены лишь нерезко выраженные признаки миелинизации с незначительной отрицательной динамикой за 3 года по данным МРТ головного мозга.

Таким образом, необходимо учитывать, что у больных с мутациями в гене *POLR3A* может формироваться широкий спектр неврологических симптомов, а гипомиелинизация при проведении МРТ головного мозга может отсутствовать или быть выражена нерезко. При этом могут отмечаться признаки поражения базальных ганглиев. Так, у наблюдаемого нами пациента обнаружены лишь нерезко выраженные признаки неравномерного нарушения миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, стволовых структур, мозолистого тела и мозжечка и снижения дифференциации на белое и серое вещество с незначительной отрицательной динамикой за 3 года.

Заключение

POLR3A-ассоциированные заболевания представляют собой группу клинически полиморфных состояний, дебютирующих с раннего детского до взрослого возраста. Клинические проявления у пациентов с различными типами и локализацией мутаций могут характеризоваться изолированной спастической атаксией или сочетающейся с олигодонтией и гипогонадотропным гипогонадизмом, изолированной или осложненной спастической параплегией, а также сочетанием атаксии с экстрапирамидными симптомами. Показано существование варьирующего возраста манифестации заболевания, а также динамики формирования клинического фенотипа по мере роста пациента. Представленное нами наблюдение демонстрирует сложность диагностики болезни в детском возрасте, в отсутствие специфического набора клинических симптомов и характерных признаков при визуализации мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pouwels P.J., Vanderver A., Bernard G. et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects. *Ann Neurol* 2014;76(1):5–19. DOI: 10.1002/ana.24194.
2. Timmons M., Tsokos M., Asab M.A. et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology* 2006;67:2066–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247666.28904.35.
3. Wolf N.I., Vanderver A., van Spaendonk R.M. et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by *POLR3A* and *POLR3B* mutations. *Neurology* 2014;83:1898–905. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001002.
4. Atrouni S., Daraze A., Tamraz J. et al. Leukodystrophy associated with oligodontia in a large inbred family: Fortuitous association or new entity? *Am J Med Genet A* 2003;118A:76–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.10019.
5. Bernard G., Chouery E., Putorti M.L. et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy [published correction appears in *Am J Hum Genet* 2012;91(5):972]. *Am J Hum Genet* 2011;89(3):415–23. DOI:10.1016/j.ajhg.2011.07.014.
6. Choquet K., Forget D., Meloche E. et al. Leukodystrophy-associated *POLR3A* mutations down-regulate the RNA polymerase III transcript and important regulatory RNA BC200. *J Biol Chem* 2019;294:7445–59. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006271.
7. Thiffault I., Wolf N.I., Forget D. et al. Recessive mutations in *POLR1C* cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III. *Nat Commun* 2015;6:7623. DOI: 10.1038/ncomms8623.
8. Bernard G., Thiffault I., Tetreault M. et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3–10q23.31. *Neurogenetics* 2010;11:457–64. DOI: 10.1007/s10048-010-0251-8.
9. La Piana R., Cayami F.K., Tran L.T. et al. Diffuse hypomyelination is not obligate for *POLR3*-related disorders. *Neurology* 2016;86(17):1622–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002612.
10. Perrier S., Gauquelin L., Fallet-Bianco C. et al. Expanding the phenotypic and molecular spectrum of RNA polymerase III-related leukodystrophy. *Neurol Genet* 2020;6(3):e425. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000425.
11. Minnerop M., Kurzwelly D., Wagner H. et al. Hypomorphic mutations in *POLR3A* are a frequent cause of sporadic and recessive spastic ataxia. *Brain* 2017;140(6):1561–78. DOI:10.1093/brain/awx095.
12. Ruggiero L., Iovino A., Dubbio R. et al. Multimodal evaluation of an Italian family with a hereditary spastic paraplegia and *POLR3A* mutations. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(11):2326–331. DOI: 10.1002/acn3.51221.
13. Wambach J.A., Wegner D.J., Patni N. et al. Bi-allelic *POLR3A* loss-of-function variants cause autosomal-recessive Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;103(6):968–75. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.010.
14. Bernard G., Vanderver A. *POLR3*-Related Leukodystrophy. 2012. In: GeneReviews®. Eds.: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. Seattle: University of Washington, 1993–2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>.
15. Harting I., Al-Saady M., Krageloh-Mann I. et al. *POLR3A* variants with striatal involvement and extrapyramidal movement disorder. *Neurogenetics* 2020;21(2):121–33. DOI: 10.1007/s10048-019-00602-4.
16. Hiraide T., Kubota K., Kono Y. et al. *POLR3A* variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev* 2020;42(4):363–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.12.012.
17. Infante J., Serrano-Cárdenas K.M., Corral-Juan M. et al. *POLR3A*-related spastic ataxia: new mutations and a look into the phenotype. *J Neurol* 2020;267(2):324–30. DOI: 10.1007/s00415-019-09574-9.

Вклад авторов

А.Ф. Муртазина: обзор литературы, написание текста, сбор материала;
Т.В. Маркова, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова: сбор материала;
О.А. Шагина: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
Е.Л. Дадали: обзор литературы, написание текста, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать.

Authors' contributions

A.F. Murtazina: literature review, article writing, material collection;
T.V. Markova, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova: material collection;
O.A. Shchagina: material collection, literature review, final article approval;
E.L. Dadali: literature review, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
А.А. Орлова / A.A. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

Статья поступила: 01.11.2021. **Принята к публикации:** 02.12.2021.

Article submitted: 01.11.2021. **Accepted for publication:** 02.12.2021.

Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения

А.К. Шакарян^{1,2}, И.В. Митрофанова³, С.В. Шахгильдян^{1,3}

¹ФГАНУ «Научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; Россия, 108819 Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63

Контакты: Армен Каренович Шакарян 90329764@mail.ru

Опоясывающий герпес является проявлением реактивации инфекции после перенесенной ветряной оспы. Одним из вариантов проявлений опоясывающего герпеса является синдром Рамсея Ханта, который развивается при поражении ганглия VII пары черепных нервов. Диагностика синдрома Рамсея Ханта часто основывается на сочетании сыпи в области наружного уха и периферического пареза мимических мышц. В статье приводится описание редкого клинического случая синдрома Рамсея Ханта у ребенка без клинических признаков иммунодефицита, с развитием одностороннего паралича мимической мускулатуры и воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости. Проводилась сочетанная терапия ацикловиром с высокими дозами метилпреднизолона, с хорошим клиническим эффектом. Впервые выявлены отклонения в иммунном статусе (сниженная концентрация маркеров наивных Т-лимфоцитов (TREC)), которые могли быть связаны с развитием опоясывающего герпеса у ребенка.

Ключевые слова: дети, герпес зостер, опоясывающий герпес, синдром Рамсея Ханта, неврит лицевого нерва

Для цитирования: Шакарян А.К., Митрофанова И.В., Шахгильдян С.В. Синдром Рамсея Ханта у ребенка: описание случая и выбор тактики лечения. Нервно-мышечные болезни 2021;11(4):55–60. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60.

Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach

A.K. Shakaryan^{1,2}, I.V. Mitrofanova³, S.V. Shakhgildyan^{1,3}

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences; Build. 1, Home Ownership 8, Pos. Instituta Poliomiellita, Moskovskiy Settlement, 108819 Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Infection Disease Hospital № 1; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Armen Karenovich Shakaryan 90329764@mail.ru

Herpes zoster is a manifestation of the reactivation of an infection after chickenpox. One of the manifestations of herpes zoster is Ramsey Hunt syndrome, which develops when the ganglion of the VII pair of cranial nerves is involved in process. Diagnosis of Ramsey Hunt syndrome is often based on a combination of a rash in the outer ear and peripheral paresis of the facial muscles. The article describes a rare clinical case of herpes zoster in a child without clinical signs of immunodeficiency, with the development of unilateral paralysis of the facial muscles, pleocytosis in the cerebrospinal fluid. Therapy was performed with a combination of acyclovir and high doses of methylprednisolone with a good clinical effect. It is first mentioning of deviations in the immune status (decreased concentration of the number of markers of naive T-lymphocytes (TREC)) were revealed, which could be associated with the development of herpes zoster in a child.

Key words: infants, herpes zoster, varicella zoster virus, Ramsey Hunt syndrome, facial nerve palsy

For citation: Shakaryan A.K., Mitrofanova I.V., Shakhgildyan S.V. Ramsey Hunt syndrome in the child: case report and treatment approach. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(4):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-55-60.

Вirus *Varicella zoster* (VZV) распространен повсеместно и является одним из наиболее высококонтагиозных возбудителей инфекционных болезней у человека. Первый контакт с VZV у большинства людей приводит к развитию ветряной оспы, проявляющейся лихорадкой и нарастающей везикулезной сыпью и в большинстве случаев заканчивающейся выздоровлением в течение 2–3 нед. Наиболее часто встречающиеся неврологические осложнения возникают во время острой фазы болезни либо в течение первых 3 нед после нее и представлены мозжечковой атаксией, менингитами, церебеллитами, миелитами и полинейропатиями [1, 2]. Поражения нервной системы связаны как с прямым повреждающим действием вируса, так и со следствием поражения сосудов, в том числе *vasa vasorum* и *vasa nervorum* [3]. После острой инфекции вырабатывается иммунитет, при этом вирус сохраняется в организме, персистируя в нервных ганглиях [4]. Реактивация вируса чаще возникает у взрослых и может быть вызвана множеством причин, среди которых тяжелые инфекционные или соматические заболевания, иммуносупрессивное состояние, переохлаждение, длительный стресс [5]. Развивается клиническая картина опоясывающего герпеса (ОГ) — поражение кожи в пределах дерматома с появлением типичных везикул, которым предшествуют чувствительные нарушения. В процесс могут вовлекаться краниальные (V, VII, VIII пары) и периферические нервы туловища и конечностей. Неврит лицевого нерва, вызванный воспалением коленчатого ганглия и сопровождающийся везикулезными высыпаниями в наружном слуховом проходе и ушной раковине («ушная форма», или *herpes zoster oticus*), ротовой полости, был описан James Ramsay Hunt в 1907 г. [6]. По данным ряда авторов, реактивация вируса возможна не только в коленчатом ганглии, но и в спиральном, вестибулярном [7–9], что обуславливает нейросенсорную тугоухость и вестибулярные нарушения у некоторых пациентов. Изменения на аудиограмме при этом характерны не для всех пациентов [10, 11]. В настоящий момент наиболее актуальным вопросом, касающимся синдрома Рамсея Ханта, является разработка лечебно-диагностического алгоритма. Группы больных для такого исследования должны включать всех пациентов с нейропатией/невритом лицевого нерва, так как, по данным единственного проспективного исследования, в 14 % случаев высыпания появились только после нарушения функции лицевого нерва [12]. У некоторых пациентов с невритом лицевого нерва без сыпи было обнаружено 4-кратное повышение уровня антител к VZV при исследовании методом парных сывороток. При отсутствии адекватной терапии, включающей этиотропную, заболевание склонно к затяжному течению с длительным неврологическим дефицитом [13, 14]. При этом терапия у детей не имеет общепринятого алгоритма. В немногочисленных публикациях клинических случаев авторы исполь-

зуют терапию ацикловиром, кортикостероидами или их комбинации [2, 14–16].

Развитие ОГ с неврологическими проявлениями в детском возрасте встречается крайне редко [2, 14, 17], при этом исследования показали, что заболевание может манифестировать у детей 2 лет и моложе [15, 17], а наличие иммунодефицитных состояний не обязательно. Приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с тяжелой формой синдрома Рамсея Ханта.

Клинический случай

Пациентка 10 лет поступила в наш стационар в июне 2018 г. с жалобами на боль в правом ухе, асимметрию лица, сухость правого глаза.

Из анамнеза жизни уточнено, что девочка от 1-й беременности, срочных родов, раннее развитие без особенностей, перенесла аппендэктомию и сотрясение головного мозга в 2013 г. Вакцинирована согласно национальному календарю, от ветряной оспы не привита. Ветряную оспу перенесла в 2012 г. (в 4 года), заболевание протекало в типичной форме. Признаки острого респираторного заболевания, факты переохлаждения или тяжелых заболеваний за 3 нед до поступления не отмечались.

Анамнез заболевания: заболела за 5 дней до поступления в стационар, с повышением температуры тела в течение 1 сут, общей слабости, боли в правом ухе. Получала ушные капли, без эффекта. На следующий день отмечались тошнота, рвота, родители заметили выраженную асимметрию лица, ребенок был госпитализирован.

При поступлении состояние средней тяжести, субфебрильная лихорадка. Головную боль отрицает. На коже правой ушной раковины и наружного слухового прохода единичные везикулы на гиперемизированном и отечном фоне, часть из них под корочками (рис. 1). При осмотре носоглотки энантемы нет, регионарные лимфатические узлы не увеличены, изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем нет. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных знаков нет. Со стороны черепных нервов: в покое легкая асимметрия глазных щелей $D \geq S$, при движении — асимметрия за счет снижения объема активных движений в правой половине лица (сглаженность складок лба, отсутствие движений брови, нахмуривания спинки носа, сглаженность правой носогубной складки, лагофтальм справа 4 мм). Совокупная оценка по шкале House—Brackmann — V степень (см. рис. 1). Нарушения вкусовой чувствительности нет. Сухость во рту не отмечает. Слух не нарушен. Нистагма нет. Двигательно-рефлекторная сфера в конечностях и туловище не изменена. Атаксии, тремора конечностей нет, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. При осмотре отоларинголога изменений со стороны барабанных перепонок нет.

При рутинном лабораторном обследовании значимых отклонений не выявлено: в анализе крови уровень лейкоцитов был нормальным, лейкоцитарная формула не изменена; в биохимическом анализе крови нормальные

показатели уровня белка крови, креатинина, мочевины, печеночных ферментов и С-реактивного белка. Исследования на вирус иммунодефицита человека, сифилис, вирусные гепатиты — отрицательные. Общий уровень гаммаглобулинов, а также уровни иммуноглобулинов А, М, G были в пределах возрастной нормы.

Проведено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (14-й день от начала неврологической симптоматики), выявлен лимфоцитарный плеоцитоз (39 кл/мкл, 99 % лимфоцитов) с нормальным содержанием белка, глюкозы, лактата и хлоридов. Бактериологическое и бактериоскопическое исследования с отрицательным результатом.

При иммунохимическом исследовании крови и ЦСЖ выявлены маркеры реактивации инфекции, вызванной VZV, в том числе в интратекальном пространстве (табл. 1). Исследование ЦСЖ методом полимеразной

цепной реакции на цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа не выявило наличия этих антигенов.

Манифестация синдрома Рамсея Ханта у ребенка диктовала необходимость исследования на предмет первичного клеточного иммунодефицита. Исследование количества маркеров наивных Т- (TREC) и В- (KREC) лимфоцитов в периферической крови пациентки было проведено описанным ранее способом [18]. В результатах исследования обращало на себя внимание снижение концентрации TREC; концентрация KREC была в пределах возрастной нормы (табл. 2). Следующим шагом должно было быть исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, но вследствие финансовых и регуляторных ограничений исследование не было проведено.

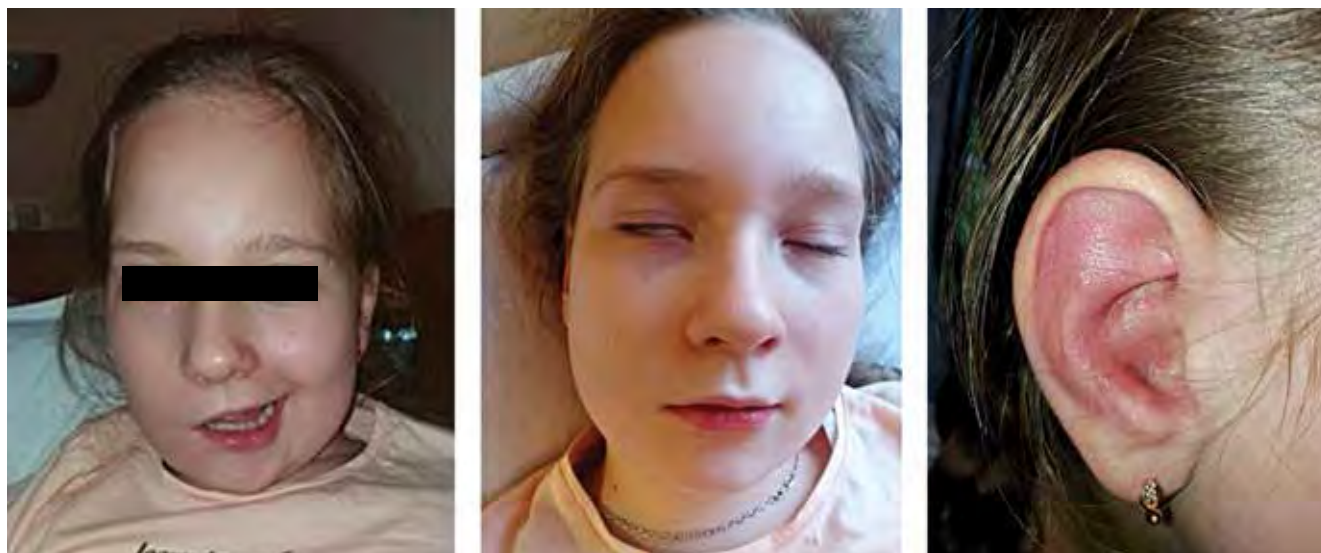


Рис. 1. Пациентка, 10 лет, с синдромом Рамсея Ханта при поступлении. Парез мимической мускулатуры справа, лагофтальм (по шкале House—Brackmann — V степень). Гиперемия и везикулы ушной раковины и наружного слухового прохода правого уха

Fig. 1. Patient 10 y. o. with Ramsay Hunt syndrome on admission. Right facial nerve palsy, lagophthalm (House—Brackman scale grade V). Hyperemia and vesicles of the auricle and external auditory canal of the right ear

Таблица 1. Иммунохимическое исследование крови и цереброспинальной жидкости на 17-й и 39-й день болезни

Table 1. Immunochemical study of blood and cerebrospinal fluid on the 17th and 39th days from the onset

Материал исследования Study material	День болезни Day from onset	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus		Вирус Varicella Zoster Varicella Zoster virus	
		IgM I + II	IgG I/II	IgM	IgG
Цереброспинальная жидкость Cerebrospinal fluid	17	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative
Кровь Blood	17	Отрицательно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative	Положительно Negative
	39	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Положительно Negative	Положительно Negative

Таблица 2. Количество маркеров наивных T-(TREC) и B-(KREC) лимфоцитов в периферической крови

Table 2. The number of markers of naive T-(TREC) and B-(KREC) lymphocytes in the peripheral blood

Маркер Marker	Результат Value	Референсный интервал Reference value
TREC	$9,46 \times 10^2$	$7,3 \times 10^3 - 7,9 \times 10^4$
KREC	$2,83 \times 10^3$	$1,0 \times 10^3 - 1,0 \times 10^5$

Была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, не выявившая изменений вещества, отсутствовали изменения в проекции правого слухового, тройничного и лицевого нерва. При проведении магнитно-резонансной ангиографии выявлены изменения в виде отсутствия кровотока по левому латеральному синусу и яремной вене, которые были расценены как преморбидные изменения, не имеющие клинического значения в контексте настоящего заболевания. При электроэнцефалографическом исследовании отклонений не выявлено.

Электронейромиографическое исследование проведено на 23-й день от начала паралича по стандартной методике: исследованы *mm. orbicularis oris sin. et dex, nn. facialis dex. et sin.* При исследовании правого лицевого нерва выявлено снижение амплитуды М-волны до 0,12 мВ ($N > 2$), увеличение ее длительности до 5,5 мс, при нормальных параметрах терминальной латентности, что свидетельствовало о поражении нерва по демиелинизирующему типу. Пациентке проведены аудиограмма, консультация сурдолога, данных, указывающих на снижение слуха, не получено.

Проводимая терапия включала ацикловир из расчета 50 мг/кг/сут *per os* в течение 7 сут, метилпреднизолон внутривенно капельно с 3-го дня госпитализации по схеме: 400 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й и 3-й день, 100 мг в 4-й день;

липовую кислоту с 10-го дня, никотиновую кислоту с 10-го дня. Медикаментозная терапия была дополнена курсами физиотерапевтических процедур (ультравысокочастотная терапия на правую околоушную область N10) и лечебной гимнастики, массажем лица и воротниковой зоны.

На фоне терапии уже к 4-му дню госпитализации наметилась положительная динамика в виде нарастания объема активных движений мимической мускулатуры справа, к 6-му дню госпитализации появились движения во всех группах мышц правой половины лица. При контрольном осмотре отоларинголога на 21-й день болезни изменений в слуховом проходе не выявлялось. С 22-го дня болезни терапия дополнена сеансами гипербарической оксигенации (N6). На 35-й день от госпитализации отмечалась существенная положительная динамика в виде уменьшения асимметрии лица, увеличения объема активных движений правой щеки и брови, правая носогубная складка контурировалась отчетливее, отсутствовал лагофthalm. Сохранялась умеренная асимметрия глазных щелей в покое $D \geq S$, при мимике — умеренный перекос рта влево. По шкале оценки функции лицевой мускулатуры House—Brackmann — II степень. Девочка выписана домой. При катамнестическом осмотре через год сохранялись умеренные явления пареза мимической мускулатуры с оценкой по шкале House — Brackmann в I степень (рис. 2). В течение последующих 18 мес рецидивов ОГ не было.

При ОГ наиболее часто поражаются нервы туловища и конечностей, развитие заболевания с вовлечением краниальных нервов наблюдается в единичных случаях и нередко представляет собой сложную диагностическую задачу в клинической практике.

При синдроме Рамсея Ханта клиническая картина поражения лицевого нерва может опережать появление кожных изменений, элементы могут располагаться



Рис. 2. Та же пациентка, резидуальный период. Парез мимической мускулатуры справа, по шкале Хауса—Бракмана — I степень

Fig. 2. Same patient, residual period. Facial nerve palsy on the right, House—Brackman scale grade I

на слизистой оболочке ротовой полости. В алгоритм дифференциальной диагностики невритов лицевых нервов у детей любого возраста должны включаться осмотры отоларинголога, невролога, инфекциониста с проведением всего комплекса диагностических мероприятий, включающих серологическое, вирусологическое исследование для исключения участия вирусов семейства герпесов или бактериальных агентов в генезе заболевания. Исследование ЦСЖ у нашей пациентки подтвердило, что ОГ — это не только «локальная инфекция», а заболевание с вовлечением мозговых оболочек, что диктует необходимость формирования правильного подхода к данному состоянию у врачей разных специальностей. Наиболее часто рутинная оценка иммунологического статуса базируется на исследовании общего уровня иммуноглобулинов и их субклассов, а также на оценке общего количества лимфоцитов. У нашей пациентки такая тактика не выявила отклонений. Проведенное дополнительное исследование клеточного иммунитета у нее показало

T-клеточную лимфопению, являющуюся признаком иммунодефицитного состояния [19]. По нашему мнению, такие исследования могут стать дополнительным инструментом для выявления скрытого иммунодефицита у детей и взрослых.

Несвоевременность постановки диагноза, в том числе этиологического, приводит к задержке лечения. В качестве терапевтической тактики нами была выбрана схема, сочетающая применение ацикловира в течение 7 дней и высоких доз гормонов с хорошим клиническим эффектом. У ребенка с тяжелой формой поражения лицевого нерва уже к 3-й неделе болезни наблюдалось существенное улучшение двигательной активности пораженных мимических мышечных групп.

Приведенный случай является примером междисциплинарного подхода к диагностике и призван обратить внимание неврологов и иммунологов на возможность развития этого заболевания, а также инициировать поиск возможных иммунологических предикторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnson R.W., Dworkin R.H. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003;326(7392):748–50. DOI: 10.1136/bmj.326.7392.748.
- Ferreira H., Dias A., Lopes A. Acute peripheral facial palsy after chickenpox: a rare association. *Case Rep Pediatr* 2014;ID-754390;1–3. DOI: 10.1155/2014/754390.
- Nagel M.A., Jones D., Wyborny A. Varicella zoster virus vasculopathy: The expanding clinical spectrum and pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2017;308:112–7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.014.
- Herpes Zoster. *Monographs in Virology*. Eds.: Gross G., Doerr H.W. Vol. 26. Basel, Karger, 2006. Pp. 47–57. DOI: 10.1159/000096254.
- Gilden D.H., Mahalingam R., Dueland A.N. et al. Herpes zoster: pathogenesis and latency. *Prog Med Virol* 1992;39:19–75.
- Hunt J.R. On herpetic inflammations of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complication. *Jf Nerv Mental Disease* 1907;34:73–96.
- Furuta Y., Takasu T., Suzuki S. et al. Detection of latent varicella-zoster virus infection in human vestibular and spiral ganglia. *J Med Virol* 1997;51(3):214–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(199703)51:3<214::aid-jmv12>3.0.co;2-k.
- Walther L.E., Prosowsky K., Walther A. et al. Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis. *Laryngorhinootologie* 2004;83(6):355–62. DOI: 10.1055/s-2004-814105.
- Robillard R.B., Hilsinger R.L.Jr., Adour K.K. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95(3):292–7. DOI: 10.1177/01945998860953P105.
- Jinsei J., Jin K., Samyung C. et al. The audiologic assessment in Ramsay Hunt syndrome. *Korean J Aud* 2007;11(2):95–100.
- Psillas G., Constantinidis J., Vital V. et al. Hunt syndrome: Clinical analysis of 15 cases. *Aristotle Uni Med J* 2008;35(3):43–9.
- Sweeney C.J., Gilden D.H. Ramsay Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(2):149–54. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.149.
- Devriese P.P., Moesker W.H. The natural history of facial paralysis in herpes zoster. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13(4):289–98. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb01134.x.
- Hanalioglu D., Özsurekci Y., Büyükcım A. et al. Acute peripheral facial paralysis following varicella infection: An uncommon complication. *Türk J Pediatr* 2018;60(1):99–101. DOI: 10.24953/turkjped.2018.01.016.
- Muñoz-Sellart M., García-Vidal C., Martínez-Yelamos S. et al. Peripheral facial palsy after varicella. Report of two cases and review of the literature. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28(8):504–8. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.09.009.
- Bozzola E., Tozzi A.E., Bozzola M. et al. Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature. *Vaccine* 2012;24(30):5785–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.057.
- Шишов А.С., Шакарян А.К., Белялетдинова И.Х. и др. Особенности клинически опоясывающего герпеса у грудных детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(7–2):67–73. [Shishov A.S., Shakaryan A.K., Belyaletdinova I.Kh., Mitrofanova I.V. Features of clinical picture of herpes zoster in infants. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2019;119(7–2):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907267.
- Гордукова М.А., Оскорбин И.П., Мишукова О.В. и др. Разработка набора реагентов для количественного определения молекул ДНК TREC и KREC в цельной крови и сухих пятнах крови методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. *Медицинская иммунология* 2015;17(5):467–78. [Gordukova M.A., Oskorbin I.P., Mishukova O.V. et al. Development of real-time multiplex PCR for the quantitative determination of TREC's and KREC's in whole blood and in dried blood spots. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2015;17(5):467–78. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-467-478.
- Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M. et al. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis. *Front Immunol* 2020;3(11):320–9. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00320.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Шишову А.С. за важные критические замечания к статье, врачу-иммунологу Корсунскому И.А. и биологу Гордуковой М.А. за выполненные иммунологические исследования.
Acknowledgments. The authors are grateful to Shishov A.S. for important critical remarks to the article, immunologist Korsunsky I.A. and biologist Gordukova M.A. for the performed immunological studies.

Вклад авторов

А.К. Шакарян: дизайн статьи, написание рукописи, клиническое обследование;
И.В. Митрофанова: проверка интеллектуального наполнения статьи, клиническое обследование, редактирование текста статьи;
С.В. Шахгильдян: клиническое обследование, проведение электрофизиологического исследования, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.K. Shakaryan: article's conception, article writing a manuscript, clinical examination;
I.V. Mitrophanova: verification of critically important intellectual content, clinical examination, editing of the article;
S.V. Shakhgildyan: clinical examination, providing electrophysiological investigations, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Шакарян / A.K. Shakaryan: <https://orcid.org/0000-0003-3417-3631>
И.В. Митрофанова / I.V. Mitrophanova: <https://orcid.org/0000-0002-8788-1060>
С.В. Шахгильдян / S.V. Shakhgildyan: <https://orcid.org/0000-0003-4717-0931>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 05.11.2021. **Принята к публикации:** 06.12.2021.

Article submitted: 05.11.2021. **Accepted for publication:** 06.12.2021.