

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее

Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией

Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин

NEUROMUSCULAR 3

Том 14
Vol. 14

2 0 2 4

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

www.neuromuscular.ru

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

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

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

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

*Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru*

*Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, alla@abvpress.ru*

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

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Нервно-мышечные болезни» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Нервно-мышечные болезни.
2024. Том 14. № 3. 1–108.

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

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

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

Тираж 7500 экз.
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

3 ^{ТОМ 14}
'24

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии Университетского медицинского центра Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

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

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

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

3^{Vol. 14}
'24

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

Managing Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer and Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, alla@abvpress.ru

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

*Technologies, and Mass Media
(III No. ФС77-44264
dated 17 March 2011).*

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

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2024. Volume 14. No. 3. 1–108.

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

Pressa Rossii catalogue index: 90986

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

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova, Elena L. (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Kutsev, Sergey I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Centre for Medical Genetics, Chief Supernumerary Geneticist for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.В. Зинина, М.В. Булах, О.П. Рыжкова, О.А. Шагина, А.В. Поляков*
Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее12
- Е.А. Елисеичев, А.А. Тяптин, Р.М. Жилин, П.С. Воробьев, И.С. Блинов*
Различия паттернов интерференционной миограммы с мышц предплечья при разных вариантах кистевого хвата24
- С.Г. Николаев*
Скретч-коллапс тест при рефлекторном шейно-локтевом синдроме32
- А.О. Вязьмин, А.А. Рагимова, Г.Л. Си, С. Бехера, О.И. Шевцов, М. Феурра*
Эффективность перемещения предмета в зависимости от его ориентации в пространстве: кинематический анализ моторного планирования и выполнения38
- Д.В. Володавец, О.А. Шагина, А.В. Поляков, С.И. Куцев*
Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией54

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- А.И. Власенко, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, Т.В. Блинова, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева*
Молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии72
- Е.О. Воронцова, Е.В. Зинина, О.А. Шагина*
Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин81
- С.А. Зайцевская, Н.А. Супонева, К.В. Антонова, Д.А. Гришина, А.М. Нарбут*
Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы90

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Л.С. Краева, Е.В. Фадеева*
Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай102

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 108

Contents

ORIGINAL REPORTS

- E.V. Zinina, M.V. Bulakh, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov*
**Possibility of exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy
in Russian patients: present and future** 12
- E.A. Eliseichev, A.A. Tyaptin, R.M. Zhilin, P.S. Vorobyev, I.S. Blinov*
**Differences of interference myogram patterns from forearm muscles
at different variants of the hand grip** 24
- S.G. Nikolaev*
Scratch-collapse test in reflex cervical–elbow syndrome 32
- A.O. Vyazmin, A.A. Ragimova, G.L. Si, S. Behera, O.I. Shevtsov, M. Feurra*
**Effectiveness of an object moving depending on its orientation in the environment:
a kinematic analysis of motor planning and execution** 38
- D.V. Vlodavets, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov, S.I. Kutsev*
**SMARt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry
of patients with spinal muscular atrophy** 54

LECTURES AND REVIEWS

- A.I. Vlasenko, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, A.V. Mazing, E.A. Surkova, T.V. Blinova,
M.P. Topuzova, T.M. Alekseeva*
Molecular mechanism of neurodegeneration in spinal muscular atrophy 72
- E.O. Vorontsova, E.V. Zinina, O.A. Shchagina*
Muscular dystrophy associated with the DMD gene in women 81
- S.A. Zaytsevskaya, N.A. Suponeva, K.V. Antonova, D.A. Grishina, A.M. Narbut*
Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review 90

CLINICAL CASE

- L.S. Kraeva, E.V. Fadeeva*
**Positive experience in treating patients with Duchenne muscular dystrophy
caused by a nonsense mutation: family clinical case** 102

INFORMATION FOR AUTHORS..... 108

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23>

Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее

Е.В. Зинина, М.В. Булах, О.П. Рыжкова, О.А. Щагина, А.В. Поляков

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

Контакты: Елена Витальевна Зинина zininalen@yandex.ru

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) является наиболее часто встречающейся формой мышечной дистрофии у детей, манифестирующей в возрасте от 1 до 3 лет. К причинам развития МДД относят патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *DMD*, приводящие к нарушению синтеза дистрофина – основного белка мышечного цитоскелета. В настоящее время по всему миру активно ведется разработка препаратов для замедления прогрессирования заболевания. Одним из перспективных подходов патогенетической терапии является терапия, направленная на пропуск определенных экзонов, в результате которой у больных будет синтезироваться укороченный, но функционально активный белок дистрофин.

Цель исследования – оценка применимости терапии, нацеленной на пропуск экзонов, у российских больных МДД.

Материалы и методы. Проанализирована применимость терапии, направленной на пропуск экзонов, для выборки из 1519 пациентов, поступивших в лабораторию ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова с диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера по программе селективного скрининга в период с 01.10.2018 по 01.09.2023.

Результаты. В результате проведенного исследования и анализа спектра мутаций в гене *DMD* среди пациентов с МДД в Российской Федерации была оценена теоретическая применимость терапии путем пропуска экзонов: для 29,3 % пациентов применим данный подход к лечению. Также были оценены доли пациентов, для которых доступна существующая терапия путем пропуска экзонов. Суммарно пропуск частых экзонов 51, 53, 45 применим для 14,6 % пациентов.

Выводы. В настоящее время одним из эффективных и доступных видов терапии МДД является подход, нацеленный на пропуск экзонов. Данный вид терапии является мутационно-специфическим. В связи с этим оценка применимости позволит определить доли пациентов, для которых будет доступен тот или иной пропуск экзонов.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, ген *DMD*, патогенетическая терапия, пропуск экзонов

Для цитирования: Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):12–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23>

Possibility of exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy in Russian patients: present and future

E.V. Zinina, M.V. Bulakh, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov

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

Contacts: Elena Vitalyevna Zinina zininalen@yandex.ru

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common form of muscular dystrophy in children, that occurs between one and three years of age. DMD is caused by pathogenic and likely pathogenic variants in the *DMD* gene, which lead to a deficit of various isoforms of the dystrophin protein, the main protein of the muscle cytoskeleton. Drugs aimed at slowing the progression of the disease are being actively developed around the world. One of the perspective approaches to pathogenetic therapy is therapy using exon skipping. As a result of this treatment, the reading frame is restored due to the exon skipping enabling the production of truncated dystrophin.

Aim. To evaluate the applicability of exon skipping therapy in Russian patients with DMD.

Materials and methods. The applicability of therapy aimed at exon skipping was analyzed for a sample of 1519 patients admitted to the laboratory of DNA diagnostics of the Research Centre for Medical Genetics with a referral diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy from October 1, 2018 to September 1, 2023.

Results. As a result of the study and analysis of the spectrum of mutations in the *DMD* gene among patients with DMD in the Russian Federation, the theoretical applicability of exon skipping therapy was assessed: for 29.3 % of patients this approach to treatment is applicable. The proportions of patients for whom existing exon skipping therapies are available were also estimated. In total, skipping of frequent exons 51, 53, 45 is applicable for 14.6 % of patients.

Conclusion. One of the effective and accessible types of therapy for DMD is exon skipping. This type of therapy is mutation-specific. In this regard, the assessment of applicability will allow us to estimate the proportion of patients for whom a particular exon skipping will be available.

Keywords: Duchenne/Becker muscular dystrophy, gene *DMD*, pathogenetic therapy, exon skipping

For citation: Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Possibility of exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy in Russian patients: present and future. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):12–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23>

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — X-сцепленное дегенеративное нервно-мышечное заболевание с предполагаемой частотой рождения больных мальчиков от 1:3500 до 1:6000 [1]. К основным симптомам МДД относят прогрессирующую слабость проксимальных мышц, а также задержку моторного развития в раннем возрасте [2]. Кроме того, в большинстве случаев первым лабораторным признаком МДД, позволяющим заподозрить заболевание, является бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы (зачастую в сотни раз) [3]. Уже к подростковому возрасту большинство пораженных мальчиков становятся полностью прикованными к инвалидному креслу. При оптимальном уходе и правильно подобранной традиционной терапии пациенты с МДД умирают в возрасте от 20 до 30 лет от сердечной и/или дыхательной недостаточности [4]. Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) является мягкой аллельной формой заболевания, имеющей сходные, но менее выраженные симптомы. Для пациентов с МДБ характерны более поздний дебют заболевания и широкий диапазон клинических проявлений [5].

Причиной МДД/МДБ являются патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *DMD*, расположенном в регионе Xp21.2–p21.1. Ген дистрофина в настоящее время является одним из самых протяженных белок-кодирующих генов в геноме человека, содержащим 79 экзонов, размером около 2,6 млн пар оснований. Размер гена *DMD*, а также особенности его структуры (наличие траспозон-подобных элементов в интронах) обуславливают высокую частоту возникающих вариантов. Около 1/3 вариантов возникают *de novo*, тогда как в остальных случаях варианты наследуются от матерей-носительниц [6]. Белковым продуктом гена *DMD* является дистрофин — основной белок цитоскелета, являющийся составляющей частью дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *DMD* приводят к полному или частичному пре-

кращению синтеза дистрофина, в результате чего нарушается нормальное функционирование дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса, что приводит к дестабилизации клеточных мембран и дегенерации мышечных клеток [7].

Согласно накопленным данным, спектр мутаций гена *DMD* включает практически все типы вариантов. Наиболее распространенными вариантами являются протяженные делеции и дупликации, затрагивающие от 1 до нескольких экзонов [8]; по данным литературы, на их долю приходится 55–65 и 6–11 % от числа всех вариантов в гене *DMD* соответственно [9]. Оставшиеся 20–30 % случаев МДД/МДБ обусловлены точковыми вариантами, к которым относятся миссенс-мутации (0,4 %), нонсенс-мутации (10,2 %), мутации сайтов сплайсинга (2,8 %), небольшие перестройки (инсерции/делеции) (6,9 %) [10]. Также у <1 % пациентов могут обнаруживаться глубоко интронные мутации, приводящие к значительным нарушениям сплайсинга [11]. Именно типом мутации и ее влиянием на открытую рамку считывания мРНК было объяснено различие в клинических проявлениях МДД и МДБ. Так, варианты, нарушающие рамку считывания, приводят к практически полному прекращению продукции белка дистрофина, что характерно для более тяжелого фенотипа — МДД, в то время как варианты без сдвига рамки считывания связаны с более легкой клинической формой — МДБ [12].

Представление о спектре мутаций в гене *DMD* постоянно меняется с расширением методических возможностей лабораторий по всему миру. В последние годы было высказано предположение о том, что спектр мутаций в гене *DMD* сильно варьирует в зависимости от популяции, что делает затруднительным определение доли пациентов, для которых доступна патогенетическая терапия [13]. В Российской Федерации (РФ) нами ранее был проанализирован спектр мутаций и выявлены его определенные различия по сравнению с мультиэтнической выборкой. В первую очередь доля

делетий была существенно ниже общепринятой (65,0 %) [10] и составляла 49,0 %, в то время как на долю точковых вариантов пришлось 36,5 % всех вариантов в нашей когорте, что значительно выше 20,0–30,0 % в мире [14]. В зависимости от спектра мутаций меняется и представление о доле пациентов, для которых возможно применение доступных на сегодняшний день терапевтических подходов.

В настоящее время в РФ существуют 2 доступных подхода возможной мутационно-специфической терапии, направленные на коррекцию первичного белкового дефицита: пропуск преждевременно образующихся стоп-кодонов и пропуск определенных экзонов гена. В результате терапии, нацеленной на пропуск экзонов, происходит восстановление рамки считывания, что способствует синтезу частично функционального белка дистрофина [15]. Таким образом, данный подход позволяет перевести МДД в более легкую форму – МДБ. В этом подходе используют антисмысловые олионуклеотиды, которые связываются с соответствующими экзонами пре-мРНК гена *DMD* до сплайсинга, что приводит к пропуску этого экзона во время процессинга мРНК [16] (рис. 1). Ранее было высказано предположение о том, что для 70 % больных МДД с делециями будет доступна и применима терапия, направленная на пропуск 1 экзона [17]. Кроме того, ведутся разработки препаратов, нацеленных на пропуск 2 и более экзонов, и считается, что это также сможет повысить применимость данного подхода.

Прежде всего для данного вида лечения подходят экзоны, число нуклеотидов в которых не кратно 3, поскольку пропуск именно такого экзона может изменить рамку считывания [19]. Суммарно 38 (48 %) из 79 экзонов гена *DMD* содержат не кратное 3 число нуклеотидов, или 51 % всей кодирующей последовательности гена [20]. Согласно представленным ранее данным, терапия путем пропуска экзонов потенциально может помочь большинству пациентов с делециями. Но у данного подхода существует ограничение: каждый разработанный препарат для пропуска определенного экзона может использоваться только для конкретной доли больных МДД только с определенными делециями [21]. Ранее М.Ж.А. Wood и соавт. сообщили, что примерно 40 % пациентов с МДД в перспективе смогут получить лечение путем пропуска 1 экзона с использованием 10 наиболее многообещающих препаратов на основе антисмысловых олионуклеотидов [22]. Среди больных МДД в РФ до сих пор не определены доли пациентов, для которых теоретически применим данный подход. Кроме того, не определены доли пациентов, для которых доступны одобренные в РФ препараты, нацеленные на пропуск наиболее частых экзонов.

В настоящее время в мире, в том числе и в РФ, существует 4 препарата, одобренных к применению, для пропуска наиболее частых экзонов: 45, 51 и 53. Согласно данным литературы, общая доля пациентов, для которых возможно применение терапии путем пропуска этих экзонов, составляет 30 % [19]. Ожидается,

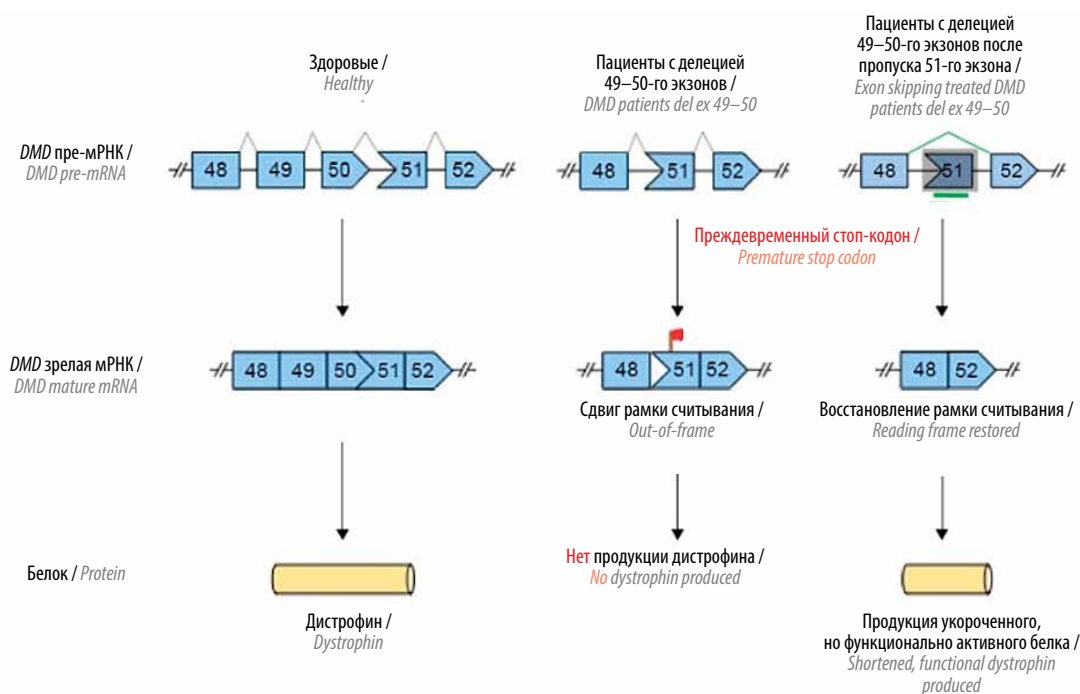


Рис. 1. Схема терапии, направленной на пропуск экзона, на примере 51-го экзона (модифицировано по K.R.Q. Lim и соавт.) [18]

Fig. 1. Scheme of a therapy aimed at exon skipping using the example of exon 51 (modified from K.R.Q. Lim et al.) [18]



Рис. 2. Определение экзона для пропуска с использованием интернет-ресурса (на примере делеции экзонов 48–50)
Fig. 2. Determination of an exon to skip using an Internet resource (using the example of deletion of exons 48–50)

что доля пациентов в РФ, для которых доступна эта терапия, значительно меньше в связи со сниженной долей делеций в выборке российских пациентов. Кроме того, поскольку пропуск экзонов — подход, специфичный для определенных мутаций, понимание распределения делеций и спектра мутаций среди пациентов в РФ позволит в перспективе оценить применимость терапии, нацеленной на пропуск экзонов.

Цель исследования — оценка доли российских больных МДБ, для которых может быть применена терапия, направленная на пропуск экзонов в гене дистрофина.

Материалы и методы

Исследуемая выборка включала образцы ДНК 1519 пациентов из 1448 неродственных семей, поступивших в лабораторию ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова с направляющим диагнозом МДД/МДБ по программе селективного скрининга в период с 01.10.2018 по 01.09.2023. На 2023 г. пациенты поступают из 79 из 85 субъектов РФ, а также из Казахстана, Белоруссии, Армении и Грузии. Основными критериями включения пациентов в программу являлись мужской пол, клинически установленный диагноз МДД/МДБ или значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (>1000 Ед/л), возраст до 29 лет включительно. Медиана срока обращения больных за молекулярной диагностикой составила 7 лет 7 мес.

Забор биологического материала проводился в лабораторных кабинетах медико-генетических консультаций разных регионов РФ. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследования, в случае несовершеннолетия пациентов — от их родителей или законных представителей. Для исследования использовали цельную венозную кровь, собранную в одноразовые пластиковые пробирки с консервантом (ЭДТА). Выделение ДНК из лейкоцитов периферичес-

кой крови выполняли с помощью готового набора реактивов для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя [23].

Первым этапом скрининга являлся поиск протяженных делеций и дупликаций 1 или нескольких экзонов гена *DMD* при помощи мультиплексной лигазозависимой амплификации проб с использованием коммерчески доступных наборов MLPA SALSA P034 и P035 *DMD* Probemix (MRC-Holland, Нидерланды). Реакции проводились в соответствии с рекомендациями производителя [24]. Продукт реакции детектировался методом фрагментарного анализа на приборе ABI Prism 3130Xl (Applied Biosystems, США). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Coffalyser.Net™. Вторым этапом являлся поиск малых мутаций с использованием кастомной NGS-панели, включающей 31 ген.

Оценка наличия сдвига рамки считывания при делеции и определение экзона для пропуска в настоящем исследовании проводились при помощи интернет-ресурса <https://www.duchenne.com/exon-deletion-tool>. На рис. 2 на примере делеции экзонов 48–50 представлена работа данного ресурса. Кроме того, узнать, какие делеции гена *DMD* поддаются терапии путем пропуска определенных экзонов, возможно с использованием таблиц, представленных в публикациях, а также на официальных сайтах пациентских организаций [25].

Результаты

В результате селективного скрининга у 74,5 % (1131 из 1519) пациентов с направляющим диагнозом МДД/МДБ были выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *DMD*, среди которых у 47,1 % (533 из 1131) обнаружены протяженные делеции. Согласно полученным данным о распределении делеций, нами также подтверждено, что делеции чаще

всего локализируются в 2 «горячих точках»: медиально-дистальной области центрального домена (экзоны 45–55) и на 5'-конце N-домена (экзоны 2–19) [26]. Наибольшая концентрация делеций наблюдалась в регионе экзонов 45–55 – у 66,8 % (356 из 533) пациентов. Кроме того, у 4,3 % (23 из 533) пациентов была обнаружена делеция 48–50, которая в настоящее время является самой распространенной среди пациентов в российской выборке и для которой доступна терапия путем пропуска 51-го экзона. В регионе экзонов 2–19 делеции имели 24,8 % (132 из 533) пробандов, наиболее часто встречаемая из них – делеция, затрагивающая экзоны 3–7 (у 8 из 533 пациентов). Наименее подверженные делециям области находятся в регионе с 62-го по 79-й экзон. На долю делеций в этих областях приходится всего 3,0 % (16 из 533) всех обнаруженных пациентов с делециями.

Оценка применимости терапии путем пропуска экзонов у российских больных в исследованной группе. Терапевтический подход, нацеленный на пропуск экзонов, является мутационно-специфическим, поскольку разные виды делеций требуют пропуска разных экзонов для восстановления рамки считывания. Среди обследованных пациентов у 47,1 % (533 из 1131) больных были обнаружены протяженные делеции 1 или нескольких экзонов, среди которых 66,8 % кластеризуются между экзонами 45 и 55. Данные экзоны несут число нуклеотидов, не кратное 3, и их пропуск может восстановить рамку считывания. Таким образом, пропуск определенных экзонов в этой области гена может быть применим к большим группам российских пациентов.

В табл. 1 представлены сводные данные применимости терапии путем пропуска экзонов. Данный расчет применимости терапии среди исследуемой группы

Таблица 1. Российские пациенты в исследуемой выборке, теоретически подходящие для терапии путем пропуска экзонов в гене DMD

Table 1. Russian patients in the study sample theoretically suitable for exon skipping therapy in the DMD gene

Экзон для скиппинга Exon for skipping	Доля всех больных с вариантами в гене DMD (n = 1131), % Rate among all patients with DMD mutations (n = 1131), %	Доля всех больных с делециями (n = 533), % Rate among all patients with deletions (n = 533), %	Доля всех больных с вариантами в гене DMD (данные LOVD), % Rate among all patients with DMD mutations (data from LOVD), %	Доля всех больных с делециями (данные LOVD), % Rate among all patients with deletions (data from LOVD), %
51	5,0	10,7	13,0	19,1
53	4,0	8,4	7,7	11,4
45	2,8	6,0	8,1	11,8
44 или 46 44 or 46	1,9	3,9	–	–
43 или 45 43 or 45	1,5	3,2	3,8	5,3
44	1,3	2,8	6,2	8,8
55	1,3	2,8	2,0	2,7
50	1,2	2,6	4,0	5,6
52	0,9	2,1	4,1	5,7
50 или 52 50 or 52	0,9	2,1	–	–
51 или 53 51 or 53	0,9	1,9	–	–
12	0,8	1,7	0,8	1,0
2 или 8 2 or 8	0,7	1,5	–	–
17	0,6	1,3	1,0	1,1
44 или 55 44 or 55	0,5	1,1	–	–
7	0,4	0,9	1,0	1,4
11	0,4	0,9	0,4	0,3
20	0,4	0,9	0,8	1,0

Окончание табл. 1
End of table 1

Экзон для скиппинга Exon for skipping	Доля всех больных с вариантами в гене <i>DMD</i> ($n = 1131$), % Rate among all patients with <i>DMD</i> mutations ($n = 1131$), %	Доля всех больных с делециями ($n = 533$), % Rate among all patients with deletions ($n = 533$), %	Доля всех больных с вариантами в гене <i>DMD</i> (данные LOVD), % Rate among all patients with <i>DMD</i> mutations (data from LOVD), %	Доля всех больных с делециями (данные LOVD), % Rate among all patients with deletions (data from LOVD), %
43	0,4	0,9	—	—
45 или 56 45 or 56	0,4	0,9	—	—
8	0,3	0,7	2,3	2,3
18	0,3	0,7	0,9	1,0
46	0,3	0,7	—	—
21	0,3	0,6	0,8	0,5
19	0,2	0,4	0,6	0,5
22	0,2	0,4	0,6	0,6
20 или 22 20 or 22	0,2	0,4	—	—
54 или 56 54 or 56	0,2	0,4	—	—
63	0,1	0,2	0,1	0,1
69	0,1	0,2	—	—
75	0,1	0,2	0,02	0,03
12 или 44 12 or 44	0,1	0,2	—	—
2 или 20 2 or 20	0,1	0,2	—	—
46	—	—	4,3	6,2
6 и 7 6 or 7	—	—	3,0	3,6
2	—	—	1,9	1,3
54	—	—	0,5	0,6
56	—	—	0,6	0,6
6	—	—	0,4	0,3
57	—	—	0,3	0,2
61	—	—	0,2	0,3
66	—	—	0,1	0,03
58	—	—	0,1	0,1
62	—	—	0,1	0,03
59	—	—	0,04	0,03
Всего <i>Total</i>	29,3	62,1	54,0	79,0

Примечание. Жирным шрифтом отмечены экзоны, для которых в настоящее время существуют доступные препараты.
Note. Exons for which there are currently available drugs are indicated in bold.

российских пациентов сделан по аналогии с представленной ранее работой А. Aartsma-Rus и соавт. [20], где была проведена оценка теоретической применимости на основании случаев МДД, зарегистрированных в базе данных LOVD. Данная работа является единственным обширным исследованием теоретической применимости терапии. Сверху таблицы представлены экзоны для скиппинга, которые применимы для большей доли пациентов.

При сравнении с мировыми данными в выборке российских пациентов наблюдаются схожие результаты. Отличие заключается только в определенных делециях, которые не встречались в исследуемой выборке, но для которых теоретически применим подход, направленный на пропуск экзонов.

В исследуемой выборке российских пациентов было определено, что терапия, направленная на пропуск 1 экзона, суммарно применима для 29,3 % (331 из 1131) пациентов с вариантами в гене *DMD*. Относительно всех пациентов с протяженными делециями эта доля составила 62,1 % (331 из 533).

Применимость доступной терапии путем пропуска экзонов. В настоящее время существует 4 препарата, одобренных к применению в РФ для пропуска наиболее частых экзонов: препарат для пропуска экзона 45, препарат для пропуска экзона 51 и 2 препарата для пропуска экзона 53. Известно, что терапия путем пропуска экзона 51 применяется в самой большой группе пациентов [27]. В проанализированной выборке, как и в мире, терапия, направленная на пропуск экзона 51, доступна для большой группы пациентов – 5,9 % (67 из 1131). Делеции, поддающиеся пропуску экзонов 45 и 53, наблюдаются у 4,7 % (54 из 1131) и 4,0 % (45 из 1131) больных мальчиков соответственно. Объединенные данные о применимости одобренных препаратов представлены в табл. 2. Подводя итоги, согласно данным, полученным за время селективного скрининга МДД в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, общая доля пациентов, подходящих для существующей терапии путем пропуска наиболее частых экзонов 45, 51, 53, составляет 14,6 % (166 из 1131).

Обсуждение

Впервые терапевтический подход, нацеленный на пропуск экзонов, с использованием антисмысловых олигонуклеотидов был предложен Z. Dominiski и соавт. в 1993 г. для восстановления процессов сплайсинга у пациентов с вариантами в генах *HBB* и *CFTR* [28]. И уже впоследствии было рассмотрено применение данного метода как потенциальной терапии при МДД [29]. В настоящее время пропуск экзонов является одним из успешных терапевтических подходов при МДД. Целью данного лечения является восстановление нарушенной в результате делеции рамки считывания за счет пропуска экзона, несущего число нуклеотидов, не кратное 3. В результате этого вырабатывается уко-

роченный, но функционально активный белок дистрофин и происходит изменение фенотипа МДД на менее тяжелый – МДБ. Ранее было сообщено о том, что восстановление рамки считывания при помощи пропуска экзонов будет возможно не только для пациентов с протяженными делециями 1 или нескольких экзонов, но и для пациентов с нонсенс-вариантами и протяженными дупликациями [30]. В настоящее время данный терапевтический подход в первую очередь доступен для пациентов с делециями гена *DMD*, приводящими к сдвигу рамки считывания.

Известно, что делеции, затрагивающие 1 или несколько экзонов гена *DMD*, являются наиболее распространенными вариантами. Согласно данным литературы, на их долю приходится 55–65 % всех вариантов в гене [9]. В связи с этим теоретически пропуск экзонов применим к большой доле пациентов с МДД. Исключением являются делеции, расположенные между экзонами 62 и 70. Такие делеции встречаются редко и составляют <10 % всех вариантов в гене [12]. Ранее было показано, что терапия, направленная на пропуск 1 экзона, теоретически применима для 79 % всех пациентов с делециями в гене *DMD*. Эта оценка была проведена на основании сведений обо всех вариантах в гене *DMD*, зарегистрированных в базе данных LOVD, которая в настоящее время является самой объемной и содержит наибольшее количество описанных вариантов в гене *DMD*. Согласно исследованию, для 54,0 % пациентов с МДД доступна терапия, направленная на пропуск экзонов, причем среди пациентов с делециями эта доля составила 79,0 % [20]. В проанализированной нами выборке среди российских пациентов доля больных, для которых применима терапия путем пропуска экзонов, составляет 29,3 % (331 из 1131) всех пациентов с вариантами в гене *DMD* и 62,1 % (331 из 533) пациентов с делециями (см. табл. 1). Такое отличие от мультиэтнической выборки можно объяснить различиями в спектре мутаций. У больных МДД/МДБ в РФ реже встречаются крупные делеции (47,1 %) по сравнению с исследованиями в других странах (65–70 %), что, скорее всего, связано с этническими различиями между популяциями [31]. В связи с этим доля пациентов, для которых применима терапия путем пропуска экзонов, в РФ также снижена.

Доля пациентов с делециями в исследуемой выборке, для которых терапия путем пропуска экзонов недоступна, составила 37,9 %. Часть больных имели либо делеции, не приводящие к сдвигу рамки считывания, либо протяженные делеции, затрагивающие >20 экзонов. При большинстве таких делеций в первую очередь повреждаются актин-связывающий и С-концевой домены, являющиеся основными функциональными доменами белка дистрофина, при отсутствии которых нарушается работа дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Таким образом, восстановление рамки считывания при протяженных деле-

циях не приведет к синтезу даже частично функционального белка. Кроме того, есть группа пациентов, для которых необходим пропуск нескольких экзонов, так как пропуск первого до делеции экзона и последнего после нее могут не менять рамку считывания. Но в настоящее время такая методика в практику не внедрена.

Необходимо отметить, что для некоторых делеций возможно восстановление рамки считывания с использованием на выбор 2 антисмысловых олигонуклеотидов. Например, при делеции экзона 52, которая встречается в выборке пациентов РФ у 0,9 % (10 из 1131) пациентов, восстановление рамки считывания возможно при помощи пропуска как 51-го экзона, так и 53-го. Объединенные данные о применимости доступной в настоящее время терапии представлены в табл. 2.

Ранее было показано, что наиболее редко делеции локализуются в области цистеин-богатого и С-концевого доменов (экзоны 62–79) [21]. Суммарно доля пациентов с такими делециями составляет около 3,0 %. При оценке применимости терапии было выявлено, что только для 3 (0,3 %) больных пропуск экзонов теоретически доступен. В связи с этим разработка препаратов, направленных на пропуск этих экзонов, нецелесообразна и практически никак не скажется на оценке общей применимости данной терапии.

Среди российских пациентов доля больных, для которых применима терапия путем пропуска экзонов, составляет 29,30 % (331 из 1131). Среди всех выявленных пациентов только 14,7 % (166 из 1131) могут получить лечение существующими в настоящее время 4 препаратами, направленными на пропуск наиболее частых экзонов (препарат для пропуска 45-го экзона, препарат для пропуска 51-го экзона и 2 препарата для пропуска 53-го экзона) (табл. 3). Для оставшихся 14,6 % (165 из 1131) данная возможность пока является только теоретической. Сейчас разрабатываются потенциальные методы лечения МДД путем пропуска многих экзонов гена, и некоторые из них уже проходят ранние

клинические испытания [32]. Одним из примеров является терапия, направленная на пропуск 44-го экзона гена *DMD*, поскольку данный экзон является следующим по доле пациентов, для которых подходит терапия путем его пропуска. Этот экзон был выбран потому, что соседний 45-й экзон является часто делетируемым. В исследуемой выборке одиночная делеция 45-го экзона встречалась у 1,8 % (21 из 1131) пациентов. Таким образом, пропуск 44-го экзона у таких пациентов должен восстановить открытую рамку считывания, в результате чего будет синтезироваться частично функциональный дистрофин, что приведет к менее тяжелому течению заболевания. По предварительным оценкам, терапия может стать доступной для 7–11 % больных МДД [32, 33]. В исследуемой выборке предположительно 3,8 % (43 из 1131) больных с делециями поддаются терапии путем пропуска 44-го экзона. Также в настоящее время существует стратегия пропуска экзонов, направленная на 50-й и 52-й экзоны, которая проходит доклинические испытания [34]. Такой вид возможной терапии подходит для 2,2 и 1,9 % российских пациентов соответственно (см. табл. 1). Конечно, такое таргетное лечение является пока только теоретическим и подходит для относительно небольших групп больных МДД, однако это перспективное направление, поскольку для таких пациентов пока не существует альтернативного лечения.

Недостатком терапии, направленной на пропуск экзона, является то, что данный метод мутационно-специфический, поскольку разные варианты делеций требуют пропуска различных экзонов для восстановления рамки считывания. И для определения приоритетности разработки наиболее применимых препаратов необходимо знать долю пациентов, которым будет подходить данный препарат. Ранее было отмечено, что существует 2 «горячие точки», где наиболее часто локализуются протяженные делеции. Большинство патогенных вариантов (по оценкам, около 75 %) возникают

Таблица 2. Сравнение применимости терапии путем пропуска экзонов гена *DMD* существующими препаратами у больных мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера в исследуемых выборках больных из Российской Федерации и выборках в других странах, %
Table 2. Comparison of the applicability of therapy by skipping exons of the *DMD* gene with existing drugs in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy in the studied samples of patients from the Russian Federation and samples in other countries, %

Экзон для пропуска Exon for skipping	Российская Федерация (n = 1131) Russian Federation (n = 1131)	C.L. Bladen et al. [10] (n = 7145)	M. Neri et al. [13], Италия (n = 1902) M. Neri et al. [13], Italy (n = 1902)	K.M. Flanigan et al. [35], США (n = 1111) K.M. Flanigan et al. [35], USA (n = 1111)	L. Luce et al. [34], Аргентина (n = 359) L. Luce et al. [34], Argentina (n = 359)
51	5,9	19,1	17,0	8,2	12,9
53	4,0	11,4	17,8	4,5	11,6
45	4,7	11,8	16,6	6,3	5,8
<i>Всего</i> <i>Total</i>	14,6	42,3	51,4	19,0	30,3

Таблица 3. Доступные и разрабатываемые препараты, направленные на пропуск экзона
Table 3. Exon skipping therapy available and in development

Экзон Exon	Препарат Drug	Статус Status	Эффект (в процентах от нормы) Effect (percentage of normal)	Возраст начала терапии Age at start of therapy
51	Этеплирсен (Эксондис 51) Eteplirsen (Exondys 51)	Одобен FDA 2016 FDA approved, 2016	Увеличение выработки дистрофина до 0,44 % (в 2,8 раза) Increase in dystrophin production up to 0.44 % (2.8 times)	От момента установления молекулярного диагноза From the moment of molecular diagnosis
45	Касимерсен (Амондис 45) Casimersen (Amondys 45)	Одобен FDA 2021 FDA approved, 2021	Увеличение выработки дистрофина до 1,74 % Increase in dystrophin production up to 1.74 %	До потери способности двигать руками Until lose the ability to move arms
53	Голодирсен (Виондис 53) Golodirsen (Vyondys 53)	Одобен FDA 2019 FDA approved, 2019	Увеличение выработки дистрофина до 1,019 % (в 16 раз) Increase in dystrophin production up to 1.019 % (16 times)	0–18 лет 0–18 years
53	Вилтоларсен (Вилтепсо) Viltolarsen (Viltepso)	Одобен Японией 2020 и FDA 2019 Japan 2020 and FDA 2019 approved	Увеличение выработки дистрофина до 1,92 % Increase in dystrophin production up to 1.92 %	4–10 лет 4–10 years
44	АОС 1044-CS1 (EXPLORE44)	Фаза I/IIa Phase I/IIa	–	7–27 лет 7–27 years
2	AAV9 U7snRNA	Фаза I/IIa Phase I/IIa	–	6 мес – 14 лет, подтвержденная дупликация экзона 2 6 months – 14 years, confirmed duplication of exon 2

между экзонами 45–55, многие из которых поддаются терапии путем пропуска экзона [27]. Так, например, 21 % делеций затрагивают 51-й экзон, 15 % – 53-й экзон, 13 % – 45-й экзон [10]. Именно поэтому эти экзоны являются перспективными мишенями для разработки патогенетической терапии. В проанализированной выборке также было выявлено, что большинство делеций локализованы между экзонами 45–55, таким образом, среди российских пациентов, как и во всем мире, это наиболее частые экзоны, пригодные для терапии путем их пропуска. Помимо этого, среди пациентов с делециями в РФ не было выявлено частых экзонов для пропуска, отличных от представленных в мультиэтнической выборке. Это доказывает и ранее представленное нами распределение делеций по гену *DMD* [14].

Первым одобренным препаратом для терапии в 2016 г. был препарат, направленный на пропуск 51-го экзона. Предполагалось, что наиболее распространенные делеции поддаются пропуску 51-го экзона – доля таких пациентов с МДД в мире составляет 13 % [35]. Такое же количество делеций наблюдалось в выборках пациентов из разных стран: 12,9 % в Аргентине и странах Латинской Америки [34], 8,2 % в США [36], 17 % в Италии [13]. В проанализированной нами выборке таких больных всего 5,9 %, и они также составляют самую большую группу среди российских пациентов (см. табл. 2). Применение данного препарата

приводит к увеличению экспрессии дистрофина и замедлению прогрессирования заболевания [36]. Также наблюдалось положительное влияние препарата на функцию легких у больных МДД [37].

Далее были разработаны и одобрены препараты, нацеленные на пропуск 45-го и 53-го экзона. По оценкам, доли пациентов в мире, для которых подходят данные препараты, составили 8,1 и 7,7 % соответственно [30, 31]. Среди пациентов РФ применимость данных препаратов оценивается в 4,7 и 4,0 % для терапии, направленной на пропуск 45-го и 53-го экзона соответственно (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что применимость доступной и существующей в настоящее время терапии путем пропуска экзона в РФ практически в 2 раза ниже, чем в мультиэтнической выборке, а также в конкретных странах. Сравнение применимости терапии представлено в табл. 2. Такие отличия могут быть связаны как с тем, что среди российских пациентов доля всех больных с делециями значительно ниже, чем в ранее описанных исследованиях, так и с особенностями самого спектра делеций в РФ. Согласно представленным мировым данным, на делеции 1 или нескольких экзона приходится в среднем 60–70 % всех вариантов в гене *DMD* в зависимости от географического региона [38]. Ранее С. Нарри Мбакан и соавт. было отмечено, что доля делеций широко варьирует. Так, в Океании она

составляет 64 %, в Европе – 66 %, в США – 70 %, в странах Африки – 72 % [39]. В РФ же доля протяженных делеций, затрагивающих 1 или несколько экзонов, составляет 47,1 % всех вариантов в гене *DMD*. Ранее было предположено, что такие различия в спектре мутаций в первую очередь связаны с этническими особенностями и различиями в мутагенных факторах и структуре хроматина в разных популяциях. Именно поэтому среди российских пациентов можно наблюдать снижение применимости терапии, направленной на пропуск экзонов, как теоретической, так и доступной на данный момент. Суммарно в настоящее время терапия доступна 14,6 % российских больных МДД, в то время как в мультиэтнической выборке – 42,3 % пациентов.

Кроме того, при сравнении применимости терапии, направленной на пропуск экзона, было отмечено, что в выборке пациентов, представленной исследователями из США, как и среди российских пациентов, отмечается снижение доли больных, для которых доступна терапия [35]. К.М. Flanigan и соавт. в первую очередь связывают это с предвзятостью отбора пациентов и недоступностью методов массового параллельного секвенирования длительное время, в связи с чем спектр мутаций является смещенным [35]. Но ранее нами было показано, что различие в спектре мутаций никак не связано с процессом отбора пациентов в проведенном исследовании [14].

Выводы

Терапия путем пропуска экзонов является новым и перспективным методом лечения МДД, позволяющим восстановить рамку считывания, в результате чего у пациентов будет синтезироваться усеченный, но

функционально активный белок дистрофин. Такой терапевтический подход позволяет замедлить прогрессирование заболевания, улучшить мышечную функцию у пациентов, а также отсрочить период до наступления утраты функций верхних конечностей. Данный вид терапии является мутационно-специфическим и имеет ограничения в применимости. Каждая группа препаратов будет актуальна только для определенной группы пациентов, в связи с чем сохраняется необходимость в разработке большего количества лекарственных агентов.

В результате проведенного исследования и анализа спектра мутаций в гене *DMD* среди пациентов с МДД в РФ была оценена теоретическая применимость терапии путем пропуска экзонов: для 29,3 % (331 из 1131) пациентов применим данный подход к лечению. Проведенное исследование применимости пропуска экзонов показало, что в российской выборке имеются достоверные различия по сравнению с мультиэтнической выборкой. В первую очередь это может быть связано с особенностями спектра мутаций в гене *DMD*, а именно небольшим количеством делеций в выборке российских пациентов (47,1 %) относительно мирового показателя (55–65 %). Также были оценены доли пациентов, для которых доступна существующая терапия путем пропуска экзонов. В настоящее время к применению одобрены 4 препарата, нацеленные на пропуск наиболее частых экзонов: 51, 53, 45, все они доступны в РФ. Суммарно пропуск частых экзонов применим для 14,6 % (166 из 1131) пациентов, среди которых терапия путем пропуска экзона 51 применима для 5,9 % (67 из 1131), терапия путем пропуска экзона 53 – 4,0 % (45 из 1131), терапия путем пропуска экзона 45 – 4,7 % (53 из 1131) пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Annexstad E.J., Lund-Petersen I., Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(14):1361–4. DOI: 10.4045/tidsskr.13.0836
2. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
3. Wang L., Chen M., He R. et al. Serum creatinine distinguishes duchenne muscular dystrophy from becker muscular dystrophy in patients aged ≤3 years: A retrospective study. *Front Neurol* 2017;8:196. DOI: 10.3389/fneur.2017.00196
4. Porteous D., Davies B., English C. et al. An integrative review exploring psycho-social impacts and therapeutic interventions for parent caregivers of young people living with Duchenne's muscular dystrophy. *Children (Basel)* 2021;8(3):212. DOI: 10.3390/children8030212
5. Tuffery-Giraud S., Saquet C., Thorel D. et al. Mutation spectrum leading to an attenuated phenotype in dystrophinopathies. *Eur J Hum Genet* 2005;13(12):1254–60. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201478
6. Fortunato F., Farnè M., Ferlini A. The *DMD* gene and therapeutic approaches to restore dystrophin. *Neuromuscul Disord* 2021;31(10):1013–20. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.08.004
7. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: Structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
8. Elangkovan N., Dickson G. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(s2):S303–16. DOI: 10.3233/JND-210678
9. Falzarano M.S., Scotton C., Passarelli C. et al. Duchenne muscular dystrophy: From diagnosis to therapy. *Molecules* 2015;20(10):18168–84. DOI: 10.3390/molecules201018168
10. Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
11. Aartsma-Rus A., Ginjaar I.B., Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 2016;53(3):145–51. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
12. Aartsma-Rus A., Van Deutekom J.C., Fokkema I.F. et al. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* 2006;34(2):135–44. DOI: 10.1002/mus.20586

13. Neri M., Rossi R., Trabanelli C. et al. The genetic landscape of dystrophin mutations in Italy: A nationwide study. *Front Genet* 2020;11:131. DOI: 10.3389/fgene.2020.00131
14. Zinina E., Bulakh M., Chukhrova A. et al. Specificities of the *DMD* gene mutation spectrum in Russian patients. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):12710. DOI: 10.3390/ijms232112710
15. Schneider A.E., Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2021;21(3):343–59. DOI: 10.1080/14712598.2021.1832462
16. Takeda S., Clemens P.R., Hoffman E.P. Exon-skipping in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(6):S343–58. DOI: 10.3233/JND-210682
17. Yokota T., Duddy W., Partridge T. Optimizing exon skipping therapies for DMD. *Acta Myol* 2007;26(3):179–84.
18. Lim K.R., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:533–45. DOI: 10.2147/DDDT.S97635
19. Eser G., Topaloglu H. Current Outline of exon skipping trials in Duchenne muscular dystrophy. *Genes (Basel)* 2022;13(7):1241. DOI: 10.3390/genes13071241
20. Aartsma-Rus A., Fokkema I., Verschuuren J. et al. Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2009;30(3):293–9. DOI: 10.1002/humu.20918
21. Brolin C., Shiraishi T. Antisense mediated exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Artif DNA PNA XNA* 2011;2(1):6–15. DOI: 10.4161/adna.2.1.15425
22. Wood M.J., Gait M.J., Yin H. RNA-targeted splice-correction therapy for neuromuscular disease. *Brain* 2010;133(Pt 4):957–72. DOI: 10.1093/brain/awq002
23. Wizard Genomic DNA Purification Kit Quick Protocol. Available at: https://worldwide.promega.com/-/media/files/resources/protocards/wizard-genomic-dna-purification-kit-quick-protocol.pdf?rev=4cc2e14ff84c4281a97eb50b32755c33&sc_lang=en.
24. MRC Holland. Available at: <https://www.mrcholland.com>.
25. Variant-specific Therapies. Available at: <https://www.parentprojectmd.org/about-duchenne/what-is-duchenne/types-of-mutations/mutation-specific-therapies/>.
26. Happi Mbakam C., Roustant J., Rousseau J. et al. Prime editing strategies to mediate exon skipping in *DMD* gene. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1128557. DOI: 10.3389/fmed.2023
27. Aartsma-Rus A., de Waele L., Houwen-Opstal S. et al. The dilemma of choice for Duchenne patients eligible for exon 51 skipping: The European experience. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):315–25. DOI: 10.3233/JND-221648
28. Dominski Z., Kole R. Restoration of correct splicing in thalassemic pre-mRNA by antisense oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(18):8673–7. DOI: 10.1073/pnas.90.18.8673
29. Aartsma-Rus A., van Ommen G.J. Antisense-mediated exon skipping: A versatile tool with therapeutic and research applications. *RNA* 2007;13(10):1609–24. DOI: 10.1261/rna.653607
30. Niks E.H., Aartsma-Rus A. Exon skipping: A first in class strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(2):225–36. DOI: 10.1080/14712598.2017.1271872
31. Juan-Mateu J., Gonzalez-Quereda L., Rodriguez M.J. et al. *DMD* mutations in 576 dystrophinopathy families: A step forward in genotype-phenotype correlations. *PLoS One* 2015;10(8):e0135189. DOI: 10.1371/journal.pone.0135189
32. Ishizuka T., Komaki H., Asahina Y. et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-089/NCNP-02 for skipping of exon 44 in patients with Duchenne muscular dystrophy: Study protocol for a phase I/II clinical trial. *Neuropsychopharmacol Rep* 2023;43(2):277–86. DOI: 10.1002/npr2.12335
33. Barthélémy F., Wang R.T., Hsu C. et al. Targeting RyR Activity boosts antisense exon 44 and 45 skipping in human *DMD* skeletal or cardiac muscle culture models. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;18:580–9. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.09.020
34. Luce L., Carcione M., Mazzanti C. et al. Theragnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Front Pharmacol* 2021;12:648390. DOI: 10.3389/fphar.2021.648390
35. Flanigan K.M., Dunn D.M., von Niederhausern A. et al. Mutational spectrum of *DMD* mutations in dystrophinopathy patients: Application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat* 2009;30(12):1657–66. DOI: 10.1002/humu.21114
36. Waldrop M.A., Yaou R.B., Lucas K.K. et al. Clinical phenotypes of *DMD* exon 51 Skip equivalent deletions: A systematic review. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(3):217–29. DOI: 10.3233/JND-200483
37. Lim K.R., Maruyama R., Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:533–45. DOI: 10.2147/DDDT.S97635
38. Frank D.E., Schnell F.J., Akana C. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2020;94(21):e2270–82. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233
39. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic strategies for dystrophin replacement in Duchenne muscular dystrophy. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:859930. DOI: 10.3389/fmed.2022.859930

Вклад авторов

А.В. Поляков, О.А. Шагина, О.П. Рыжкова: разработка дизайна и концепции исследования, редактирование статьи;
 Е.В. Зинина, М.В. Булах: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Polyakov, O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkova: development of research design and concept, editing the article;
 E.V. Zinina, M.V. Bulakh: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, analysis of results obtained, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Зинина / E.V. Zinina: <https://orcid.org/0000-0001-5017-7996>
 М.В. Булах / M.V. Bulakh: <https://orcid.org/0000-0002-8674-7230>
 О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
 О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
 А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 2021-3 dated 12 March, 2021). Legal representatives of patients signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patients' anonymized data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-24-31>

Различия паттернов интерференционной миограммы с мышц предплечья при разных вариантах кистевого хвата

Е.А. Елисеичев¹, А.А. Тяптин², Р.М. Жилин¹, П.С. Воробьев¹, И.С. Блинов¹¹ФГБОУ ВО «Рыбинский государственный авиационный технический университет им. П.А. Соловьева»; Россия, 152934 Рыбинск, ул. Пушкина, 53;²ООО «МИФРМ» (Медицинский центр «Мотус»); Россия, 150033 Ярославль, Тутаевское шоссе, 93**Контакты:** Евгений Александрович Елисеичев EvgenijEliseichev@yandex.ru

Введение. Большинство современных биопротезов используют для регистрации мышечной активности 2 датчика, расположенные на мышцах сгибателях и разгибателях кисти и пальцев, что резко ограничивает функционал изделия и усложняет переключение между хватами. Одним из решений данной проблемы является использование массива из большего количества датчиков для распознавания различных хватов с помощью нейронной сети.

Цель исследования – оценить принципиальную возможность использования массива из 8 датчиков для распознавания различных хватов.

Материалы и методы. Проведено исследование, включившее 23 здоровых добровольца, у которых регистрировалась поверхностная миограмма при 13 различных хватах. В качестве технической базы использовались массив из 8 электронейромиографических датчиков поверхностного типа с биполярными электродами и коэффициентом усиления электронейромиографического сигнала 2000 раз, миограф и программное обеспечение собственной разработки.

Результаты. У большинства испытуемых различия в исследованных параметрах при сравнении хватов между собой достигали тысяч процентов, в особенности при сравнении произведения частоты и средней амплитуды. В некоторых парах различия были менее значимы и составляли <400 %. Доля пар с достоверными различиями отличалась у разных испытуемых при сравнении произведения частоты и средней амплитуды и составляла от 71 до 98 %. Среднее значение для всей группы – 87 %. При сравнении только частоты разброс составляет от 67 до 93 %, в среднем – 78 %.

Выводы. У большинства испытуемых большая часть хватов уверенно различаются между собой. По причине выраженных индивидуальных особенностей решение об использовании того или иного параметра для управления биопротезом у конкретного человека носит индивидуальный характер и должно приниматься после тщательного нейрофизиологического исследования. Части пациентов потребуется обучение с целью выработки нового двигательного стереотипа.

Ключевые слова: биопротез, миограмма, хват, управление биопротезом

Для цитирования: Елисеичев Е.А., Тяптин А.А., Жилин Р.М. и др. Различия паттернов интерференционной миограммы с мышц предплечья при разных вариантах кистевого хвата. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):24–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-24-31>

Differences of interference myogram patterns from forearm muscles at different variants of the hand grip

E.A. Eliseichev¹, A.A. Tyaptin², R.M. Zhilin¹, P.S. Vorobyev¹, I.S. Blinov¹¹Rybinsk State Aviation Technical University named after P.A. Solovyov; 53 Pushkina St., Rybinsk 152934, Russia;²“MIFRM” LLC (Medical Center “Motus”); 93 Tutayevskoye shosse, Yaroslavl 150033, Russia**Contacts:** Evgeniy Aleksandrovich Eliseichev EvgenijEliseichev@yandex.ru

Background. Most modern bioprostheses use two sensors located on the flexor and extensor muscles of the hand and fingers to register muscle activity, which severely limits the functionality of the device and complicates switching between grips. One of the solutions to this problem is to use an array of more sensors to recognize different grips using a neural network.

Aim. To evaluate the possibility in principle of using an array of 8 sensors for recognizing different grips.

Materials and methods. Research was conducted on 23 healthy volunteers, whose surface myograms were recorded at 13 different grips. An array of surface-type electroneuromyographic sensors ($n = 8$) with bipolar electrodes and electroneuromyographic signal amplification factor of 2000 times, myograph and software are of own development were used as a technical base for the research.

Results. For most subjects, the differences in the investigated parameters when comparing grips with each other reached thousands of percent, especially when comparing the product of frequency and mean amplitude. In some pairs the differences were less significant and amounted to less than 400 %. The proportion of pairs with reliable differences varies from subject to subject when comparing the product of frequency and mean amplitude and ranges from 71 to 98 %. The average value for the whole group is 87 %. When comparing frequency only, the variation ranges from 67 to 93 %, with an average of 78 %.

Conclusion. For most subjects, the majority of grips are confidently differentiated from each other. Due to pronounced individual peculiarities, the decision to use this or that parameter to control the bioprosthesis for a definite person is individual and should be made after a thorough neurophysiological research. Some people will require training in order to develop a new motor stereotype.

Keywords: bioprosthesis, myogram, grip, bioprosthesis control

For citation: Eliseichev E.A., Tyaptin A.A., Zhilin R.M. et al. Differences of interference myogram patterns from forearm muscles at different variants of the hand grip. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):24–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-24-31>

Введение

Одним из важнейших элементов реабилитации и повышения качества жизни пациентов, подвергшихся ампутации кисти или части предплечья, является возможность использования различных протезов, косметических или активных, в том числе бионических (биопротезов). Для управления биопротезом традиционно применяются электронейромиографические (ЭНМГ) сигналы, полученные путем регистрации поверхностной миограммы с мышц предплечья [1–3]. Большинство современных биопротезов используют простейшую систему управления, в которой ЭНМГ-сигнал, регистрируемый с помощью 2 датчиков, расположенных над крупными мышцами-антагонистами в руке пользователя, задействуется только для открытия или закрытия хвата, в то время как сам хват выбирается либо с помощью средств управления, размещенных на самом биопротезе, либо с помощью внешнего устройства управления на основе смартфона или требует сложной комбинации напряжения мышц для переключения. Подобный метод управления ограничивает функциональность биопротеза и снижает удобство его использования необходимостью взаимодействовать с помощью здоровой руки с системой управления.

Решением данной проблемы могла бы стать система управления, выполняющая переключение и открытие/закрытие хватов на основе только данных ЭНМГ-сигнала от мышц пользователя, в том числе с помощью распознавания команд с применением нейронных сетей [4–6]. Основная сложность построения подобной системы заключается в необходимости предоставить системе управления объем данных ЭНМГ-сигналов с мышц, достаточный для однозначного определения действия, которое хочет выполнить пользователь биопротеза.

В качестве данных, на основе которых система управления будет принимать решение, предлагается использовать рисунки интерференционных кривых (паттернов) ЭНМГ-сигнала, характерных для того или иного хвата или движения руки, снятых с массива из 6–10 датчиков, расположенных в разных точках предплечья для охвата всех мышц, задействованных в движении. В основе методики лежит принцип, при котором любое движение в кисти или пальцах вовлекает в работу в той или иной степени все мышцы предплечья. Степень вовлечения разных мышц индивидуальна и зависит от двигательного стереотипа конкретного человека и типа осуществляемого движения, но при одном и том же хвате у конкретного человека она всегда однотипна. Таким образом, регистрируя мышечную активность с разных отделов предплечья, можно выявить различия при разных хватах. Подобный подход к организации системы управления позволит учесть индивидуальный двигательный стереотип каждого конкретного пользователя, что сократит время на обучение и привыкание к биопротезу.

Цель исследования — оценка возможности применения подобного метода управления и выявления характерных особенностей и отличий интерференционных кривых для разных хватов у разных испытуемых.

Материалы и методы

При разном уровне ампутации предплечья возможны различные схемы расположения датчиков для регистрации мышечной активности. При полном сохранении предплечья можно использовать все уровни для расположения датчиков.

Большая часть мышц, осуществляющих движение кисти и пальцев, располагается в верхней трети предплечья, поэтому регистрацию сигнала целесообразно

осуществлять именно с верхней трети предплечья. Регистрация мышечной активности со средней и нижней трети предплечья имеет вспомогательный характер.

Исходя из этих данных, программа исследований состояла из определения параметров ЭМГ-сигнала с 8-канальной схемой наложения ЭМГ-датчиков, оптимально подходящих для управления биопротезом, с учетом его конструктивных особенностей по реализации различных типов хвата.

Для проведения исследований датчики располагались в верхней трети предплечья по всей окружности предплечья, как показано на рис. 1, поскольку большая часть мышц, осуществляющих движение в кисти, располагается в верхней трети предплечья, а также не у всех пациентов даже при наличии средней трети предплечья возможно осуществить плотный контакт ЭМГ-датчиков, расположенных в культеприемной гильзе, с кожными покровами на уровне средней трети предплечья. Первый датчик располагался по центру передней поверхности, остальные — на одинаковом расстоянии от него.



Рис. 1. Расположение датчиков в верхней трети предплечья
 Fig. 1. Sensors arrangement in the upper third of the forearm

Рассмотрены 13 вариантов движений пальцев и хватов для выбранной схемы наложения датчиков. Для каждого варианта движения определялись средняя амплитуда интерференционной кривой, частота турнов ЭМГ-сигнала (далее — частота), а также произведение средней амплитуды и частоты. Расчет амплитуды проводился по модулю кривой на участке, содержащем ЭМГ-сигнал исследуемого движения, разметка начала и конца участка расчета выполнялась вручную. Расчет частоты проводился на основе метода подсчета количества пересечений интерференционной кривой линии нуля за интервал времени, соответствующий участку сигнала, на котором рассчитывалась амплитуда. При этом для удобства дальнейшего анализа все параметры были переведены в относительные единицы (перевод осуществлялся относительно датчика, под которым наблюдалось максимальное значение рассматриваемого параметра).

Рассматривались следующие варианты хвата:

- 1) сгибание всех пальцев кисти;
- 2) разгибание всех пальцев кисти;
- 3) сгибание большого пальца;
- 4) разгибание большого пальца;

- 5) разгибание указательного пальца;
- 6) сгибание указательного пальца;
- 7) сгибание среднего, безымянного пальца и мизинца (III–V пальцев);
- 8) разгибание III–V пальцев;
- 9) цилиндрический хват (сгибание всех пальцев, большой палец противопоставлен остальным);
- 10) косой ладонный хват (сгибание всех пальцев, большой палец не противопоставлен остальным);
- 11) боковой хват (II–IV пальцы согнуты, I палец прижимается к наружной поверхности II пальца);
- 12) сгибание I–II пальцев (остальные пальцы согнуты);
- 13) разгибание I–II пальцев (остальные пальцы согнуты).

Для выявления различий между хватами все рассматриваемые варианты попарно сравнивались между собой: 1-й хват сравнивался со 2, 3, 4-м и т.д., 2-й — с 3, 4, 5-м и т.д. В общей сложности для 13 вариантов хватов было составлено 76 возможных комбинаций пар хватов. В каждой составленной паре хватов оценивалось то, на сколько процентов анализируемые параметры (средняя амплитуда, частота или их произведение, выраженное в относительных единицах) отличаются под каждым из 8 ЭМГ-датчиков. Минимально полученная разница принималась за различие между хватами, при этом если максимальное значение параметра наблюдалось под одним и тем же датчиком (т.е. под 2 датчиками значение равнялось 1), их процентная разница в анализ не включалась.

В качестве технической базы для проведения исследований использовался массив из 8 ЭМГ-датчиков поверхностного типа с биполярными электродами [7], а также ЭМГ-система со следующими параметрами: коэффициент усиления ЭМГ-датчиков — 2000, диапазон регистрируемых амплитуд сигнала — от 0 до 750 мкВ, минимальное значение изменения амплитуды сигнала — 0,35 мкВ, частотный диапазон — от 0 до 2 кГц. При этом уровень шумов поверхностной миограммы в покое составлял 17–20 мкВ.

Было проведено обследование 23 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 44 лет, не имеющих заболеваний и состояний костно-мышечной и нервной системы верхних конечностей, способных существенно влиять на функцию конечности (выраженные периферические и центральные парезы, контрактуры, деформации костей и суставов и т.д.). Масса тела испытуемых составляла от 67 до 124 кг, обхват предплечья в верхней трети — от 27 до 33 см. Всего в испытаниях принимали участие 22 мужчины и 1 женщина. Замеры у всех снимались с правой руки, при этом один из испытуемых был левшой.

Результаты

В качестве примера рассмотрим данные, снятые с руки одного из испытуемых при проведении испытаний, описанных выше. Параметры его ЭМГ-сигнала показаны на рис. 2–4.

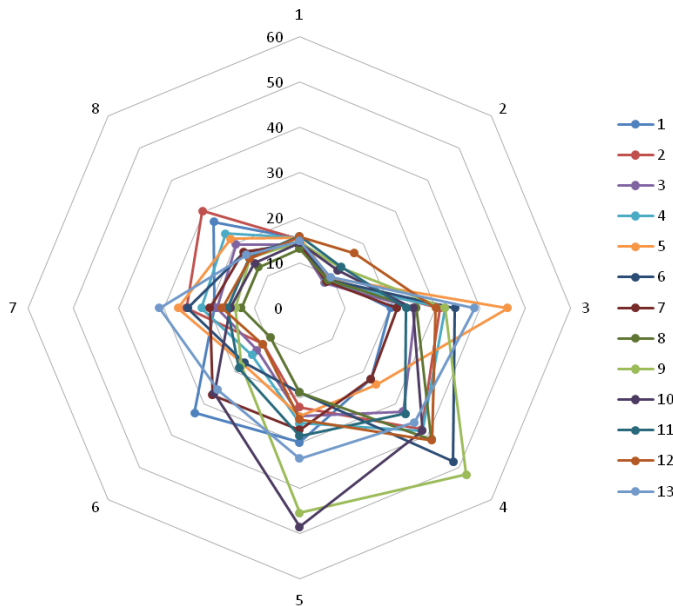


Рис. 2. Данные средней амплитуды электронейромиографического сигнала (мкВ) испытуемого при выполнении различных типов хватов
Fig. 2. Mean electromyographic signal amplitude (μV) data from the subject while performing different types of grips

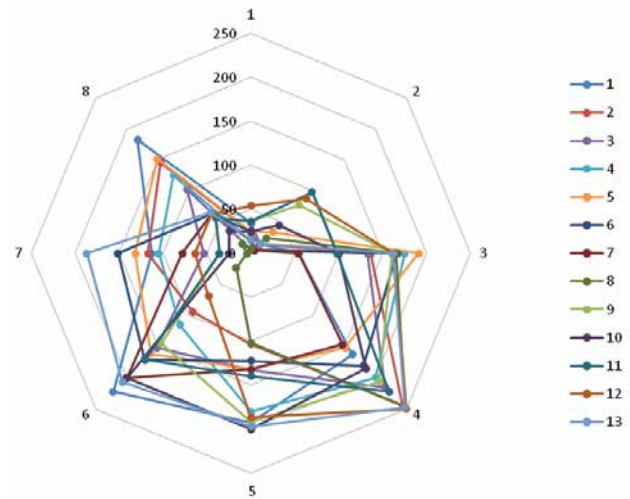


Рис. 3. Данные частоты электронейромиографического сигнала (Гц) испытуемого при выполнении различных типов хватов
Fig. 3. Electromyographic signal frequency (Hz) data from the subject while performing different types of grips

Данные различий при сравнении максимальной амплитуды, частоты и произведения средней амплитуды и частоты в разных парах хватов приведены в табл. 1, из которой видно, что в большинстве пар хватов при сравнении амплитуд различия составляют десятки процентов, при сравнении частоты – сотен процентов, а при сравнении произведения частоты и средней амплитуды – сотен и тысяч процентов.

Поскольку чем больше различия распределения параметров под датчиками при разных хватах, тем увереннее система будет распознавать тип хвата, который осуществляет человек, и наоборот, нами были определены пары хватов для каждого испытуемого с минимальными различиями для оценки возможности отличить эти хваты друг от друга. В табл. 2 показаны минимальные различия в паре хватов у каждого испытуемого. Из таблицы видно, что минимальные значения для пары хватов по средней амплитуде составляют 11 % у испытуемого 22 (между хватами 8 и 13), по частоте – 20 %, у испытуемого 12 (между хватами 6 и 7), по произведению средней амплитуды и частоты – 72 % у испытуемого 20 (между хватами 2 и 8). Для примера приведем диаграммы с парами хватов с минимальными различиями (рис. 5–7).

Также эмпирическим путем был определен порог различия пары хватов между собой, разницу в амплитуде не брали ввиду ее низкой чувствительности. Анализировали разницу по частоте и произведению частоты и средней амплитуды. Значение порога было определено равным 400 %. При значении >400 % в парах хватов хотя бы под 1 из 8 датчиков различия считались достоверными, а при более низких значениях – малодостоверными.

В табл. 3 приведены данные по всем 23 испытуемым на предмет количества пар хватов с достоверными различиями в процентном соотношении с общим числом пар. Как видно из таблицы, доля пар с достоверными различиями вариабельна у разных испытуемых, но в целом выше при сравнении произведения частоты и средней амплитуды и составляет от 71 до 98 %. Среднее значение для всей группы – 87 %.

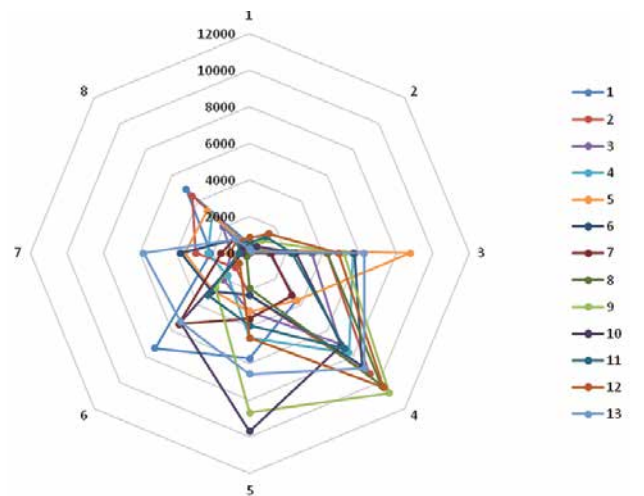


Рис. 4. Данные произведения средней амплитуды и частоты электронейромиографического сигнала испытуемого при выполнении различных типов хватов
Fig. 4. Data of product of mean amplitude and frequency of electromyographic signal from the subject while performing different types of grips

Таблица 1. Пример сравнения между собой различных пар хватов для одного из испытуемых
Table 1. Example of comparison between different grip pairs for one of the subjects

Пара хватов Grip pairs	Амплитуда, мкВ Amplitude, μV	Частота, Гц Frequency, Hz	Произведение средней амплитуды и частоты Product of mean amplitude and frequency	Пара хватов Grip pairs	Амплитуда, мкВ Amplitude, μV	Частота, Гц Frequency, Hz	Произведение средней амплитуды и частоты Product of mean amplitude and frequency
1–2	127	768	2638	4–11	55	433	470
1–3	97	229	454	4–12	41	514	688
1–4	64	246	250	4–13	57	556	716
1–5	155	130	297	5–6	73	203	232
1–6	150	348	358	5–7	71	256	452
1–7	155	440	861	5–8	108	236	507
1–8	142	312	821	5–9	122	2005	5812
1–9	175	3018	7247	5–10	99	1020	1879
1–10	80	1558	2359	5–11	55	402	616
1–11	155	644	789	5–12	73	696	832
1–12	123	582	682	5–13	81	750	943
1–13	155	628	776	6–7	20	194	196
2–3	85	1051	1365	6–8	150	137	282
2–4	86	746	1708	6–9	105	1987	5682
2–5	95	914	1705	6–10	143	1010	1835
2–6	134	2648	3967	6–11	93	398	600
2–7	117	2135	2797	6–12	86	2058	2994
2–8	30	1098	1309	6–13	199	2203	3363
2–9	112	2922	7547	7–8	132	170	251
2–10	195	1507	3448	7–9	71	1944	5203
2–11	49	832	1351	7–10	102	987	1675
2–12	50	377	473	7–11	61	388	542
2–13	49	497	887	7–12	64	1655	2104
3–4	46	312	552	7–13	149	1773	2367
3–5	73	117	218	8–9	131	2186	5685
3–6	35	139	178	8–10	215	1116	1836
3–7	30	94	117	8–11	58	445	600
3–8	97	108	206	8–12	94	841	972
3–9	70	2770	7075	8–13	53	904	1100
3–10	80	1426	2301	9–10	85	265	333
3–11	43	585	768	9–11	74	319	726
3–12	40	804	1014	9–12	83	781	1821
3–13	121	865	1147	9–13	184	2432	6079
4–5	73	133	194	10–11	99	123	177
4–6	98	286	347	10–12	123	568	682
4–7	65	576	1031	10–13	148	1247	1968
4–8	99	355	666	11–12	25	370	437
4–9	123	822	2001	11–13	64	504	648
4–10	77	380	603	12–13	61	223	387

Таблица 2. Минимальные различия в паре хватов у каждого испытуемого
Table 2. Minimal differences in the grip pair for each subject

№ испытуемого No. of the subject	Амплитуда, мкВ Amplitude, μV	Частота, Гц Frequency, Hz	Произведение средней амплитуды и частоты Product of mean amplitude and frequency
1	28	105	139
2	17	143	162
3	12	63	179
4	24	92	140
5	15	109	130
6	12	62	76
7	22	154	196
8	15	75	116
9	36	141	157
10	16	81	139
11	26	77	124
12	20	20	117
13	25	107	229
14	15	172	269
15	14	179	197
16	36	111	134
17	13	60	84
18	17	56	78
19	16	155	334
20	24	64	72
21	36	65	158
22	11	74	155
23	18	58	120

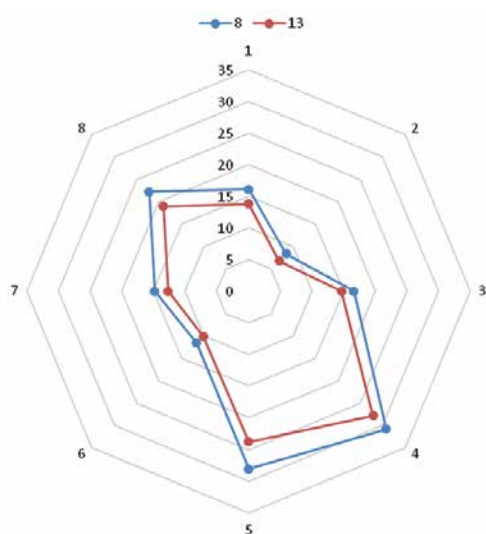


Рис. 5. Данные средней амплитуды электронейромиографического сигнала (мкВ) у испытуемого 22 для хватов 8 и 13 (отсутствуют значимые изменения под датчиками)

Fig. 5. Mean electromyographic signal amplitude (μV) data from subject 22 for grips 8 and 13 (no significant changes under the sensors)

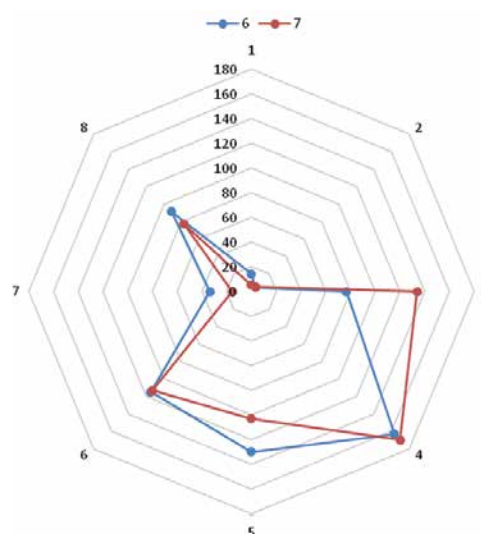


Рис. 6. Данные частоты электронейромиографического сигнала (Гц) у испытуемого 12 для хватов 6 и 7 (максимальные различия под датчиками № 3 и 7)

Fig. 6. Electroneuromyographic signal frequency (Hz) data from subject 12 for grips 6 and 7 (maximum differences under sensors No. 3 and 7)

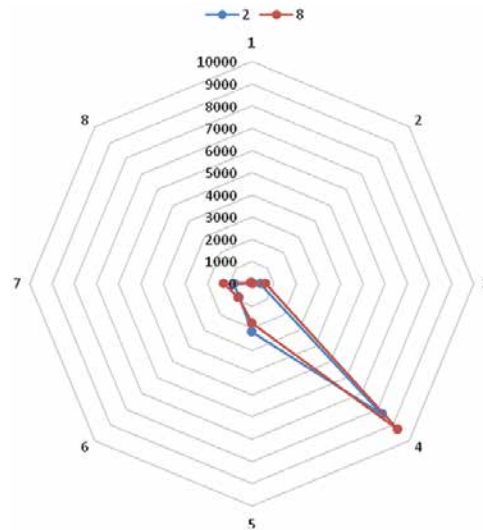


Рис. 7. Данные произведения средней амплитуды и частоты электронейромиографического сигнала у испытуемого 20 для хватов 2 и 8 (максимальные различия под датчиком № 3)

Fig. 7. Data of product of mean amplitude and frequency of electroneuromyographic signal from the subject 20 for grips 2 and 8 (maximum differences under sensor No. 3)

Таблица 3. Доля различимых пар хватов для каждого испытуемого

Table 3. The proportion of recognizable grip pairs for each subject

Показатель Parameter	№ испытуемого No. of the subject																							Среднее Median
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Частота, Гц Frequency, Hz	80	77	76	88	78	82	82	92	67	76	66	78	87	85	73	58	71	93	68	68	77	88	91	78
Произведе- ние средней амплитуды и частоты Product of mean amplitude and frequency	86	89	81	92	87	94	85	95	73	90	80	96	95	91	88	71	77	98	77	88	86	95	98	87

Обсуждение и выводы

По результатам исследований группы добровольцев сделаны следующие выводы:

- 1) использование для управления биопротезом средней амплитуды ЭМГ-сигнала у большей части пациентов не представляется возможным ввиду отсутствия значимых различий сигнала при различных типах хвата;
- 2) использование для управления биопротезом частоты или произведения средней амплитуды и частоты представляется более целесообразным ввиду больших различий в параметрах, но также у части испытуемых различия в некоторых парах хватов являются недостаточными для их уверенного разделения, хотя большинство хватов уверенно различаются между собой;

- 3) по причине выраженных индивидуальных особенностей пациентов решение об использовании того или иного параметра для управления биопротезом у конкретного пациента носит индивидуальный характер и должно приниматься после тщательного нейрофизиологического исследования;
- 4) для части пациентов потребуется обучение с целью выработки нового двигательного стереотипа.

Исследование подтвердило принципиальную возможность реализации системы управления биопротезом на основе метода распознавания интерференционных кривых ЭМГ-сигнала. Выявлено, что параметр или совокупность параметров ЭМГ-сигнала, на основании которых система управления должна распознавать команду пользователя, сильно отличается для каждого конкретного человека

и потому требует комплексной оценки с помощью нейрофизиологических исследований и настройки биопротеза под пользователя непосредственно перед установкой, а также в ряде случаев необходимо обучение самого пользователя с целью изменения двигательного стереотипа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Плотников А.А. Алгоритм управления движением протеза кисти руки человека. Матрица научного познания 2019;(6):87–4.
Plotnikov A.A. Control algorithm of a prosthetic human hand. *Matritsa nauchnogo poznaniya = Matrix of Scientific Knowledge* 2019;(6):87–4. (In Russ.).
2. Безъязычный В.Ф., Елисеичев Е.А., Воробьев П.С. и др. Обзор способов считывания ЭМГ-сигналов в области предплечья для управления бионическими протезами верхних конечностей. Биомедицинская радиоэлектроника 2023;26(1):35–10. DOI: 10.18127/j15604136-202301-04
Bezyazychnyy V.F., Yeliseichev E.A., Vorobyev P.S. et al. Review of ways of reading EMG signals in the forearm area for controlling of bionic upper limb prostheses. *Biomeditsinskaya radioelektronika = Biomedicine Radioengineering* 2023;26(1):35–10. (In Russ.). DOI: 10.18127/j15604136-202301-04
3. Горохова Н.М., Головин М.А., Чежин М.С. Методы управления протезами верхних конечностей. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики 2019;19(2):314–2. DOI: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-314-325
Gorokhova N.M., Golovin M.S., Chezhin M.A. Methods for controlling upper limb prostheses. *Nauchno-tehnicheskii vestnik informatsionnykh tekhnologii, mekhaniki i optiki = Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics* 2019;19(2):314–2. (In Russ.). DOI: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-314-325
4. Будко Р.Ю., Чернов Н.Н., Будко А.Ю. и др. Распознавание электромиограммы предплечья и выбор жестов для управления протезом. Моделирование, оптимизация и информационные технологии 2019;24(1):17, 18. DOI: 10.26102/2310-6018/2019.24.1.017
Budko R.Yu., Chernov N.N., Budko A.Yu. et al. Forecession electromyography recognition and gestures selection for prothesis control. *Modelirovanie, optimizatsiya i informatsionnye tekhnologii = Modelling, Optimization and Information Technology* 2019;24(1):17, 18. (In Russ.). DOI: 10.26102/2310-6018/2019.24.1.017
5. Phinyomark A., Phukpattaranont P., Limsakul C. Investigating long-term effects of feature extraction methods for continuous EMG pattern classification. *Fluctuation Noise Lett* 2012;11(4):1250028. DOI: 10.1142/S0219477512500289
6. Бранчукова Д.А., Перегудова О.О., Киллер А.И. и др. Нейросетевое управление бионическим протезом. Вестник молодежной науки России 2020;(1):15.
Branchukova D.A., Peregudova O.O., Killer A.I. et al. Neural network management of bionic prosthesis. *Vestnik molodoyznoy nauki Rossii = Bulletin of Youth Science of Russia* 2020;(1):15. (In Russ.).
7. Bhagwat S., Mukherji P. Electromyogram (EMG) based fingers movement recognition using sparse filtering of wavelet packet coefficients. *Sādhanā* 2020;45(3):11. DOI: 10.1007/s12046-019-1231-9

Вклад авторов

Е.А. Елисеичев: разработка дизайна исследования;
А.А. Тяптин: разработка методологии исследования и анализ результатов;
Р.М. Жилин: написание статьи;
П.С. Воробьев, И.С. Блинов: проведение исследований.

Authors' contributions

E.A. Eliseichev: development of study design;
A.A. Tyaptin: development of research methodology and analysis of results;
R.M. Zhilin: writing the article;
P.S. Vorobyov, I.S. Blinov: conducting research.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Елисеичев / E.A. Eliseichev: <https://orcid.org/0000-0002-6741-4465>
А.А. Тяптин / A.A. Tyaptin: <https://orcid.org/0009-0003-5411-2251>
Р.М. Жилин / R.M. Zhilin: <https://orcid.org/0009-0000-7913-8368>
П.С. Воробьев / P.S. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0002-9518-4337>
И.С. Блинов / I.S. Blinov: <https://orcid.org/0000-0003-2272-2277>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-19-20095).

Funding. The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 22-19-20095).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Работа выполнена в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The work was carried out in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 28.06.2024. **Принята к публикации:** 29.07.2024. **Опубликована онлайн:** 23.09.2024.

Article submitted: 28.06.2024. **Accepted for publication:** 29.07.2024. **Published online:** 23.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-32-37>

Скретч-коллапс тест при рефлекторном шейно-локтевом синдроме

С.Г. Николаев*ИП «Николаев С.Г.»; Россия, 600015 Владимир, проспект Ленина, 29б***Контакты:** Сергей Глебович Николаев arzt_s@mail.ru

Скретч-коллапс тест был предложен в 2008 г. для выявления уровня компрессии локтевого и срединного нервов при туннельных поражениях. В дальнейшем изучение данного феномена показало, что слабость наружных ротаторов плеча возникает при поражениях нервов и на других уровнях.

Скретч-коллапс тест исследован у 155 пациентов (средний возраст – 45 лет) с односторонним рефлекторным шейно-локтевым синдромом, с жалобами разной локализации. Скретч-коллапс тест оказался положительным у всех пациентов на стороне поражения. Триггерные зоны скретч-коллапс теста зависели от жалоб пациента и были установлены экспериментальным путем. Для доказательства рефлекторной природы шейно-локтевого синдрома использовалось кратковременное разминание трапецевидной мышцы или произвольное сокращение мышц предплечья на стороне поражения, что приводило к полному восстановлению силы трицепса или разгибателя I и III пальцев. В процессе исследования обнаружено подавление скретч-коллапс теста при рефлекторном шейно-локтевом синдроме при проприоцептивном раздражении. При подтвержденных синдромах карпального и кубитального каналов подавления скретч-коллапс теста также наблюдался в ответ на проприоцептивное раздражение.

Скретч-коллапс тест и рефлекторный шейно-локтевой синдром имеют единый механизм возникновения, в основе которого лежит защитная реакция организма в виде ноцицептивного рефлекса укорочения. Скретч-коллапс тест при раздражении кожи над местом повреждения нерва можно рассматривать как подпороговый физиологический ноцицептивный рефлекс. На основании теории прогностического действия ноцицептивной системы рефлекторный шейно-локтевой синдром является патологическим ноцицептивным рефлексом. Феномен подавления скретч-коллапс теста и восстановление силы мышц при рефлекторном шейно-локтевом синдроме после кратковременного разминания трапецевидной мышцы являются результатом включения антиноцицептивной системы в ответ на проприоцептивное раздражение. Данный феномен подавления можно использовать для лечения рефлекторного шейно-локтевого синдрома.

Ключевые слова: скретч-коллапс тест, рефлекторный болевой синдром, ноцицептивный рефлекс, защитные рефлексы, триггерные зоны, рефлекторный шейно-локтевой синдром

Для цитирования: Николаев С.Г. Скретч-коллапс-тест при рефлекторном шейно-локтевом синдроме. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):32–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-32-37>

Scratch-collapse test in reflex cervical-elbow syndrome

S.G. Nikolaev*IE “Nikolaev S.G.”; 29b Prospekt Lenina, Vladimir 600015, Russia***Contacts:** Sergey Glebovich Nikolaev arzt_s@mail.ru

The scratch-collapse test was proposed in 2008 to detect the level of compression of the ulnar and median nerves in tunnel lesions. Further study of this phenomenon has shown that weakness of the shoulder external rotators occurs in nerve lesions at other levels as well.

The scratch-collapse test was studied in 155 patients (mean age 45 years) with unilateral reflex cervical-elbow syndrome, with complaints of different localization. The scratch-collapse test was positive in all patients on the affected side. The localization of the trigger zone depended on the patient's complaints and was established experimentally. Short-term kneading of the trapezius muscle or voluntary contraction of the forearm muscles on the side of the lesion was used to prove the reflex nature of the cervico-elbow syndrome, resulting in complete recovery of triceps or extensor strength of the first and third finger. In the course of the study, suppression of the scratch-collapse test in reflex cervico-elbow

syndrome with proprioceptive stimulation was found. In confirmed carpal tunnel and cubital tunnel syndromes, the phenomenon of suppression of the scratch-collapse test was also observed in response to proprioceptive stimulation. The scratch-collapse test and reflex cervical-elbow syndrome have a common mechanism of occurrence, which is based on the protective reaction of the body in the form of a nociceptive shortening reflex. The scratch-collapse test at skin irritation over the site of nerve injury can be considered as a subthreshold physiologic nociceptive reflex. Based on the theory of prognostic action of the nociceptive system, cervicolumbar reflex syndrome is a pathologic nociceptive reflex. Scratch-collapse test suppression phenomenon and recovery of muscle strength in reflexive cervical-elbow syndrome after short-term kneading of the trapezius muscle are the result of activation of the antinociceptive system in response to proprioceptive stimulation. This suppression phenomenon can be used for the treatment of reflex cervical lockjaw syndrome.

Keywords: scratch-collapse test, reflex pain syndrome, nociceptive reflex, protective reflexes, trigger zones, reflex cervico-elbow syndrome

For citation: Nikolaev S.G. Scratch-collapse test in reflex cervical-elbow syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):32–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-32-37>

Введение

Скретч-коллапс тест (СКТ; от англ. scratch-collapse test) как способ выявления уровня компрессии локтевого и срединного нервов был предложен в 2008 г. [1]. Было показано, что в ответ на кратковременное раздражение кожи (царапанье, почесывание) над местом компрессии нерва возникает снижение силы мышц, ротирующих плечо кнаружи. Продолжительность снижения силы длится несколько секунд, после чего сила мышц восстанавливается, что позволяет многократно воспроизводить тест.

Техника выполнения СКТ, предложенная авторами [1], была следующей (рис. 1): пациент сидит напротив исследователя, плечи опущены вдоль туловища, предплечья согнуты в локтевых суставах под углом 90°, локти прижаты к туловищу. Исследователь просит пациента сопротивляться его попытке привести предплечья к туловищу, оказывая давление на тыльную часть запястья. После обучения выполнению поставленной задачи исследователь наносит осязаемое раздражение кожи над зоной предполагаемого туннельного поражения нерва (триггерной зоной) и через 2–4 с после раздражения триггерной зоны повторяет пробу на сопротивление при давлении на тыльную поверхность запястья. СКТ считается положительным, если

в ответ на раздражение возникает слабость наружных ротаторов плеча.

В последующем СКТ был выявлен при поражении малоберцового нерва [2, 3], других нервов нижних и верхних конечностей [4] и при шейной радикулопатии [5]. СКТ также предложено использовать для определения триггерных точек нервов при хирургическом выключении нервов, вызывающих мигрень [6]. В целом считается, что СКТ является достаточно точным методом для определения места повреждения нерва при его компрессии [7, 8].

Рефлекторный шейно-локтевой синдром (РШЛС) проявляется болью и парестезиями преимущественно в шейном отделе, руке и кисти. Неврологическим ядром РШЛС являются слабость длинной головки трицепса, слабость разгибателей I пальца и слабость при разгибании III пальца кисти, сила в которых полностью восстанавливается после кратковременного разминания трапециевидной мышцы независимо от стороны поражения либо выраженного напряжения мышц предплечья на стороне поражения (крепкое рукопожатие). Реакция восстановления силы мышц сохраняется в течение 30–60 с [9].

Цель работы – оценить СКТ при РШЛС.



Рис. 1. Проведение скретч-коллапс теста при синдроме карпального канала справа: а – тестовое силовое воздействие на ротацию плеча с 2 сторон; б – раздражение триггерной зоны (царапание); в – снижение силы мышц наружных ротаторов плеча на стороне раздражения

Fig. 1. Scratch-collapse test in carpal tunnel syndrome on the right side: а – test force on shoulder rotation from both sides; б – irritation of the trigger zone (scratching); в – decreased muscle strength of the external shoulder rotators on the side of irritation

Материалы и методы

Исследовано 155 пациентов с признаками одностороннего РШЛС в возрасте 27–69 лет (средний возраст – 45 лет). Мужчин было 54 (35 %), женщин – 101 (65 %). Всем пациентам проведены неврологический осмотр и нейрофизиологическое исследование для исключения туннельных синдромов на руках. Пациенты с признаками синдромов карпального и кубитального канала исключались из исследования.

В дальнейшем на основании жалоб пациента с помощью СКТ выполнялся поиск триггерных зон. СКТ проводился по описанной авторами методике [1]. В случае положительного СКТ при раздражении различных локализаций, исходя из жалоб пациента и неврологических показателей, данную локализацию относили к триггерной зоне. Для объективизации результата СКТ повторяли трижды в определенной триггерной зоне. При этом оценивалось характерное для СКТ ослабление мышц, ротирующих плечо кнаружи, рука на стороне раздражения не могла сопротивляться воздействию исследователя. Экспериментальным путем с помощью СКТ обнаружено, что все триггерные зоны находились на стороне РШЛС, при этом аналогичные зоны на здоровой стороне не являлись триггерными.

У всех пациентов с односторонним РШЛС оценивали влияние на СКТ кратковременного разминания трапециевидной мышцы или крепкого рукопожатия на стороне поражения или здоровой стороне.

Технология исследования была следующей. Сначала проводился СКТ на триггерную зону с учетом жалоб пациента. Тест был положительным на стороне поражения. Затем выполнялось короткое разминание трапециевидной мышцы на противоположной стороне, и сразу после этого – локальное кратковременное раздражение триггерной зоны. В течение 3 с после раздражения триггерной зоны снова проводился СКТ.

Результаты

Анализ СКТ показал, что все триггерные зоны находились на стороне РШЛС (табл. 1), при этом симметричные зоны на здоровой стороне не являлись триггерными.

Оказалось, что у всех обследованных пациентов с РШЛС после кратковременного разминания трапециевидной мышцы СКТ исчезал на 30–60 с. Это явление было расценено нами как феномен подавления СКТ.

Кратковременное напряжение мышц предплечья на стороне поражения (крепкое рукопожатие) вызывало аналогичный феномен подавления СКТ продолжительностью 30–60 с в 100 % случаев.

Дополнительно было исследовано 30 пациентов с нейрофизиологически подтвержденными синдромами карпального и кубитального канала. Оказалось, что короткое разминание трапециевидной мышцы независимо от стороны поражения вызывает феномен подавления СКТ у всех пациентов с данной патологией.

Обсуждение

По данным литературы, СКТ возникает в ответ на раздражение области, которая соответствует локализации места поражения нерва [1–5, 7, 8]. Эти области были обозначены как триггерные зоны. Однако при исследовании пациентов с РШЛС, у которых клинически и по результатам электродиагностики не выявлено повреждения соответствующих периферических нервов, СКТ возникает в ответ на раздражение зон вне поражения нерва (см. табл. 1). Области вызывания СКТ определялись по результатам осмотра пациента.

Истинная природа возникновения СКТ в ответ на раздражение не триггерных зон до сих пор до конца не изучена. Считается, что механизм возникновения СКТ связан с гипералгезией и аллодинией над местом сдавления нерва [10]. Неболевое раздражение кожи над местом компрессии нерва приводит к торможению произвольной мышечной активности, которое называют кожным периодом молчания [11, 12]. Возникновение феномена СКТ может быть связано и с тормозными спинальными рефлексам, которые участвуют в реализации защитной реакции организма на ноцицептивное раздражение [13, 14].

Нами обследовано 155 пациентов с односторонним РШЛС. Из них было 35 % мужчин ($n = 54$) и 65 % женщин ($n = 101$), что соответствует статистике, приведенной в статье по шейно-локтевому синдрому [9]. У всех пациентов выявлен положительный СКТ на неболевое раздражение триггерных зон в соответствии с предъявляемыми жалобами (см. табл. 1).

Стимуляция триггерных зон при РШЛС показала, что СКТ возникает не только при поражении нерва [8], но и при раздражении триггерных зон, не связанных с компрессией нерва.

Интересным является феномен подавления СКТ при раздражении определенных групп мышц (трапециевидные, мышцы предплечья). В клинической картине РШЛС раздражение данных мышц также приводит к восстановлению силы ослабленных мышц [9].

Для изучения дополнительных групп мышц, которые могут участвовать в реализации СКТ, нами было проведено дополнительное пилотное исследование СКТ у 15 пациентов с синдромом карпального канала ($n = 8$) и синдромом кубитального канала ($n = 7$). У всех пациентов на стороне поражения выявлялся СКТ, что совпадает с данными литературы, сообщающими об ослаблении силы мышц, ротирующих плечо кнаружи [1]. Исследование рефлекторного изменения силы других мышц в ответ на локальное кратковременное раздражение кожи над поврежденным нервом показало, что временная слабость развивается не только в мышцах, ротирующих плечо кнаружи, но и в мышцах – разгибателях руки и кисти: длинной головке трицепса, длинном разгибателе большого пальца, разгибателе III пальца. При этом сила мышц, разгибающих II и IV пальцы, не изменялась. Таким образом, при раздражении

Таблица 1. Триггерные зоны при проведении скретч-коллапс теста у пациентов с рефлекторным шейно-локтевым синдромом

Table 1. Trigger zones during the scratch-collapse test in patients with reflex cervical-elbow syndrome

Основные жалобы Main complains	Триггерные зоны скретч-коллапс теста Trigger zones of the scratch-collapse test
Боли в области лопатки и надплечья, онемение и парестезии в зоне С7 (тыл кисти в области I и II пальцев, лучевой части предплечья), слабость трицепса Pain in the scapula and upper arm, numbness and paresthesias in the C7 area (back of the hand in the area of the first and second fingers, radial part of the forearm), triceps weakness	Первый межпястный промежуток с тыльной стороны кисти. Верхний край трапециевидной мышцы First intercarpal space on the back of the hand. Upper edge of the trapezius muscle
Онемение по ладонной поверхности I и II пальцев кисти, по передне-наружной поверхности предплечья. Боли в предплечье, плече, боли в лопатке Numbness of the palm surface of the first and second fingers of the hand, on the anterointernal surface of the forearm. Pain in the forearm, shoulder, and scapula	Первый палец по ладонной или боковой поверхности First finger on the palm or lateral surface
Онемение в кисти с I по IV пальцы по ладонной поверхности. Онемение по ночам. Пациент просыпается 1–2 раза за ночь. Днем онемение только в покое, при статической нагрузке. Боли в предплечье. Иногда возникает прострел и выпадают предметы. Слабость в кисти (например, при письме) Numbness from the first to the fourth fingers on the palmar surface. Numbness at night. Patient wakes up 1–2 times a night. During the day numbness only at rest, with static load. Pain in the forearm. Sometimes shoots through the arm and objects fall out the hand. Weakness in the hand (for example, when writing)	II и III пальцы по ладонной поверхности Second and third fingers on the palm surface
Онемение и парестезии в мизинце, ладони по ульнарной поверхности. Боли в локте при движении; иногда при движении возникают сильные парестезии в кисти Numbness and paresthesias in the fifth finger and palm on the ulnar surface. Pain in the elbow on movement, sometimes with movement there are strong paresthesias in the hand	V палец по ладонной поверхности. Иногда медиальный надмыщелок Fifth finger on the palm surface. Sometimes the medial epicondyle
Онемение и парестезии в кисти по ульнарной поверхности, мизинце, онемение и парестезии по внутренней поверхности предплечья. Боли в области плеча, надплечья Numbness and paresthesias in the hand on the ulnar surface, fifth finger, numbness and paresthesias on the inner surface of the forearm. Pain in the shoulder, upper arm	V палец по ладонной поверхности. Верхний край трапециевидной мышцы. Иногда медиальный надмыщелок Fifth finger on the palmar surface. Upper edge of the trapezius muscle. Sometimes the medial epicondyle
Боли в области плеча, плечевого сустава, в лопатке с небольшим ограничением движения в плечевом суставе (боль при подъеме руки выше горизонтального уровня, заведении за спину). Болезненность при пальпации плечевого сустава по задней поверхности Pain in the shoulder, shoulder joint, scapula with slight limitation of movement in the shoulder joint (pain when lifting the arm above the horizontal level, putting it behind the back). Pain on palpation of the shoulder joint on the posterior surface	Верхний край трапециевидной мышцы. Медиальный край лопатки Upper edge of the trapezius muscle. Medial edge of the scapula
Дорсопатия с цервико-брахиалгией (с болевым синдромом). Боль в шее, лопатке с иррадиацией в руку, больше в трицепс Dorsopathy with cervico-brachialgia. Pain in the neck, scapula with irradiation to the arm, more to the triceps	Верхний край трапециевидной мышцы Upper edge of the trapezius muscle

триггерной зоны при наличии туннельной нейропатии также обнаруживается кратковременная рефлекторная слабость мышц, топически характерная для РШЛС.

Это позволило сделать вывод о том, что СКТ и РШЛС имеют единый механизм возникновения. Кроме того, их также объединяет общий признак — исчезновение рефлекторной слабости мышц после кратковременного разминания трапециевидной мышцы независимо от стороны поражения.

У человека и других млекопитающих имеется защитный рефлекс отдергивания конечности при ее внезапном болевом (ноцицептивном) раздражении. При этом конечность «укорачивается», что позволяет избежать

дальнейшего повреждения. Максимальным проявлением данного рефлекса является защитный патологический рефлекс при поражении центральной нервной системы [15]. Было доказано, что выраженное электрическое болевое раздражение кожи вызывает рефлекс укорочения у здоровых испытуемых [16]. Оказалось, что латентность электромиографических ответов на раздражение совпадала с расслаблением мышц при исследовании «кожного периода молчания».

Защитный рефлекс на ноцицептивное раздражение, проявляющийся в виде «укорочения» конечности, требует хорошего реципрокного согласования сокращения и расслабления сгибателей и разгибателей,

которое обеспечивается сложными связями на уровне спинного мозга [17]. При «укорочении» руки среди основных мышц-сгибателей работают бицепс, сгибатель пальцев, мышцы, ротирующие плечо к туловищу. Мышцы-антагонисты расслабляются для обеспечения более быстрой реакции «укорочения» конечности. К разгибателям-антагонистам можно отнести разгибатель пальцев, трицепс. Для облегчения приведения конечности должны расслабиться мышцы, ротирующие плечо кнаружи. При СКТ и РШЛС мы наблюдаем возникновение слабости именно в определенных мышцах-разгибателях и наружных ротаторах. Поэтому можно рассматривать данную реакцию как подготовку к защитному рефлексу при наличии малоинтенсивного раздражителя.

Представим, что СКТ – ноцицептивный защитный рефлекс, который не реализован в двигательной реакции сгибателей. Постоянное раздражение нерва на уровне повреждения (компрессии) приводит к возникновению подпорогового ноцицептивного раздражения. Царапанье (чесание) кожи над местом повреждения вызывает кратковременное повышение ноцицептивного возбуждения, что приводит к реакции по подготовке защитного рефлекса в виде ослабления ротационных мышц плеча. Кроме этого, возникает слабость мышц-разгибателей: трицепса, разгибателей I и III пальцев.

Можно предположить, что на уровне спинного мозга еще до возникновения повреждения ноцицептивная система готовится к защите в виде рефлекторной реакции «укорочения», что согласуется с моделью прогностической функции ноцицептивной системы [18]. Таким образом, СКТ можно считать физиологическим (не патологическим) проявлением ноцицептивного рефлекса, который возникает при подпороговом раздражении.

При РШЛС, кроме клинически выявляемой слабости определенной группы мышц, отмечаются жалобы на боли в области руки, шеи, кисти, а также парестезии [9]. Следовательно, источник ноцицептивного раздражения уже включен и превышает порог раздражения. С учетом модели прогностической функции ноцицептивной системы можно предположить, что данное надпороговое раздражение приводит к подготовке защитного рефлекса, что проявляется ослаблением мышц-разгибателей. При этом тонус других мышц повышается, что приводит к усилению раздражения зоны повреждения. Это вызывает повышение раздражения и поддержание ноцицептивного рефлек-

са. Данный рефлекс можно рассматривать как патологический ноцицептивный.

В настоящее время однозначного источника возникновения РШЛС, независимо от жалоб пациента, установить не удалось, при том что можно определить зоны возбуждения для генерации СКТ.

Можно предположить, что данные зоны возбуждения, обнаруживаемые при СКТ, и являются источником возникновения патологического ноцицептивного рефлекса. Но природа их возникновения пока непонятна.

Общей для СКТ и проявлений РШЛС является реакция «подавления» рефлекса кратковременным разминанием трапециевидной мышцы, независимо от стороны поражения, или напряжением мышц предплечья на стороне поражения (крепкое рукопожатие). На основании этого можно считать, что проприоцептивное раздражение трапециевидной мышцы вызывает торможение ноцицептивных рефлексов: как физиологического (СКТ), так и патологического (РШЛС). Следовательно, можно предположить, что на уровне шейного отдела существует антиноцицептивная система, которая представлена проприоцептивной чувствительностью.

Исходя из этого, при РШЛС возможно выключение патологического ноцицептивного рефлекса за счет длительного проприоцептивного раздражения трапециевидной мышцы или мышц предплечья. Этот феномен можно использовать для лечения пациентов с РШЛС.

Выводы

1. СКТ возникает не только при неболеом воздействии над местом повреждения нерва, но в случае РШЛС его появление возможно при отсутствии повреждения нерва.
2. СКТ и РШЛС являются составляющими ноцицептивного рефлекса «укорочения» конечности.
3. Феномен СКТ можно считать физиологической реакцией, ассоциированной с местом повреждения.
4. РШЛС является патологическим ноцицептивным рефлексом, который поддерживается зоной повреждения. Природа возникновения данной зоны в настоящее время неизвестна.
5. Проприоцептивное воздействие на уровне шейного отдела вызывает торможение физиологического рефлекса (феномен подавления СКТ) и подавление патологического рефлекса (РШЛС), что можно использовать для лечения данного состояния.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheng C.J., Mackinnon-Patterson B., Beck J.L., Mackinnon S.E. Scratch-collapse test for evaluation of carpal and cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 2008;33(9):1518–24. DOI: 10.1016/j.jhssa.2008.05.022
- Gillenwater J., Cheng J., Mackinnon S.E. Evaluation of the scratch-collapse test in peroneal nerve compression. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(4):933–9. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f95c36
- Franco M.J., Phillips B.Z., Lalchandani G.R., Mackinnon S.E. Decompression of the superficial peroneal nerve: Clinical outcomes and anatomical study. *J Neurosurg* 2017;126(1):330–5. DOI: 10.3171/2016.1.JNS152454
- Schaap L., Jacobs M.L.Y.E., Scheltinga M.R.M., Roumen R.M.H. The scratch-collapse test in patients diagnosed with anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): A report of three cases. *Int J Surg Case Rep* 2023;105:108099. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108099
- Page P.S., Hanna A.S. Letter: Paraspinal scratch-collapse test for cervical radiculopathy. *Neurosurgery* 2022;90(6):e189. DOI: 10.1227/neu.0000000000001971
- Chim H. The scratch-collapse test for diagnosis and treatment of trigger sites for migraine surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2022;10(2):e4145. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004145
- Sollero C.E., Maranhão Filho P. Scratch-collapse test: A new clinical test for peripheral nerve compression. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(1):64. DOI: 10.1590/0004-282X20140184
- Čebrov U., Curtin C.M. The scratch-collapse test: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018;71(12):1693–703. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.09.003
- Николаев С.Г. Боль в руке и шее: новые клинические аспекты. Клиническая патофизиология 2023;29(1):78–83. Nikolaev S.G. Arm and neck pain: New clinical aspects. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology* 2023;29(1):78–83. (In Russ.).
- Sheen K., Chung J.M. Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993;610(1):62–8. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91217-g
- Uncini A., Kujirai T., Gluck B., Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *EEG Clin Neurophysiol* 1991;81(5):344–52. DOI: 10.1016/0168-5597(91)90023-q
- Logigian E.L., Plotkin G.M., Shefner J.M. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999;22(4):467–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199904)22:4<467::aid-mus7>3.0.co;2-y
- Leis A.A., Stokic D.S., Fuhr P. et al. Nociceptive fingertip stimulation inhibits synergistic motoneuron pools in the human upper limb. *Neurology* 2000;14;55(9):1305–9. DOI: 10.1212/wnl.55.9.1305
- Logigian E.L., Plotkin G.M., Shefner J.M. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999;22(4):467–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199904)22:4<467::aid-mus7>3.0.co;2-y
- Бехтерев В.М. Общие основы рефлексологии человека: Руководство к объективному изучению личности. Под ред. и со вступ. ст. А.В. Гервера. 4-е посмерт. изд. М., Л.: Государственное издательство, 1928. 544 с. Bekhterev V.M. General Fundamentals of Human Reflexology: A Guide to the Objective Study of Personality. Edited and with an introduction by A.V. Gerver. 4th posthumous edn. Moscow, Leningrad: Gosudarstvennoe izdatelstvo, 1928. 544 p. (In Russ.).
- Floeter M.K., Gerloff C., Kouri J., Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve* 1998;21(5):591–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199805)21:5<591::aid-mus5>3.0.co;2-3
- Eckert N.R., Poston B., Riley Z.A. Differential processing of nociceptive input within upper limb muscles. *PLoS One* 2018;13(4):e0196129. DOI: 10.1371/journal.pone.0196129
- Morrison I., Perini I., Dunham J. Facets and mechanisms of adaptive pain behavior: Predictive regulation and action. *Front Hum Neurosci* 2013;7:755. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00755

ORCID автора / ORCID of author

С.Г. Николаев / S.G. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1623>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом клиники «Практическая неврология» (протокол № 2 от 11 ноября 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethical committee of the Practical Neurology Clinic (protocol No. 2 of November 11, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-38-53>

Эффективность перемещения предмета в зависимости от его ориентации в пространстве: кинематический анализ моторного планирования и выполнения

А.О. Вязьмин¹, А.А. Рагимова^{1, 2}, Г.Л. Си¹, С. Бехера¹, О.И. Шевцов¹, М. Феурра¹¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;²ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80**Контакты:** Александр Олегович Вязьмин aovyzmin@hse.ru

Введение. Захват предметов рукой – одно из самых частых движений в повседневной жизни. Для его выполнения необходима подготовка, включающая когнитивные процессы выбора цели и моторного планирования.

Цель работы – исследовать влияние поворота объекта на моторное планирование с помощью эксперимента, в котором участники перемещали предметы простой геометрической формы, иногда требующие вращения под разными углами относительно вертикальной оси, а оценка движения проводилась с использованием системы кинематического анализа. Мы предположили, что время реакции и время движения будут больше для задач с вращением.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 16 испытуемых (11 женщин и 5 мужчин), их средний возраст – $23,375 \pm 2,277$ года. Участники выполняли задание по перемещению правой рукой 4 объектов простой геометрической формы на соответствующие платформы, при этом периодически объект поворачивался экспериментатором на 90, 180 или 270°. Система анализа отслеживала движение трекеров, расположенных на большом и указательном пальцах правой руки испытуемого, на запястье правой руки, а также на объекте и специальных очках испытуемого.

Результаты. Для оценки влияния изменения положения предмета относительно вертикальной оси на моторное планирование данные были сгруппированы по углу поворота. Использовался однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Результаты показали статистически значимые различия:

- полное время движения в зависимости от угла поворота: $F(3,45) = 5,014, p = 0,004$;
- время достижения цели захвата: $F(3,45) = 61,79, p = 0,001$;
- время движения объекта: $F(3,45) = 14,641, p = 0,001$;
- время достижения максимальной апертуры захвата: $F(3,45) = 8,559, p = 0,001$.

Выводы. В целом наши результаты подтверждают гипотезу о том, что факт поворота объекта во время движения влияет не только на время выполнения самого движения, но и на время планирования осуществляемого движения. Планирование и выполнение движения с объектом, повернутым на 180°, оказались проще и быстрее, чем с поворотом на 90 и 270°. Тестирование позволяет выделить этапы планирования и подготовки движения при выполнении самого движения. Использование подобного подхода у пациентов с поражениями центральной нервной системы помогает в оценке и мониторинге состояния моторной функции, что важно для контроля процесса восстановления.

Ключевые слова: моторное планирование, захват кистью, кинематический анализ

Для цитирования: Вязьмин А.О., Рагимова А.А., Си Г.Л. и др. Эффективность перемещения предмета в зависимости от его ориентации в пространстве: кинематический анализ моторного планирования и выполнения. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):38–53.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-38-53>

Effectiveness of an object moving depending on its orientation in the environment: a kinematic analysis of motor planning and execution

A.O. Vyazmin¹, A.A. Ragimova^{1, 2}, G.L. Si¹, S. Behera¹, O.I. Shevtsov¹, M. Feurra¹

¹Centre for Cognition and Decision Making, Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University "Higher School of Economics"; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;

²Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Aleksandr Olegovich Vyazmin aovyazmin@hse.ru

Background. Grasping objects with the hand is one of the most common movements in everyday life. It requires training involving the cognitive processes of goal selection and motor planning.

Aim. To investigate the effect of object rotation on motor planning using an experiment where participants moved abstract objects that sometimes required rotation, and movement was assessed using a kinematic analysis system. We hypothesized that reaction times and movements would be longer for tasks with rotation.

Materials and methods. Sixteen subjects participated in the study (11 females and 5 males), mean age – 23.375 ± 2.277 years. Participants were required to perform a task of moving 4 abstract objects onto corresponding platforms with their right hand, while periodically rotating the object by 90°, 180°, or 270°. The motion tracking system monitored the movement of trackers located on the subject's right thumb and index finger, on the subject's right wrist, and on the object and the subject's special glasses.

Results. To assess the effect of object rotation on motor planning, the data were grouped according to the angle of rotation. A one-factor analysis of variance with repeated measures was used. The results showed statistically significant differences:

- total movement time as a function of turning angle: $F(3.45) = 5.014, p = 0.004$;
- time to reach the grasping target: $F(3.45) = 61.79, p = 0.001$;
- object motion time: $F(3.45) = 14.641, p = 0.001$;
- time to reach maximum capture aperture: $F(3.45) = 8.559, p = 0.001$.

Conclusion. Overall, our results support the hypothesis that object rotation during movement affects both the preparation and execution of the movement itself. The planning and executing the movement with the object rotated 180° was easier and faster than with 90° and 270° rotations. The testing allows distinguishing the stages of planning and preparation of the movement from the execution of the movement itself. Using this approach in patients with central nervous system lesions helps to assess and monitor the state of motor function, which is important for monitoring the recovery process.

Keywords: motor planning, hand grasping, kinematic analysis

For citation: Vyazmin A.O., Ragimova A.A., Si G.L. et al. Effectiveness of an object moving depending on its orientation in the environment: a kinematic analysis of motor planning and execution. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):38–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-38-53>

Введение

Одним из ключевых движений в повседневной жизни человека является захват предметов рукой. Это движение важно для взаимодействия с окружающим миром, общения и выполнения жизненно важных функций, включая питание [1]. Нарушения хватательных движений при патологии нервной системы значительно снижают способность выполнять повседневные задачи и ухудшают качество жизни. У пациентов с болезнью Паркинсона наблюдается дефицит интенсивности и координации движений, что затрудняет выполнение таких действий, как прием пищи, одевание и использование инструментов [2]. После перенесенного инсульта часто ухудшаются хватательная способность руки, замедляются движения рук и изменяется апертура захвата [3]. Потеря сенсорной и/или двигательной функции руки затрагивает до 60 % людей, перенесших инсульт, что представляет серьезную повседневную проблему [4–6]. Поражение периферических

нервов также нарушает хватательные движения, ограничивая способность к мелкой моторике. Нарушения координации досягаемости и хватания при разных неврологических состояниях указывают на нарушение нейронных механизмов, интегрирующих зрительную, тактильную и двигательную информацию [7]. Реабилитация данных дефицитов важна для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов [8, 9].

Необходимой составляющей любого движения является его подготовка, или инициация. Согласно концепции A.L. Wong и соавт. [10], инициация движения включает когнитивные процессы выбора двигательной цели и моторного планирования, которое делится на фазу абстрактной кинематики, фазу выбора траектории движения эффектора и фазу спецификации движения целиком, включая формирование набора моторных команд для постуральных корректировок. Важным аспектом моторного планирования является фаза абстрактной кинематики, которая возникает,

когда существует несколько путей достижения цели движения. A.L. Wong и соавт. отделяют фазы выбора траектории эффектора от планирования движения целиком [10]. Для понимания нейрональных основ моторного планирования важно знать зоны и сети головного мозга, участвующие в этом процессе.

Моторное планирование и подготовка к движению исследуются в системной нейробиологии в 3 аспектах: как неотъемлемая часть двигательного контроля, как связующее звено между принятием решений и их выполнением и как форма кратковременной памяти, связывающая прошлые события и будущие движения [11]. Большая часть коры головного мозга активно участвует в подготовке и выполнении произвольных движений. Сенсорные сигналы обрабатываются в задней теменной доле и передаются в премоторные области и префронтальную кору, которые играют ключевую роль в планировании и координации движений [12–14]. Премоторная кора активна на этапе подготовки движения, в то время как первичная моторная кора отвечает за его выполнение [15].

Одним из способов изучения моторного планирования являются эксперименты с мысленным вращением, задействующие схожие нейрональные механизмы. Мысленное вращение — это процесс вращения в уме представлений трехмерной фигуры [16]. Предполагается, что мысленное вращение активирует моторное планирование, даже когда движение не требуется [17, 18]. Кроме того, в исследованиях моторного планирования также используют физическое вращение предмета, требующее разных траекторий в зависимости от способа удержания предмета [19, 20].

Мы предполагаем, что перемещение предмета, требующее поворота, задействует моторное планирование в большей степени по сравнению с движением без поворота из-за повышенной сложности и требований к точности вращательных движений [21, 22]. Для подтверждения гипотезы проведен эксперимент с переносом предмета простой геометрической формы, требующего иногда вращения под разными углами относительно вертикальной оси. Для оценки движения использовалась система захвата движения с кинематическим анализом, широко применяемая для точной записи многомерных данных сложных двигательных схем [23, 24]. Мы предположили, что время реакции и время движения для задач, требующих вращения, будут больше по сравнению с движениями без вращения.

Цель исследования — изучить влияние поворота объекта на моторное планирование движения захвата кистью. Для этого необходимо было решить следующие задачи: 1) разделить движение захвата кистью на несколько компонентов движения, такие как подготовка движения, движение достижения цели захвата, непо-

средственно перенос объекта с поворотом; 2) разделить экспериментальные задания на 4 группы в зависимости от угла поворота объекта; 3) сравнить между собой временные характеристики 4 групп экспериментального задания в каждом из компонентов.

Материалы и методы

Испытуемые. В исследовании приняли участие 16 испытуемых (11 женщин и 5 мужчин), средний возраст которых составил $23,375 \pm 2,277$ года. Все участники, за исключением одного, были правшами, не имели анамнеза неврологических, психических или других хронических болезней, а также травм правой руки, не принимали препараты в связи с хроническими состояниями. Все участники не имели заболеваний глаз или обладали скорректированным зрением. Испытуемые были проинформированы о необходимости не употреблять алкоголь за сутки до эксперимента.

Задание. Испытуемые сидели за экспериментальным столом ($98 \times 60,5$ см). Правой рукой они удерживали металлический цилиндр (высота 2 см, диаметр 1 см) на правой стороне стола (рис. 1). Инструкция по выполнению задания предоставлялась как в письменном виде, так и устно. Задача заключалась в захвате деревянного объекта простой геометрической формы (рис. 2) и его последующем размещении на соответствующей платформе. Использовались 4 объекта разной формы одинакового объема, каждый из которых мог быть повернут на 90 , 180 или 270° вдоль своей оси (рис. 3). Для каждой попытки также использовались 4 платформы (15×15 см) с изображением объекта, которые могли быть повернуты аналогично (рис. 4). Испытуемые выполняли 64 попытки, порядок которых был рандомизирован и сохранен в виде карты попыток.

Специальные очки с поднимающимися стеклами контролировали момент начала попытки. Во время подготовительной фазы экспериментатор раскладывал объект и платформу согласно карте попыток, затем поднимал переднюю часть очков, сигнализируя о начале фазы задания. Испытуемый захватывал объект и помещал его на платформу в соответствии с изображением, после чего возвращался в исходную позицию. Затем экспериментатор готовил следующую попытку. Среднее время 1 попытки составляло 10 с, а 1 сессии — около 30 мин, в зависимости от испытуемого. По окончании задания испытуемый должен вернуться на исходную позицию, т.е. удерживать большим и указательным пальцами металлический цилиндр, расположенный на столе по правую руку от испытуемого. После этого экспериментатор закрывал очки испытуемого, убирал со стола объект и платформу и переходил к подготовке следующей попытки (рис. 5).

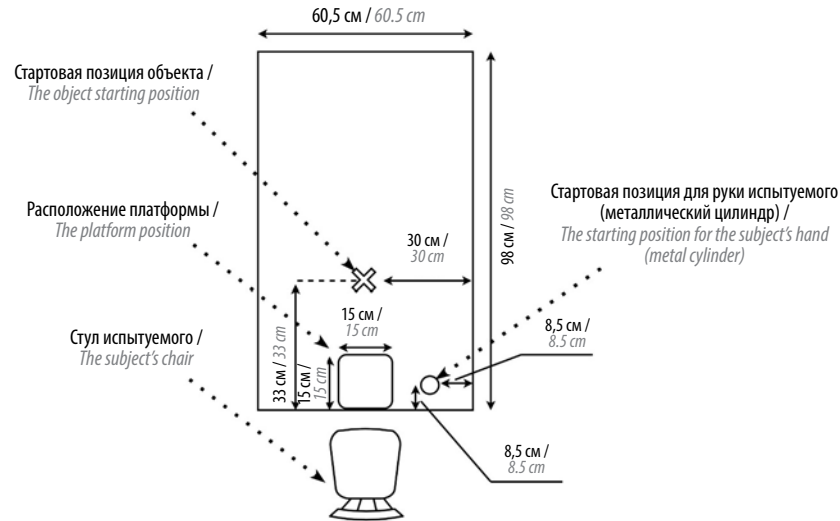


Рис. 1. Схема экспериментального стола. Размеры стола составляли 90 × 60,5 см. Стартовая позиция для руки испытуемого находилась в 5,5 см от короткого края стола и 8,5 см от длинного края стола. Платформа располагалась посередине короткого края стола таким образом, что край платформы совпадал с коротким краем стола. Размер платформы составлял 15 × 15 см. Стартовая позиция для объекта располагалась на расстоянии 33 см от короткого края стола и 30 см от длинного края стола

Fig. 1. Schematic diagram of the experimental table. The dimensions of the table were 90 × 60.5 cm. The starting position for the subject's hand was 5.5 cm from the short edge of the table and 8.5 cm from the long edge of the table. The platform was positioned in the middle of the short edge of the table, so that the edge of the platform coincided with the short edge of the table. The size of the platform was 15 × 15 cm. The starting position for the subject was 33 cm from the short edge of the table and 30 cm from the long edge of the table



Рис. 2. Объекты. 4 объекта простой геометрической формы с одинаковой площадью поверхности и одинаковым объемом

Fig. 2. Objects. 4 objects of simple geometric shape with the same surface area and the same volume

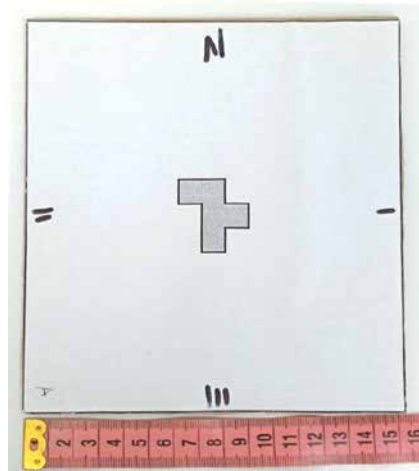


Рис. 4. Платформа. Изображение объекта размещено в центре картонной платформы. Цифры по краям платформы предназначены для указания сторон при повороте. Экспериментатор должен был повернуть платформу в соответствии с требованиями задания

Fig. 4. Platform. The image of the object is placed in the center of the cardboard platform. The numbers on the edges of the platform are intended to indicate the sides when rotating. The experimenter had to rotate the platform according to the requirements of the task

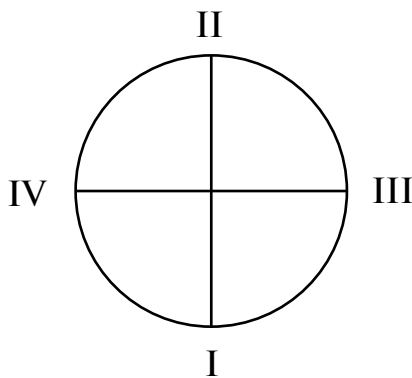


Рис. 3. Стартовая позиция для объекта. Экспериментатор должен был размещать объект в центре круга, числа предназначены для поворота объекта в соответствии с требованиями задания

Fig. 3. Starting position for the object. The experimenter had to place the object in the centre of the circle, the numbers are designed to rotate the object according to the requirements of the task

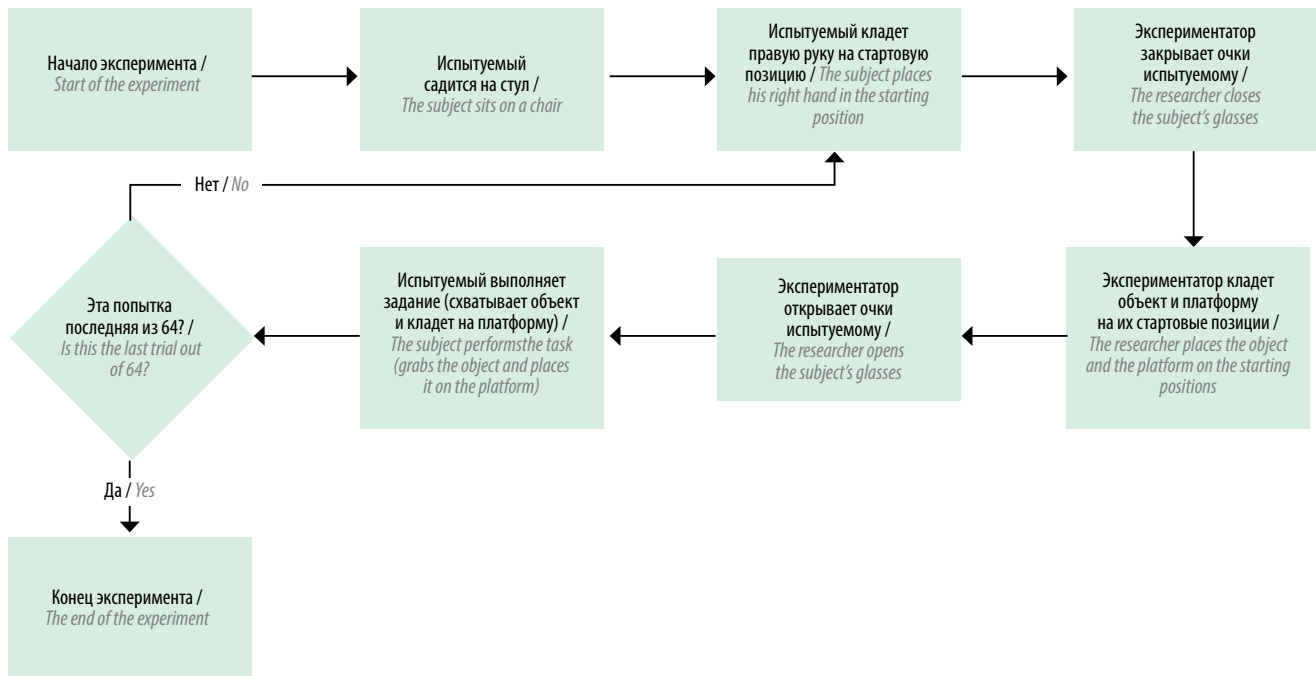


Рис. 5. Схема проведения эксперимента

Fig. 5. Schematic of the experiment

Кинематические данные. Для регистрации кинематических данных движения руки испытуемого использовали систему отслеживания движения Smart-DX (BTS Bioengineering, Италия) с 8 инфракрасными камерами с интегрированными источниками инфракрасного освещения. Камеры были размещены так, чтобы обеспечить прямую видимость трекеров, монтируемых на руке испытуемого (рис. 6). Частота записи данных составляла 250 Гц, а каждый трекер регистрировал 3D-координаты маленьких светоотражающих сфер. Для минимизации перекрытий между трекерами и рукой испытуемого камеры № 7 и 8 были размещены ближе к испытуемому.

Для записи биомеханических и поведенческих данных использовали 10 трекеров, установленных на следующих точках:

- центр ногтевой пластины большого пальца правой руки (трекер 1);
- центр ногтевой пластины указательного пальца правой руки (трекер 2);
- шиловидный отросток лучевой кости правой руки (трекер 3);
- шиловидный отросток локтевой кости правой руки (трекер 4);
- вершина специального выступа на каждом из 4 объектов (трекеры 5, 8–10; для анализа эти трекеры считывались как один, а именно трекер 5).

Трекеры на очках (трекеры 6 и 7) использовались для определения момента открытия очков, сигнализирующего начало триала. Расстояние между этими трекерами изменялось только в процессе открытия и закрытия очков, что позволяло отслеживать их состояние в реальном времени.

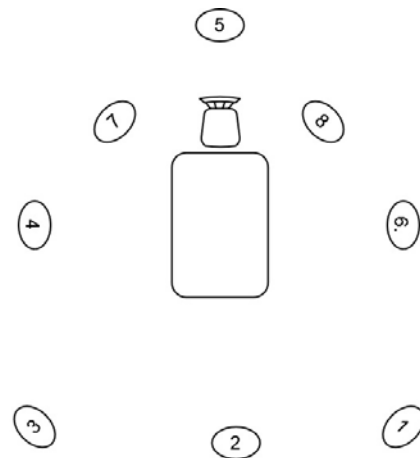


Рис. 6. Расположение камер. Камеры № 1–6 были расположены в 1 м от края стола, камеры № 7 и 8 – на расстоянии 0,5 м от края стола, камеры № 2, 4–6 – на высоте 2,25 м от пола, камеры № 1, 3, 7, 8 – на высоте 1,5 м от пола

Fig. 6. Location of the cameras. Cameras No. 1–6 were located 1 meter from the edge of the table. Cameras No. 7 and 8 were located 0.5 meters from the edge of the table. Cameras No. 2, 4–6 were located 2.25 meters from the floor. Cameras No. 1, 3, 7, 8 were located 1.5 meters from the floor

Анализ данных. Одна сессия для каждого участника состояла из 64 попыток, как было сказано ранее. Для того чтобы разделить 1 сессию на 64 отдельных измерения, мы разработали собственный скрипт в программном обеспечении Matlab (The Mathworks, США). Данные для обработки представляли собой трехмерные координаты каждого трекера. Перед началом анализа мы применили фильтр Гаусса ко всем данным для их

сглаживания. На I этапе мы рассчитали и построили следующие графики (рис. 7) по данным трекеров:

- график открывания—закрывания очков. Рассчитывается как расстояние между трекерами 7 и 6 во времени, в настоящем исследовании использован для определения начала каждой попытки;
- график апертуры захвата — график размыкания и смыкания большого и указательного пальцев правой руки участника, рассчитывается как расстояние между трекерами 1 и 2 во времени;
- график подъема запястья — график движения запястья правой руки участника по вертикальной оси, позволяет рассчитать трехмерные координаты виртуальной точки между трекерами 3 и 4 как среднее движения обоих трекеров. Для построения графика мы использовали только вертикальную составляющую этой виртуальной точки;
- график подъема объекта — график вертикального движения объекта, в данном случае вертикальной составляющей трехмерных координат трекера 5 во времени.

На II этапе вычислялись следующие временные моменты (рис. 8), используемые для дальнейшего анализа данных:

- время открывания очков (t_1) — момент, когда испытуемый начинает воспринимать задачу; время определяется как момент после максимального экстремума графика открытия очков, когда скорость его изменения становится положительной;
- время подъема запястья (t_2) — момент, когда испытуемый начинает выполнять задание, т.е. когда вертикальная скорость движения запястья становится положительной, а средняя вертикальная скорость за следующие 20 кадров становится больше 0,05 см/с;
- время подъема объекта (t_4) — момент, когда испытуемый начинает двигать схваченный объект, а именно как первый момент после открытия очков, когда вертикальная скорость объекта становится положительной, а средняя вертикальная скорость за следующие 20 кадров превышает 0,01 см/с;
- время максимальной апертуры захвата (t_3) — момент, когда испытуемый максимально раздвигает большой и указательный пальцы для захвата объекта. Для определения этого времени используется экстремум графика апертуры захвата после момента открытия очков;
- время размещения объекта на платформе (t_5): момент, когда испытуемый помещает объект на платформу. Это время определяется как первый момент после подъема объекта, когда абсолютная вертикальная скорость его движения становится меньше 0,01 см/с и средняя вертикальная скорость за следующие 75 кадров становится меньше 0,05 см/с.

Используя эти данные, нам удалось не только из-
учить общее время движения испытуемого, но и раз-

бить это движение на несколько компонентов, для того чтобы определить, на какой компонент движения больше всего оказывает влияние поворот объекта:

- время инициации движения. Это время между моментами времени t_2 и t_1 . Это период от момента, когда испытуемый увидел задание, до момента, когда он приступил к его выполнению. Время инициации движения включает этапы принятия решения и подготовки к выполнению движения, исключая двигательную активность;
- время достижения цели хватания. Это время между моментами времени t_4 и t_2 . Это период от момента начала движения до момента захвата объекта 2 пальцами правой руки. Это время характеризует как транспортный компонент движения захвата рукой, так и хватательный компонент, т.е. смыкание пальцев вокруг объекта;
- время достижения максимальной апертуры захвата. Это время между моментами времени t_3 и t_2 . Это период от момента начала выполнения движения до момента максимального раскрытия пальцев для захвата объекта [25]. Оно характеризует хватательный компонент движения. Считается, что чем сложнее предстоящее хватательное движение, тем больше будет время достижения максимальной апертуры захвата [26, 27]. Данный параметр отражает сложность захвата объекта. При более сложном хватательном движении момент максимальной апертуры захвата должен происходить позже;
- время движения объекта. Это время между моментами времени t_5 и t_4 . Это период от момента захвата объекта до момента его установки на соответствующую платформу. Это время отражает перенос объекта испытуемым, а также корректировку движения для точного размещения объекта на платформе;
- полное время движения. Это время между моментами времени t_5 и t_1 . Полное время движения включает период от момента, когда испытуемый увидел задание, до момента его завершения. Оно охватывает этапы принятия решений, подготовки и планирования движения, а также выполнения самого движения. Оно включает как этапы принятия решений, моторного планирования, так и непосредственно двигательные функции.

Результаты

Для оценки влияния вращения предмета под разными углами относительно вертикальной оси на движение и моторное планирование этого движения мы сгруппировали данные в соответствии с углом, на который требовалось повернуть объект для размещения его на платформе (рис. 9, табл. 1).

Для анализа различных аспектов движения мы применили однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

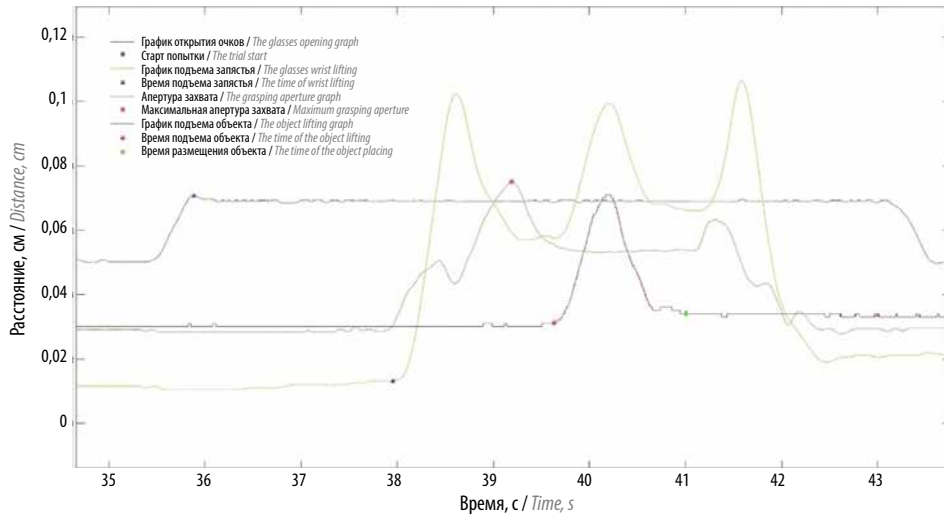


Рис. 7. Графики движения трекеров в течение одной попытки. На рисунке отображены графики движений в течение одной попытки эксперимента. График открытия очков служит для определения момента начала эксперимента. График подъема запястья служит для определения момента начала выполнения движения испытуемым. График апертуры захвата служит для определения момента максимальной апертуры захвата. И график движения объекта служит для определения моментов подъема объекта и момента размещения объекта на платформе

Fig. 7. Graphs of tracker movements during one trial. The figure shows the graphs of movements during one trial of the experiment. The graph of glasses opening is used to determine the moment when the experiment starts. The graph of wrist lifting is used to determine when the subject starts performing the movement. The grasping aperture graph is used to determine the moment of maximum grip aperture. And the graph of the object's movement is used to determine the moments of lifting the subject and the moment of placing the object on the platform

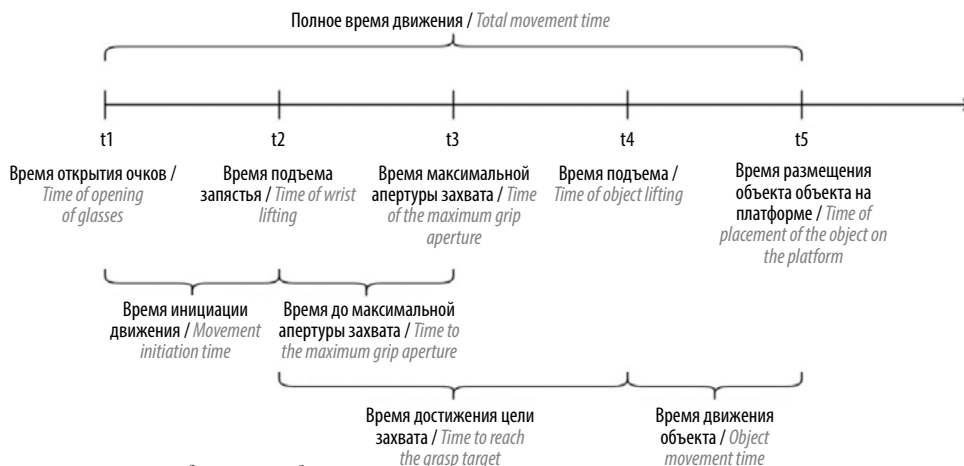


Рис. 8. Распределение полного времени движения объекта

Fig. 8. Distribution of total object movement time

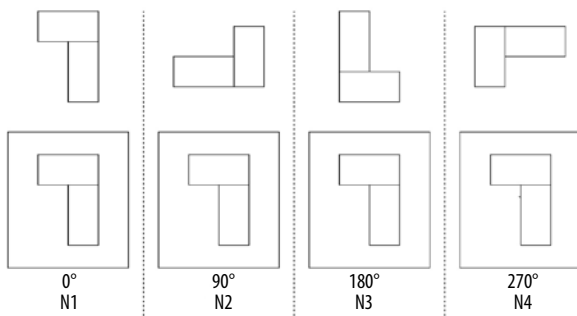


Рис. 9. Углы поворота объекта относительно платформы и соответствующие им названия групп данных

Fig. 9. Angles of object rotation relative to the platform and corresponding names of data groups

с повторными измерениями для следующих данных: полное время движения (N1–4), время инициации движения (N1–4), время достижения цели захвата (N1–4), время движения объекта (N1–4) и время достижения максимальной апертуры захвата (N1–4).

Поправка Гринхауса–Гейссера использовалась в тех случаях, когда необходимо было учесть отклонения от предположения о сферичности. Учитывая наличие значительных взаимодействий и исследовательский характер работы, для скорректированных парных сравнений применялся тест Бонферрони. Это позволяло контролировать уровень ошибок первого рода (α) и повышать эффективность теста для выявления парных различий.

Уровень значимости $p = 0,05$.

Таблица 1. Группы данных в зависимости от угла, на который необходимо было повернуть объект для размещения на платформе
Table 1. Data groups depending on the angle by which the object had to be rotated to be placed on the platform

Угол поворота объекта Object rotation angle	0°	90°	180°	270°
Группа данных Data groups	N1	N2	N3	N4

Полное время движения. Мы выявили статистически значимую разницу в полном времени движения в зависимости от угла поворота: $F(3,45) = 27,548$, среднеквадратическое отклонение (СКО) = 6,232, $p = 0,00$, частичная $\eta^2 = 0,647$ (рис. 10). Апостериорные сравнения показали, что полное время движения в группе N1 было меньше, чем движение в остальных группах – N2 ($p = 0,000$), N3 ($p = 0,000$), N4 ($p = 0,000$), что подчеркивает то, что совпадение угла объекта и платформы логично увеличивает скорость выполнения данного движения (табл. 2). Кроме того, ANOVA-анализ показал, что полное время движения в группе N3 (180°) было меньше, чем в группе N3 ($p = 0,004$) и N4 ($p = 0,021$). Это подчеркивает, что симметричное вращение повышает скорость движения по сравнению с несимметричным.

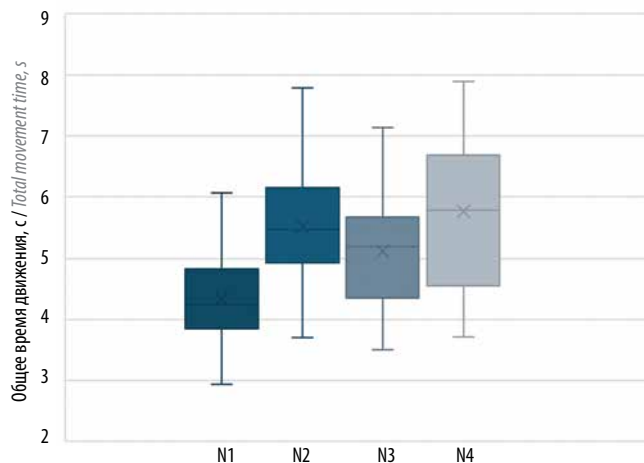


Рис. 10. Распределение полного времени движения по группам в зависимости от угла вращения объекта

Fig. 10. Distribution of total movement time by groups depending on the object rotation angle

Таблица 2. Результаты межгруппового дисперсионного анализа полного времени движения (парные сравнения)

Table 2. Results of intergroup analysis of variance for total movement time (paired comparisons)

Группа Group	Группа сравнения Comparison group	Разность средних Mean difference	Стандартная ошибка Standard error	p	95 % доверительный интервал для разности 95 % confidence interval for the variance	
					нижняя граница lower bound	верхняя граница higher bound
N1	N2	-1,187	0,125	0,000	-1,566	-0,807
	N3	-0,779	0,132	0,000	-1,181	-0,377
	N4	-1,422	0,231	0,000	-2,124	-0,721
N2	N1	1,187	0,125	0,000	0,807	1,566
	N3	0,408	0,096	0,004	0,116	0,699
	N4	-0,236	0,198	1,000	-0,837	0,365
N3	N1	0,779	0,132	0,000	0,377	1,181
	N2	-0,408	0,096	0,004	-0,699	-0,116
	N4	-0,644	0,187	0,021	-1,210	-0,077
N4	N1	1,422	0,231	0,000	0,721	2,124
	N2	0,236	0,198	1,000	-0,365	0,837
	N3	0,644	0,187	0,021	0,077	1,210

Время инициации движения. Мы выявили статистически значимую разницу во времени инициации движения в зависимости от угла поворота: $F(3,45) = 5,014$, $СКО = 0,629$, $p = 0,004$, частичная $\eta^2 = 0,251$ (рис. 11). Апостериорные сравнения показали, что время инициации движения в группе данных N1 было статистически значимо меньше, чем в группе N2 ($p = 0,037$) (табл. 3). Различия между остальными группами были статистически недостоверными.

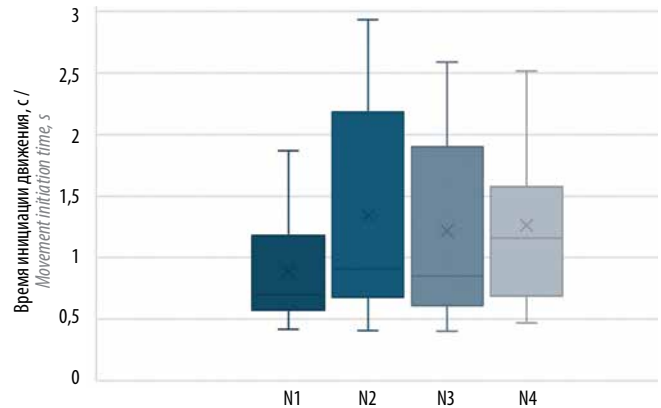


Рис. 11. Распределение времени инициации движения по группам в зависимости от угла вращения объекта

Fig. 11. Distribution of movement initiation time by groups depending on the object rotation angle

Таблица 3. Результаты межгруппового дисперсионного анализа времени инициации движения

Table 3. Results of intergroup analysis of variance for movement initiation time

Группа Group	Группа сравнения Comparison group	Разность средних Mean difference	Стандартная ошибка Standard error	p	95 % доверительный интервал для разности 95 % confidence interval for the variance	
					нижняя граница lower bound	верхняя граница higher bound
N1	N2	-0,451	0,142	0,037	-0,881	-0,021
	N3	-0,325	0,121	0,101	-0,692	0,042
	N4	-0,372	0,161	0,212	-0,860	0,116
N2	N1	0,451	0,142	0,037	0,021	0,881
	N3	0,127	0,062	0,366	-0,063	0,316
	N4	0,080	0,133	1,000	-0,326	0,485
N3	N1	0,325	0,121	0,101	-0,042	0,692
	N2	-0,127	0,062	0,366	-0,316	0,063
	N4	-0,047	0,109	1,000	-0,379	0,285
N4	N1	0,372	0,161	0,212	-0,116	0,860
	N2	-0,080	0,133	1,000	-0,485	0,326
	N3	0,047	0,109	1,000	-0,285	0,379

Время достижения цели захвата. По результатам ANOVA-анализа была выявлена статистически значимая разница во времени достижения цели захвата в зависимости от угла поворота объекта: $F(3,45) = 61,79$, $СКО = 0,883$, $p = 0,001$, частичная $\eta^2 = 0,805$ (рис. 12). Апостериорные сравнения показали, что время достижения цели захвата в группе N1 было меньше, чем в остальных группах N2 ($p = 0,000$), N3 ($p = 0,000$), N4 ($p = 0,000$) (табл. 4). Кроме того, апостериорный анализ показал меньшее время достижения цели захвата в группе N3 (180°) по сравнению с группой N4 ($p = 0,000$).

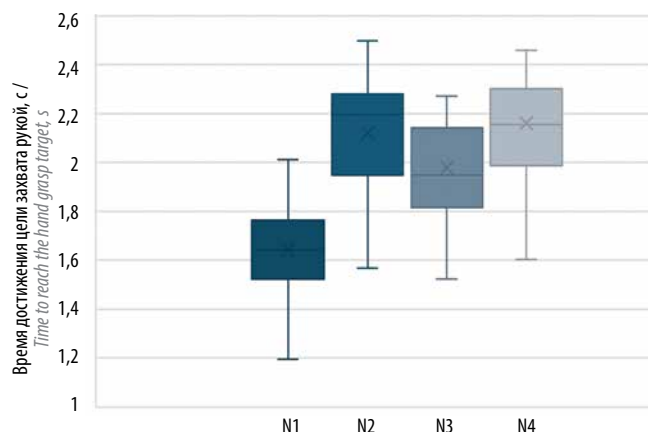


Рис. 12. Распределение времени достижения цели захвата рукой по группам в зависимости от угла вращения объекта

Fig. 12. Distribution of time to reach the hand grasping goal by groups depending on the object rotation angle

Таблица 4. Результаты межгруппового дисперсионного анализа времени достижения цели захвата рукой
Table 4. Results of intergroup analysis of variance for time to reach the hand grasping goal

Группа Group	Группа сравнения Comparison group	Разность средних Mean difference	Стандартная ошибка Standard error	p	95 % доверительный интервал для разности 95 % confidence interval for the variance	
					нижняя граница lower bound	верхняя граница higher bound
N1	N2	-0,476	0,039	0,000	-0,595	-0,356
	N3	-0,336	0,038	0,000	-0,450	-0,221
	N4	-0,518	0,041	0,000	-0,642	-0,394
N2	N1	0,476	0,039	0,000	0,356	0,595
	N3	0,140	0,051	0,095	-0,016	0,296
	N4	-0,043	0,050	1,000	-0,195	0,110
N3	N1	0,336	0,038	0,000	0,221	0,450
	N2	-0,140	0,051	0,095	-0,296	0,016
	N4	-0,183	0,030	0,000	-0,275	-0,091
N4	N1	0,518	0,041	0,000	0,394	0,642
	N2	0,043	0,050	1,000	-0,110	0,195
	N3	0,183	0,030	0,000	0,091	0,275

Время движения объекта. По результатам ANOVA-анализа была выявлена статистически значимая разница во времени движения объекта в зависимости от угла поворота объекта: $F(3,45) = 14,641$, СКО = 0,278, $p = 0,001$, частичная $\eta^2 = 0,494$ (рис. 13). Апостериорный анализ статистически достоверно показал более короткое время движения объекта в группе N1 по сравнению с остальными группами N2 ($p = 0,004$), N3 ($p = 0,048$), N4 ($p = 0,001$) (табл. 5). Кроме того, время движения объекта в группе N3 (180°) было статистически достоверно меньше по сравнению с группой N4 ($p = 0,032$).

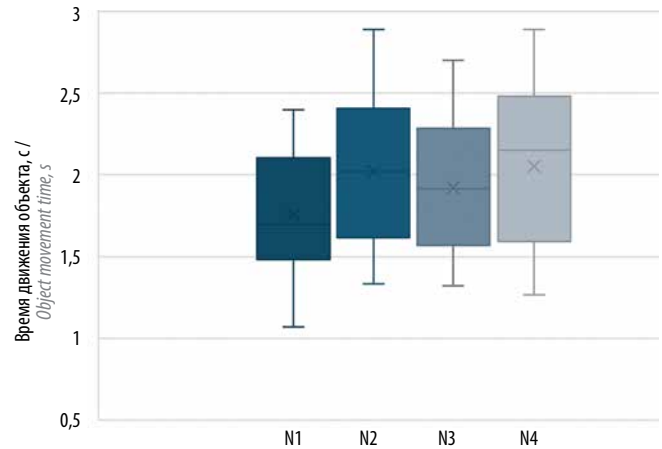


Рис. 13. Распределение времени движения объекта по группам в зависимости от угла вращения объекта

Fig. 13. Distribution of object movement time by groups depending on the object rotation angle

Таблица 5. Результаты межгруппового дисперсионного анализа времени движения объекта

Table 5. Results of intergroup analysis of variance for object movement time

Группа Group	Группа сравнения Comparison group	Разность средних Mean difference	Стандартная ошибка Standard error	p	95 % доверительный интервал для разности 95 % confidence interval for the variance	
					нижняя граница lower bound	верхняя граница higher bound
N1	N2	-0,262	0,061	0,004	-0,447	-0,076
	N3	-0,163	0,053	0,048	-0,324	-0,001
	N4	-0,293	0,058	0,001	-0,470	-0,116
N2	N1	0,262	0,061	0,004	0,076	0,447
	N3	0,099	0,037	0,104	-0,013	0,211
	N4	-0,031	0,036	1,000	-0,141	0,079
N3	N1	0,163	0,053	0,048	0,001	0,324
	N2	-0,099	0,037	0,104	-0,211	0,013
	N4	-0,130	0,040	0,032	-0,252	-0,009
N4	N1	0,293	0,058	0,001	0,116	0,470
	N2	0,031	0,036	1,000	-0,079	0,141
	N3	0,130	0,040	0,032	0,009	0,252

Время достижения максимальной апертуры захвата.

По результатам ANOVA-анализа была выявлена статистически значимая разница во времени достижения максимальной апертуры захвата объекта в зависимости от угла поворота объекта: $F(3,45) = 8,559$, $СКО = 0,446$, $p = 0,001$, частичная $\eta^2 = 0,363$ (рис. 14). Апостериорный анализ статистически достоверно показал более краткое время достижения максимальной апертуры захвата в группе N1 по сравнению с остальными группами N2 ($p = 0,025$), N3 ($p = 0,000$), N4 ($p = 0,000$) (табл. 6).

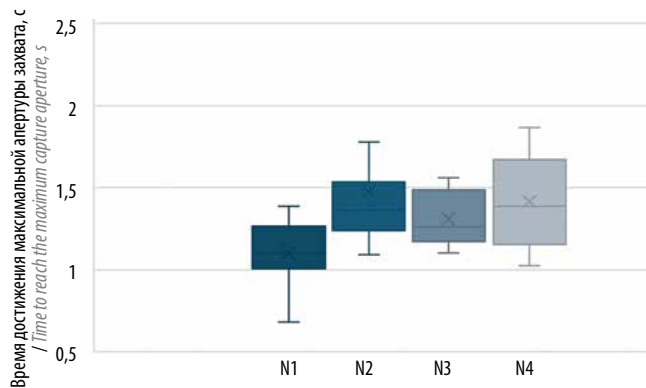


Рис. 14. Распределение времени достижения максимальной апертуры захвата по группам в зависимости от угла вращения объекта

Fig. 14. Distribution of time to reach the maximum capture aperture by groups depending on the object rotation angle

Таблица 6. Результаты межгруппового дисперсионного анализа времени достижения максимальной апертуры захвата

Table 6. Results of intergroup analysis of variance for time to reach the maximum grasping aperture

Группа Group	Группа сравнения Comparison group	Разность средних Mean difference	Стандартная ошибка Standard error	p	95 % доверительный интервал для разности 95 % confidence interval for the variance	
					нижняя граница lower bound	верхняя граница higher bound
N1	N2	-0,381	0,113	0,025	-0,724	-0,039
	N3	-0,213	0,040	0,000	-0,333	-0,092
	N4	-0,316	0,042	0,000	-0,443	-0,189
N2	N1	0,381	0,113	0,025	0,039	0,724
	N3	0,169	0,112	0,911	-0,171	0,509
	N4	0,065	0,089	1,000	-0,204	0,334
N3	N1	0,213	0,040	0,000	0,092	0,333
	N2	-0,169	0,112	0,911	-0,509	0,171
	N4	-0,104	0,051	0,364	-0,259	0,051
N4	N1	0,316	0,042	0,000	0,189	0,443
	N2	-0,065	0,089	1,000	-0,334	0,204
	N3	0,104	0,051	0,364	-0,051	0,259

Обсуждение

Настоящее исследование было посвящено вопросу, как вращение перемещаемого предмета влияет на моторное планирование. Для ответа на этот вопрос полное время движения разделили на 4 этапа с помощью системы отслеживания движения: время инициации движения, время до максимальной апертуры захвата, время достижения цели захвата и время движения объекта (см. рис. 8). Отделение начала движения от подготовки к нему является устоявшейся практикой в научных исследованиях. Согласно данным А.М. Naith и соавт., возможность начала движения проявляется на 80 мс раньше, чем это можно было предсказать по времени реакции [28]. Таким образом, время реакции включает задержку, которая составляет примерно 1/3 его общей продолжительности. Время задержки начала движения по сравнению с подготовкой снижает риск начала движения до его полной готовности и отображает этап выбора последующего действия [28–30].

Каждый из данных этапов, как и полное время движения, мы сгруппировали в зависимости от угла, на который требовалось повернуть объект во время движения. Рассмотрим каждый этап подробно.

Полное время движения. Наши результаты показали достоверное различие между полным временем движения без поворота объекта и полным временем движения с поворотом объекта на 90, 180 и 270° ($p = 0,00$). Движение без поворота объекта оказалось быстрее остальных. Вероятно, это связано с тем, что поворот объекта требует решения дополнительных двигательных и когнитивных задач [31–33].

Кроме того, выявлено статистически значимое различие между движением с поворотом объекта на 180° и движениями с поворотом на 90 и 270°: полное время движения с поворотом на 180° было меньше остальных. Хотя поворот объекта на 90° требует более короткой траектории движения по сравнению с поворотом на 180° и, соответственно, предполагает меньшее зна-

чение времени движения, мы наблюдали обратное. Более того, не обнаружено статистически значимой разницы между движениями с поворотом на 90 и 270°. Констатация данного факта обращает на себя внимание и требует дальнейших исследований с увеличением числа испытуемых.

Время инициации движения. Обнаружено статистически значимое различие между временем инициации движения без поворота объекта и временем инициации движения с поворотом объекта на 90°. Достоверных различий во времени инициации движения с другими углами поворота объекта не было выявлено, что может быть связано с недостаточным числом включенных в исследование испытуемых. Если сравнивать средние значения разных групп без учета стандартных отклонений, то во всех этапах анализа виден один и тот же паттерн (табл. 7). Для более точного изучения этой части инициации движения необходимо набрать большую группу испытуемых.

Время достижения цели хватания. По результатам однофакторного сравнения ANOVA была отмечена разница во времени между заданиями без поворота и с поворотом объекта на 90, 180 и 270°. Оказалось, что время движения в группе с поворотом объекта на 180° было меньше времени движения в группе с поворотом на 270°. При этом в группе с поворотом объекта на 180° по сравнению с группой с поворотом на 90° при отсутствии достоверных различий выявлена тенденция к наличию изменений ($p = 0,095$), что также требует проведения исследований у большего числа испытуемых. Стоит отметить, что это та часть движения испытуемого, в которой непосредственно поворот объекта не происходит, однако влияние предстоящего поворота имеет место. Таким образом, можно сделать вывод, что сложные движения оказывают влияние на простые движения, которые им предшествуют. Это может быть связано с тем, что более сложные движения требуют корректировки непосредственно во время самого движения.

Таблица 7. Соотношение средних значений времени и задания без поворота объекта. Таблица показывает, во сколько раз среднее значение каждого компонента движения при повороте объекта на разные углы больше аналогичного компонента движения без поворота объекта. Во всех компонентах движения видна одна тенденция: движение без поворота самое быстрое, затем идет движение с поворотом на 180°, а затем либо 270°, либо 90°

Table 7. Ratio of mean time values to the task without object rotation. The table shows how many times the mean value of each component of motion when the object is rotated by different angles is greater than the same component of motion without rotating the object. One tendency can be seen in all motion components: motion without turning is the fastest, followed by motion with a 180° turn, and then either 270° or 90°

Угол поворота объекта Object rotation angle	Время инициации движения, с Movement initiation time, s	Время достижения цели захвата, с Time to reach the goal of grasping, s	Время до макс. апертуры захвата, с Time to reach max. grasping aperture, s	Время движения объекта, с Object movement time, s	Общее время движения, с Total movement time, s
0°	1	1	1	1	1
90°	1,508	1,289	1,248	1,149	1,273
180°	1,365	1,204	1,193	1,092	1,179
270°	1,418	1,315	1,288	1,166	1,328

Время движения объекта. Наши результаты показали статистически значимую разницу между временем движения объекта в задании, где не требовался поворот объекта, и остальными заданиями. Также значимая разница была обнаружена между заданием, где требовался поворот объекта на 180° , и заданием с поворотом объекта на 270° . Между заданиями, где требовался поворот объекта на 180° и 90° , статистически достоверной разницы не отмечено, однако наблюдалась тенденция к этому ($p = 0,104$). Эти результаты можно было бы объяснить тем, что движения с поворотом требуют большего движения рукой и, соответственно, более длительного времени, однако время движения с поворотом на 180° оказалось меньше, чем время движения с поворотом на 90° и 270° . Время движения с поворотом на 90° и 270° было статистически одинаковым ($p = 1,000$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что на время движения объекта влияет скорее сам факт поворота, а не только путь, пройденный рукой для выполнения этого движения. Это подтверждает, что изменения во времени обусловлены не только двигательным компонентом, но и процессами моторного планирования и моторного контроля в центральной нервной системе.

Время достижения максимальной апертуры захвата. Полученные результаты показали, что время достижения максимальной апертуры захвата статистически достоверно меньше в задании, где не требовался поворот объекта, по сравнению с заданиями, где поворот объекта требовался (см. рис. 14). Можно сделать вывод о том, что захват объекта, требующего последующего сложного движения, требует более сложного движения пальцев для выполнения самого захвата. Кроме того, мы обнаружили, что, несмотря на то что все испытуемые были уверены, что их движение захвата объекта состояло из одного цикла «разжать пальцы для начала движения – сомкнуть пальцы для захвата», на самом

деле этих циклов было несколько. Более того, первый цикл характеризовал снятие пальцев со стартового цилиндра, а второй – подготовку к захвату. Несомненно, этот феномен следует исследовать в дальнейшем, чтобы изучить особенности подготовки руки к захвату объекта. Статистически достоверной разницы между заданиями с поворотом объекта на 180° и заданиями с поворотом на 90° и 270° не было обнаружено.

Выводы

Полученные результаты подтвердили гипотезу о том, что поворот объекта во время его движения влияет не только на само движение, но и на подготовку к нему, особенно на этап моторного планирования. Результаты нашего эксперимента показали, что предстоящий поворот объекта влияет на предшествующее ему движение. Также планирование и выполнение движения с объектом, повернутым на 180° , оказались проще и быстрее по сравнению с движением с поворотом на 90° и 270° . Мы не обнаружили статистически значимой разницы в инициации движения без поворота по сравнению с движением с поворотом. Однако если рассматривать исключительно средние значения данных (рис. 15), можно увидеть одинаковую тенденцию на всех этапах движения: среднее время в задании без поворота всегда минимальное, несколько большее значение имеет среднее время движения с поворотом на 180° , а самое большое – среднее время движения с углами поворота 90° и 270° . Обращает на себя внимание тот факт, что для углов поворота на 90° и 270° среднее время движения достоверно не различается. Таким образом, отсутствие статистической значимости при инициации движения без поворота по сравнению с движением с поворотом на 180° и 270° , вероятно, связано с разбросом данных у испытуемых, а не с их средними значениями. Мы считаем, что при увеличении числа

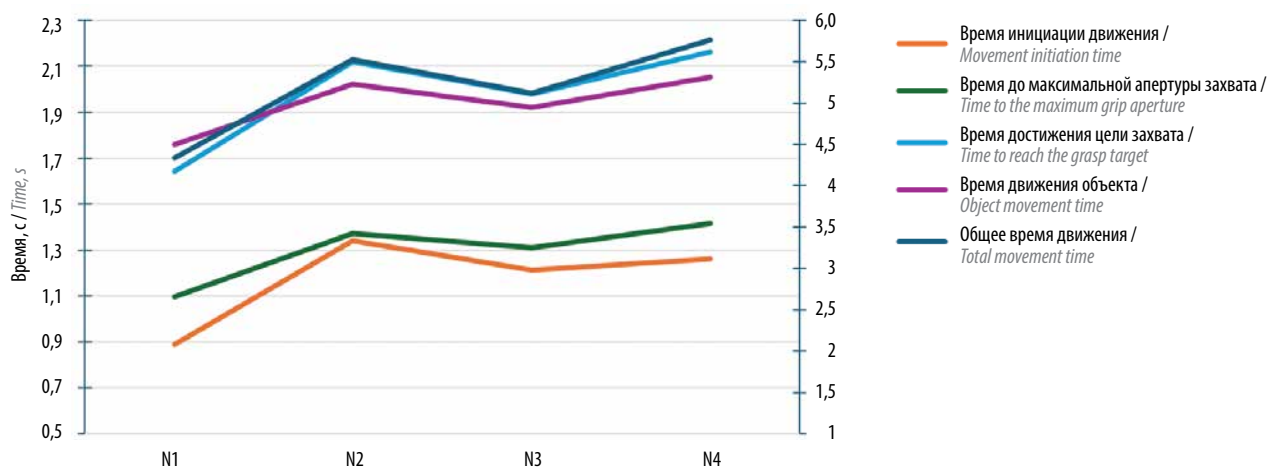


Рис. 15. График средних значений данных в зависимости от угла поворота. N1 – 0° , N2 – 90° , N3 – 180° , N4 – 270° . Можно увидеть одинаковую тенденцию у всех блоков движения

Fig. 15. Graph of mean data values as a function of rotation angle. N1 – 0° , N2 – 90° , N3 – 180° , N4 – 270° . It can be seen the same trend in all movements

испытуемых мы увидим статистически значимую разницу между движением без поворота и всеми остальными заданиями. В целом наши данные подтверждают гипотезу о том, что поворот объекта во время движения влияет не только на выполнение самого движения, но и на его подготовку. Это исследование имеет перспективы применения не только в фундаментальной науке, но и в клинической практике. Тестирование на базе нашего эксперимента позволяет отделить компонент планирования и подготовки движения от непосредственно выполнения самого движения. Компонент планирования движения является функцией центральной нервной системы, тогда

как выполнение самого движения включает как центральную, так и периферическую нервные системы. Применение подобного тестирования у пациентов с поражениями центральной нервной системы может позволить оценивать и мониторировать состояние моторной функции для контроля восстановления данной функции.

К ограничениям данного исследования мы относим число испытуемых, а также то, что один из объектов имел симметричную форму, что могло повлиять на результаты эксперимента. В следующих стадиях данного эксперимента данный объект должен быть заменен на несимметричный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- MacKenzie C.L., Iberall T. The grasping hand. Elsevier, 1994. Pp. 3, 4.
- Fasano A., Mazzoni A., Falotico E. Reaching and grasping movements in Parkinson's disease: A review. *J Parkinsons Dis* 2022;12(4):1083–113. DOI: 10.3233/JPD-213082
- Parry R., Macias Soria S., Pradat-Diehl P. et al. Effects of hand configuration on the grasping, holding, and placement of an instrumented object in patients with hemiparesis. *Front Neurol* 2019;10(240):1–15. DOI: 10.3389/fneur.2019.00240
- Milinis K., Young C.A. Trajectories of Outcome in Neurological Conditions (TONiC) study. Systematic review of the influence of spasticity on quality of life in adults with chronic neurological conditions. *Disabil Rehabil* 2016;38(15):1431–41. DOI: 10.3109/09638288.2015.1106592
- Nowak D.A. The impact of stroke on the performance of grasping: usefulness of kinetic and kinematic motion analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(8):1439–50. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.021
- Vissani M., Palmisano C., Volkmann J. et al. Impaired reach-to-grasp kinematics in parkinsonian patients relates to dopamine-dependent, subthalamic beta bursts. *NPJ Parkinsons Dis* 2021;7(1):53. DOI: 10.1038/s41531-021-00187-6
- Osumi M., Sumitani M., Otake Y. et al. Influence of vibrotactile random noise on the smoothness of the grasp movement in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Exp Brain Res* 2023;241(2):407–15. DOI: 10.1007/s00221-022-06532-2
- Lu C., Bharmal A., Kiss Z.H. et al. Attention and reach-to-grasp movements in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2010;205(1):69–80. DOI: 10.1007/s00221-010-2341-0
- Li X., Yin J., Li H. et al. Effects of ordered grasping movement on brain function in the performance virtual reality task: A near-infrared spectroscopy study. *Front Hum Neurosci* 2022;16:798416. DOI: 10.3389/fnhum.2022.798416
- Wong A.L., Haith A.M., Krakauer J.W. Motor planning. *Neuroscientist* 2015;21(4):385–98. DOI: 10.1177/1073858414541484
- Svoboda K., Li N. Neural mechanisms of movement planning: Motor cortex and beyond. *Curr Opin Neurobiol* 2018;49:33–41. DOI: 10.1016/j.conb.2017.10.023
- Dagher A., Owen A.M., Boecker H. et al. Mapping the network for planning: A correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 1999;122(Pt 10):1973–87. DOI: 10.1093/brain/122.10.1973
- Takei S., Hoffman D.S., Strick P.L. Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat Neurosci* 2001;4(10):1020–5. DOI: 10.1038/nn726
- Hoshi E., Tanji J. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: From information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol* 2004;92(6):3482–99. DOI: 10.1152/jn.00547.2004
- Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A. et al. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980;43(1):118–36. DOI: 10.1152/jn.1980.43.1.118
- Shepard R.N., Metzler J. Mental rotation of three-dimensional objects. *Science* 1971;171(3972):701–3. DOI: 10.1126/science.171.3972.701
- Wohlschläger A. Mental object rotation and the planning of hand movements. *Percept Psychophys* 2001;63(4):709–18. DOI: 10.3758/bf03194431
- Wexler M., Kosslyn S.M., Berthoz A. Motor processes in mental rotation. *Cognition* 1998;68(1):77–94. DOI: 10.1016/s0010-0277(98)00032-8
- Cohen R.G., Rosenbaum D.A. Prospective and retrospective effects in human motor control: Planning grasps for object rotation and translation. *Psychol Res* 201;75(4):341–9. DOI: 10.1007/s00426-010-0311-6
- Herbort O., Büschelberger J., Janczyk M. Preschool children adapt grasping movements to upcoming object manipulations: Evidence from a dial rotation task. *J Exp Child Psychol* 2018;167:62–77. DOI: 10.1016/j.jecp.2017.09.025
- Krajenbrink H., Lust J., Wilson P. et al. Development of motor planning in children: Disentangling elements of the planning process. *J Exp Child Psychol* 2020;199:104945. DOI: 10.1016/j.jecp.2020.104945
- Nishihara S., Imai F., Fujiki A. et al. Interaction between mental rotation and manual rotation with and without motor planning. *Psychology* 2015;6(9):1086–95. DOI: 10.4236/psych.2015.69106
- Betti S., Zani G., Guerra S. et al. Reach-to-grasp movements: A multimodal techniques study. *Front Psychol* 2018;9:990. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00990
- Casartelli L., Cesaro A., Biffi E. et al. Vitality form expression in autism. *Sci Rep* 2020;10(1):17182. DOI: 10.1038/s41598-020-73364-x
- Ingvarsdóttir K.Ó., Balkenius C. The visual perception of material properties affects motor planning in prehension: an analysis of temporal and spatial components of lifting cups. *Front Psychol* 2020;11:215. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00215
- Van de Kamp C., Zaal F.T. Prehension is really reaching and grasping. *Exp Brain Res* 2007;182(1):27–34. DOI: 10.1007/s00221-007-0968-2
- Runnarong N., Tretriluxana J., Waiyasil W. et al. Age-related changes in reach-to-grasp movements with partial visual occlusion. *PLoS One* 2019;14(8):e0221320. DOI: 10.1371/journal.pone.0221320
- Haith A.M., Pakpoor J., Krakauer J.W. Independence of movement preparation and movement initiation. *J Neurosci* 2016;36(10):3007–15. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3245-15.2016
- Weinberg I. Are movement preparation and movement initiation truly independent? *J Neurosci* 2016;36(27):7076–8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1135-16.2016
- Cisek P. Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362(1485):1585–99. DOI: 10.1098/rstb.2007.2054

31. Milivojevic B., Hamm J.P., Corballis M.C. About turn: how object orientation affects categorisation and mental rotation. *Neuropsychologia* 2011;49(13):3758–67. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.034
32. Jovanovic B., Schwarzer G. The influence of grasping habits and object orientation on motor planning in children and adults. *Dev Psychobiol* 2017;59(8):949–57. DOI: 10.1002/dev.21573
33. Jost L., Jansen P. Manual training of mental rotation performance: Visual representation of rotating figures is the main driver for improvements. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2022;75(4):695–711. DOI: 10.1177/17470218211039494

Вклад авторов

А.О. Вязьмин: написание статьи, разработка дизайна исследования, анализ данных;
А.А. Рагимова: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
С. Бехера, Г.Л. Си: получение данных для анализа;
О.И. Шевцов: разработка моделей для эксперимента, получение данных для анализа;
М. Феурра: разработка дизайна исследования.

Authors' contribution

A.O. Vyazmin: writing the article, research design developing, data analysis;
A.A. Ragimova: writing the article, reviewing publications on the topic of the article;
S. Bekhera, G.L. Si: obtaining data for analysis;
O.I. Shevtsov: developing models for the experiment, obtaining data for analysis;
M. Feurra: research design developing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Вязьмин / A.O. Vyazmin: <https://orcid.org/0000-0003-2346-4222>
А.А. Рагимова / A.A. Ragimova: <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>
Г.Л. Си / G.L. See: <https://orcid.org/0009-0006-7162-8462>
С. Бехера / S. Behera: <https://orcid.org/0000-0001-6542-7054>
О.И. Шевцов / O.I. Shevtsov: <https://orcid.org/0009-0008-3460-0633>
М. Феурра / M. Feurra: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6764>

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

Финансирование. Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» и стратегического проекта «Устойчивый мозг: нейрокогнитивные технологии адаптации, обучения, развития и реабилитации человека в изменяющейся среде» по программе развития Университета в рамках участия в программе Минобрнауки России «Приоритет-2030». Программа «Приоритет-2030» реализуется в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Funding. This work is an output of a research project implemented as part of the Basic Research Program at the National Research University “Higher School of Economics” (HSE University) and the strategic project “Resilient Brain: Neurocognitive Technologies for Adaptation, Learning, Development, and Rehabilitation of Humans in a Changing Environment”, under the HSE University development program as part of participation in the Ministry of Education and Science of Russia’s “Priority-2030” program. The “Priority-2030” program is implemented within the framework of the national project “Science and Universities”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Работа одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» и выполнена в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и получили денежное вознаграждение.

Compliance with patient rights and bioethics rules. The work was approved by the ethics committee of the National Research University “Higher School of Economics” and was performed in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki. All participants signed informed consent to participate in the study and received monetary compensation.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией

Д.В. Влодавец^{1, 2}, О.А. Шагина³, А.В. Поляков³, С.И. Куцев³¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1**Контакты:** Дмитрий Владимирович Влодавец mityaus@gmail.com

Введение. Существующие регистры пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q служат ценным источником информации о выявленных больных. Информация о характеристиках российских пациентов со СМА 5q и проводимой терапии в условиях реальной клинической практики в настоящее время ограничена.

Цель исследования – описание когорты российских пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q, а также оценка данных по маршрутизации пациентов в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы. Настоящее исследование представляло собой описательное неинтервенционное ретроспективное когортное исследование у пациентов с диагнозом СМА 5q, внесенных в российский регистр пациентов в период с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Участников исследования, соответствовавших критериям включения, автоматически идентифицировали в интегрированной базе данных регистра пациентов со СМА 5q. Данные загружали в утвержденные электронные карты, проверяли и анализировали с использованием методов описательной статистики.

Результаты. По состоянию на 31 марта 2023 г. в российском регистре пациентов со СМА 5q содержалась информация о 1408 пациентах. Были описаны и проанализированы эпидемиологические, социально-демографические и клинические характеристики и маршрутизация пациентов со СМА 5q и применяемые схемы лечения. Медиана времени от дебюта болезни до подтверждения диагноза составила 3 мес у пациентов со СМА 1-го типа, 9 мес у пациентов со СМА 2-го типа, 20 мес у пациентов со СМА 3-го типа и 68 мес у пациентов со СМА 4-го типа. Медиана времени с момента подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии составила 0,5 мес у пациентов со СМА, выявленных при неонатальном скрининге, 21 мес у пациентов со СМА 1-го типа, 59 мес у пациентов со СМА 2-го типа, 47 мес у пациентов со СМА 3-го типа и 87 мес у пациентов со СМА 4-го типа.

Выводы. Данный ретроспективный анализ проведен с целью оценки подходов к диагностике и лечению СМА 5q, применяемых в условиях реальной клинической практики в России. Выявленные показатели (продолжительность периода от дебюта болезни до подтверждения диагноза, продолжительность периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии) свидетельствуют о том, что более широкое внедрение неонатального скрининга и оптимизация сроков начала лечения являются неудовлетворенными потребностями пациентов со СМА 5q в России.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q, демографические характеристики, частота выявления, распространенность, генетическое тестирование, задержка диагностики, неонатальный скрининг

Для цитирования: Влодавец Д.В., Шагина О.А., Поляков А.В., Куцев А.В. Исследование SMArt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):54–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

SMArt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy

D.V. Vlodavets^{1, 2}, O.A. Shchagina³, A.V. Polyakov³, S.I. Kutsev³

¹Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

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

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Vlodavets mityaus@gmail.com

Background. Existing registries of patients with spinal muscular atrophy (SMA) 5q serve as a valuable source of information on identified patients. Information on the characteristics of Russian patients with SMA 5q and the therapy administered in real clinical practice is currently limited.

Aim. To describe a cohort of Russian patients with a confirmed diagnosis of SMA 5q and to evaluate patient routing data in real clinical practice settings in Russia.

Materials and methods. The present study was a descriptive non-interventional retrospective cohort study in patients diagnosed with SMA 5q who were enrolled in the Russian patient registry between January 1, 2020 and March 31, 2023. Study participants who met the inclusion criteria were automatically identified in the integrated database of the SMA 5q patient registry. Data were uploaded into validated electronic charts, verified and analyzed using descriptive statistics methods.

Results. As of March 31, 2023, the Russian SMA registry contained information on 1408 patients from all federal districts and obtained epidemiological, sociodemographic and clinical characteristics of patients, as well as routes to diagnosis and treatment regimens for patients. The median time from disease onset to confirmed diagnosis was 3 months in patients with SMA type 1, 9 months in patients with SMA type 2, 20 months in patients with SMA type 3 and 68 months in patients with SMA type 4. The median time from confirmed diagnosis to the start of disease-modifying therapy was 0.5 months in SMA patients identified by neonatal screening, 21 months in patients with SMA type 1, 59 months in patients with SMA type 2, 47 months in patients with SMA type 3 and 87 months in patients with SMA type 4.

Conclusion. This retrospective analysis was carried out in order to identify recent approaches to the diagnosis and treatment of SMA used in real-world clinical practice in Russia. The identified parameters (duration from the disease onset to confirmed diagnosis, duration from the confirmed diagnosis to disease-modifying therapy initiation) indicate that more widespread use of newborn screening and more rapid treatment initiation are unmet needs for SMA patients in Russia.

Keywords: spinal muscular atrophy 5q, demographic characteristics, detection rate, prevalence, genetic testing, diagnostic delay, neonatal screening

For citation: Vlodavets D.V., Shagina O.A., Polyakov A.V., Kutsev A.V. SMArt Retro study: a retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):54–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71>

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — группа болезней, характеризующихся дегенерацией клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер в нижней части ствола головного мозга, приводящей к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии [1, 2]. СМА 5q является самой распространенной формой СМА, обусловленной биаллельными вариантами в гене выживаемости мотонейронов 1 (*SMN1*) на длинном плече 5-й хромосомы (5q13.2), приводящими к дефициту белка SMN [3]. СМА 5q — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, до появления патогенетической терапии являвшееся наиболее частой причиной детской смертности среди генетически обусловленных болезней [4].

Частота носительства мутаций в гене *SMN1*, приводящих к развитию СМА 5q, составляет в мире 1 случай на 54 человека, значительно варьируя в зависимости от этнической принадлежности пациента [5], в России — 1 случай на 36 человек [6]. Частота выявления (incidence) СМА 5q в мире составляет ~1 случай на 11 000 (~9,1 случая на 100 тыс.) живых новорожден-

ных [5, 7], а расчетная частота выявления СМА 5q в России — 1 случай на 5184 новорожденных, родившихся живыми [6]. Распространенность СМА 5q в мире составляет ~1–2 случая на 100 тыс. населения [8]. В России, согласно данным пилотных проектов скрининга новорожденных, частота выявления СМА 5q в Москве составила 1:7801 новорожденного [9], а Санкт-Петербурге — 1:9009 [10].

Выделяют 5 типов СМА 5q в зависимости от возраста дебюта болезни и максимального достигнутого уровня развития двигательной функции [11–13]: СМА 0 типа (наиболее тяжелая форма с дебютом в пренатальном периоде и нарушениями дыхания после рождения), СМА 1-го типа (болезнь Верднига–Гоффманна; тяжелая форма с началом в возрасте до 6 мес, характеризующаяся неспособностью сидеть без поддержки), СМА 2-го типа (болезнь Дубовица; промежуточная форма с дебютом в возрасте старше 18 мес, характеризующаяся способностью сидеть без поддержки, но неспособностью стоять или ходить), СМА 3-го типа (болезнь Кугельберга–Веландер; легкая форма с дебютом в возрасте старше 18 мес, характеризуется способно-

стью самостоятельно стоять и ходить) и СМА 4-го типа (самая легкая форма с дебютом в возрасте старше 30 лет). Классификация СМА по типам имеет клиническую значимость с точки зрения прогноза и лечения пациентов; степень тяжести заболевания обычно обратно пропорциональна числу копий гена *SMN2*, которое варьирует в общей популяции от 0 до 8 [14–17].

Пациенты со СМА 5q нуждаются в тщательном медицинском обследовании и постоянном наблюдении, что определяет необходимость интенсивного использования ресурсов здравоохранения и применения междисциплинарного подхода в оказании медицинской помощи.

К методам патогенетической терапии СМА, доступным в настоящее время, относятся однократно применяемая генозаместительная терапия (онасемноген абепарвовек) и модификаторы сплайсинга (нусинерсен, рисдиплам), которые необходимо принимать постоянно. Раннее выявление заболевания и своевременное лечение — ключевые факторы, которые позволяют повысить выживаемость и улучшить прогноз пациентов со СМА 5q в долгосрочном периоде [18].

Существующие национальные и международные регистры служат ценным источником данных о пациентах со СМА 5q и применяемых методах диагностики и лечения [19–24]. Информация о клинических особенностях российской популяции пациентов со СМА 5q ограничена.

Цель исследования — описание социально-демографических, эпидемиологических и клинических характеристик российских пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q, а также анализ применяемых методов диагностики и лечения в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Настоящее исследование представляло собой описательное неинтервенционное ретроспективное когортное исследование у пациентов с диагностированной СМА 5q, включенных в российский регистр пациентов со СМА 5q. Сбор и анализ данных осуществлялся на платформе Quinta (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 «Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа Quinta», правообладатель АО «Астон Консалтинг»). Начало анализа собираемых эпидемиологических данных — с 2019 г. Врачи, участвующие в ведении регистра, представляли 79 регионов Российской Федерации, расположенных во всех федеральных округах. Среди врачей-участников были главные внештатные специалисты в области медицинской генетики и специалисты, уполномоченные региональными главными внештатными специалистами в области медицинской генетики, а также другие специалисты, включая главных внештатных неврологов. Шесть регионов не были включены

в российский регистр пациентов со СМА 5q: Республика Калмыкия, Еврейская автономная, Камчатская и Магаданская области, Чукотский и Ямало-Ненецкий автономные округа.

Сроки проведения исследования: с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Исследование было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, Россия) (протокол № 08 от 13 мая 2022 г.).

Исследуемая выборка включала пациентов с подтвержденным диагнозом СМА 5q с клиническими проявлениями или без них.

Источники данных и оцениваемые показатели регистра были внесены в заранее утвержденные электронные карты. Внесение данных в регистр было одобрено главными генетиками из регионов Российской Федерации, участвующих в исследовании.

Пациентов, соответствовавших критериям включения, автоматически идентифицировали в интегрированной базе данных регистра регистра, и выполняли ретроспективный анализ в рамках исследования. Результаты комплексного клинического/анамнестического/инструментального обследования и анализов для всех идентифицированных пациентов загружали в анонимизированном формате.

Методы статистического анализа. Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. В данном исследовании использовали только методы описательной статистики. Для количественных данных рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения и 1-й и 3-й квартили (Q1, Q3). Для категориальных данных рассчитывали абсолютные и относительные значения (*n*, %). Все данные анализировали описательно в общей когорте пациентов со СМА и в отдельных подгруппах.

Результаты

По состоянию на 31 марта 2023 г. в российском регистре пациентов со СМА 5q содержалась информация о 1408 пациентах из всех федеральных округов Российской Федерации, из них 1383 пациента были живы, 25 пациентов умерли.

Распределение пациентов по регионам проживания. Больше всего пациентов со СМА 5q было зарегистрировано в Краснодарском крае, Москве и Республике Башкортостан (*n* = 104, 89 и 80 соответственно); меньше пациентов зарегистрировано в Свердловской области, Санкт-Петербурге, Московской области, Ростовской области и Ставропольском крае (*n* = 64, 60, 51, 47 и 45 соответственно); 11 регионов были сгруппированы, в них зарегистрировано 21–37 (включительно) пациентов со СМА, в 22 сгруппированных регионах — 11–20 (включительно) пациентов со СМА, а в оставшихся 38 регионах — 1–10 (включительно) пациентов со СМА (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с диагностированной спинальной мышечной атрофией 5q по регионам проживания в Российской Федерации

Table 1. Distribution of patients with diagnosed spinal muscular atrophy 5q by region of residence in the Russian Federation

Регион Region	Число пациентов, внесенных в регистр Number of patients entered in the registry
Краснодарский край Krasnodar region	104
Москва Moscow	89
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	80
Свердловская область Sverdlovsk region	64
Санкт-Петербург Saint Petersburg	60
Московская область Moscow region	51
Ростовская область Rostov region	47
Ставропольский край Stavropol territory	45
11 регионов 11 regions	21–37
22 региона 22 regions	11–20
38 регионов 38 regions	1–10

Эпидемиология СМА 5q. В данном исследовании частоту выявления СМА 5q рассчитывали за 2019, 2020 и 2021 гг. в зависимости от возраста пациента. В расчет

были включены статистические данные по численности населения 79 регионов. Для расчета возрастного показателя частоты выявления СМА 5q использовали деление населения 79 регионов на возрастные группы и вычисляли частоту выявления СМА 5q отдельно для каждой группы. Так, например, расчетная частота выявления СМА 5q в возрастной группе от 0 до 4 лет в 2019, 2020 и 2021 гг. составила 0,95; 1,11 и 0,44 случая на 100 тыс. детей данной группы соответственно.

Существует также подход расчета годовой частоты выявления СМА 5q, исходя из общего числа новорожденных за год и числа новых случаев болезни. Этот подход приемлем в ситуации, когда диагноз СМА 5q может быть установлен всем пациентам при рождении в рамках проводимых программ неонатального скрининга. Однако в России до начала 2023 г. неонатальный скрининг СМА проводился только в пилотных регионах. После обработки полученных результатов по числу новорожденных, которым был установлен диагноз СМА 5q в год рождения или позже, наиболее полная информация (по регионам и числу зарегистрированных случаев СМА) была представлена по новорожденным, родившимся в 2019 и 2020 гг. В среднем, по данным аудита в 52 регионах, частота выявления СМА 5q в 2019 и 2020 гг. составила 6,5 и 5,6 случая на 100 тыс. живых новорожденных соответственно.

Распространенность СМА 5q. В текущем исследовании распространенность рассчитывали как общее число пациентов, внесенных в регистр на конец отчетного периода, деленное на совокупное число населения регионов (79 регионов) соответствующего возраста, данные по которым были внесены в регистр, с перерасчетом на 100 тыс. населения. Так, например, расчетная распространенность СМА 5q в группе от 0 до 4 лет в 2019, 2020 и 2021 гг. составила 4,45; 4,40 и 3,80 случая на 100 тыс. детей данной возрастной группы соответственно.

Распределение пациентов по полу. Среди 1408 пациентов регистра 712 (50,6 %) были женского пола, 696 (49,4 %) – мужского пола (табл. 2).

Таблица 2. Социально-демографические характеристики пациентов из регистра спинальной мышечной атрофии 5q

Table 2. Sociodemographic characteristics of patients from the spinal muscular atrophy 5q registry

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
	1	2	3	4	Все пациенты* All patients*
Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
Пол Gender					
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	242 (54,3)	268 (44,2)	141 (51,6)	10 (58,8)	696 (49,4)
Женский пол, n (%) Female, n (%)	204 (45,7)	338 (55,8)	132 (48,4)	7 (41,2)	712 (50,6)

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
		1	2	3	4	Все пациенты* All patients*
Статус пациента Status of patient	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Жив, <i>n</i> (%) Alive, <i>n</i> (%)	424 (95,1)	603 (95,5)	273 (100)	17 (100)	1383 (98,2)
	Умер, <i>n</i> (%) Died, <i>n</i> (%)	22 (4,9)	3 (0,5)	0	0	25 (1,8)
Инвалидность Disability	Всего пациентов Total number of patients	128	280	136	12	556
	I группа, <i>n</i> (%) First-class disability, <i>n</i> (%)	3 (2,3)	38 (13,6)	38 (27,9)	5 (41,7)	84 (15,1)
	II группа, <i>n</i> (%) Second-class disability, <i>n</i> (%)	0	1 (0,4)	10 (7,4)	1 (8,3)	12 (2,2)
	III группа, <i>n</i> (%) Third-class disability, <i>n</i> (%)	0	0	5 (3,7)	6 (50,0)	11 (2,0)
	Инвалид детства, <i>n</i> (%) Childhood disability, <i>n</i> (%)	125 (97,7)	241 (86,1)	83 (61,0)	0	449 (80,8)
Получение паллиативной помощи Receiving palliative care	Всего пациентов Total number of patients	212	370	184	17	804
	Да, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	87 (41,0)	126 (34,1)	20 (10,9)	1 (5,9)	234 (29,1)
	Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	125 (59,0)	244 (65,9)	164 (89,1)	16 (94,1)	570 (70,9)

*Здесь и в табл. 3–8: графа «Все пациенты» включает также пациентов с делецией в гене *SMN1*, выявленных при неонатальном скрининге, и пациентов с отсутствием данных по типу спинальной мышечной атрофии.

*Here and in tables 3–8: “All patients” column also included patients with a deletion in the *SMN1* gene detected at neonatal screening and patients with no data about spinal muscular atrophy type.

Распределение пациентов по национальности. Распределение по национальности было указано у 531 пациента в регистре: русские – 429 (80,8 %), татары – 21 (4,0 %), башкиры – 17 (3,2 %), армяне – 11 (2,1 %), украинцы – 7 (1,3 %), азербайджанцы – 6 (1,1 %), остальные национальности – 40 (7,5 %).

Распределение пациентов по статусу «жив/умер». По состоянию на 31 марта 2023 г. умерло 1,8 % (*n* = 25) всех пациентов, внесенных в регистр. Большую часть пациентов составляли пациенты со СМА 1-го типа (*n* = 22), СМА 2-го типа была выявлена у 3 пациентов (см. табл. 2). Основной причиной смерти пациентов была указана сердечно-легочная недостаточность.

Статус инвалидности. Среди 556 пациентов регистра с данными по инвалидности 84 (15,1 %) пациента имели I группу инвалидности, 12 (2,2 %) – II группу, 11 (2,0 %) – III группу, 449 (80,8 %) – статус «инвалид

детства». Пациенты со статусом «инвалид детства» составляли 97,7 % пациентов со СМА 1-го типа (*n* = 125), 86,1 % пациентов со СМА 2-го типа (*n* = 241) и 61,0 % пациентов со СМА 3-го типа (*n* = 83). Пациенты со СМА 4-го типа не имели инвалидности с детства и в большинстве случаев имели III группу инвалидности (*n* = 6 (50,0 %)) и I группу инвалидности (*n* = 5 (41,7 %)) (см. табл. 2).

Получение паллиативной терапии. Из 804 пациентов регистра с данными по получению паллиативной помощи (см. табл. 2) 29,1 % (*n* = 234) получали паллиативную терапию. Среди пациентов, получавших паллиативную терапию, 41,0 % составляли пациенты со СМА 1-го типа (*n* = 87), 34,1 % – со СМА 2-го типа (*n* = 126), 10,9 % – со СМА 3-го типа (*n* = 20) и 5,9 % – со СМА 4-го типа (*n* = 1). 570 (70,9 %) пациентов не получали паллиативную терапию.

Распределение пациентов по типам СМА 5q. Среди 1342 пациентов регистра с данными о типе СМА 446 (33,2 %) имели 1-й тип, 606 (45,2 %) – 2-й тип, 273 (20,3 %) – 3-й тип и 17 (1,3 %) – 4-й тип.

Распределение пациентов по семейному анамнезу. Среди 763 пациентов регистра с данными о СМА 5q

в семейном анамнезе у 657 (86,1 %) не было зарегистрировано СМА у ближайших родственников, а СМА 5q в семейном анамнезе была выявлена у 106 (13,9 %) пациентов, из которых в 51 (48,1 %) случае СМА 5q диагностирована у сестер пациентов, а в 46 (43,3 %) случаях – у братьев (табл. 3).

Таблица 3. Характеристики пациентов из регистра спинальной мышечной атрофии 5q

Table 3. Characteristics of patients from the spinal muscular atrophy 5q registry

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Возраст на момент дебюта болезни, мес Age at disease onset, months	Всего пациентов Total number of patients	357	472	221	15	1077
	Медиана Median	3,0	10,0	25,0	180,0	9,0
	Q1–Q3*	1,0–6,0	6,5–14,0	16,0–48,0	148,0–229,0	5,0–17,0
	0–6 мес, n (%) 0–6 months, n (%)	236 (66,1)	69 (14,6)	7 (3,2)	0	314 (29,2)
	7–17 мес, n (%) 7–17 months, n (%)	105 (29,4)	335 (71,0)	57 (25,8)	0	504 (46,8)
≥18 мес, n (%) ≥18 months, n (%)	16 (4,5)	68 (14,4)	157 (71,0)	15 (100)	259 (24,0)	
Возраст установления диагноза, мес Age at diagnosis confirmation, months	Всего пациентов Total number of patients	414	545	259	16	1253
	Медиана Median	7,0	21,0	54,0	274,5	19,0
	Q1–Q3	3,0–14,0	14,0–32,0	31,0–133,0	190,0–371,0	10,0–38,0
Семейный анамнез пациента со спинальной мышечной атрофией Family history of a patient with spinal muscular atrophy	Всего пациентов Total number of patients	199	353	175	16	763
	Случаи спинальной мышечной атрофии в семье, n (%) Cases of spinal muscular atrophy in the family, n (%)	18 (9,0)	48 (13,6)	34 (19,4)	5 (31,3)	106 (13,9)
	Нет случаев спинальной мышечной атрофии в семье, n (%) No cases of spinal muscular atrophy in the family, n (%)	181 (90,6)	305 (86,4)	141 (80,6)	11 (68,7)	657 (86,1)
Моторные навыки** Motor skills**	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Не держит голову, n (%) No control of the head, n (%)	180 (40,4)	68 (11,2)	6 (2,3)	0	262 (18,6)
	Не может сам переворачиваться, n (%) Can't roll over on his own, n (%)	213 (47,8)	175 (28,9)	28 (10,3)	2 (11,8)	432 (30,7)
	Не сидит с поддержкой, n (%) Doesn't sit with support, n (%)	162 (36,3)	69(11,4)	6 (2,2)	0	247 (17,5)
	Сидит с поддержкой, n (%) Sitting with support, n (%)	99 (22,2)	201 (33,2)	33 (12,1)	1 (5,9)	341 (24,2)

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Самостоятельно ходит, <i>n</i> (%) Walks independently, <i>n</i> (%)	128 (28,7)	272 (44,9)	76 (27,8)	4 (23,5)	492 (34,9)	
Трудности при подъеме из положения сидя на полу (использует приемы Говерса), <i>n</i> (%) Difficulty lifting from a sitting position on the floor (uses Gowers' sign), <i>n</i> (%)	53 (11,9)	77 (12,7)	113 (41,4)	8 (47,1)	253 (18,0)	
Другие клинические параметры Other clinical parameters	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Инвазивная вентиляция легких, <i>n</i> (%) Invasive lung ventilation, <i>n</i> (%)	70 (15,6)	14 (2,3)	2 (0,7)	0	88 (6,3)
	Неинвазивная вентиляция легких, <i>n</i> (%) Noninvasive lung ventilation, <i>n</i> (%)	102 (22,9)	81 (13,4)	7 (2,6)	0	193 (13,7)
	Питание через зонд, <i>n</i> (%) Probe feeding, <i>n</i> (%)	5 (1,1)	0	1 (0,4)	0	6 (0,4)
	Питание через гастростому, <i>n</i> (%) Feeding through gastrostomy, <i>n</i> (%)	49 (11,0)	4 (0,7)	3 (1,1)	0	59 (4,2)

*Q1–Q3 – квартиль.

**Оцениваемые показатели моторных навыков представлены в соответствии с формулировками, принятыми в электронной индивидуальной карте пациента.

*Q1–Q3 – quartile.

**The assessed indicators of motor skills are presented in accordance with the wording adopted in the electronic individual patient record.

Возраст на момент дебюта болезни. Среди 1077 пациентов с данными о возрасте на момент дебюта болезни медиана (Q1–Q3) возраста на момент дебюта составила 9,0 (5,0–17,0) мес в общей когорте пациентов со СМА 5q. В клинических группах по типам СМА медиана (Q1–Q3) возраста на момент дебюта болезни составила: для 1-го типа – 3,0 (1,0–6,0) мес, *n* = 357; для 2-го типа – 10,0 (6,5–14,0) мес, *n* = 472; для 3-го типа – 25,0 (16,0–48,0) мес, *n* = 221; для 4-го типа – 180,0 (148,0–229,0) мес, *n* = 15 (см. табл. 3).

Возраст на момент подтвержденного диагноза. Среди 1253 пациентов регистра с данными о возрасте подтверждения диагноза медиана (Q1–Q3) возраста на момент установления диагноза составила 7,0 (3,0–14,0) мес у пациентов со СМА 1-го типа (*n* = 414), 21,0 (14,0–32,0) мес у пациентов со СМА 2-го типа (*n* = 545), 54,0 (31,0–133,0) мес у пациентов со СМА 3-го типа (*n* = 259) и 274,5 (190,0–371,0) мес у пациентов со СМА 4-го типа (*n* = 16) (см. табл. 3).

Молекулярно-генетическое тестирование на СМА. Среди 1408 пациентов регистра молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1322 (93,9 %) пациентов,

из них 27 были выявлены в рамках пилотных проектов неонатального скрининга в 2022 г.

Причины проведения молекулярно-генетического анализа. Среди 693 пациентов регистра, у которых была внесена информация о причинах проведения молекулярно-генетического анализа, основаниями направления пациента на молекулярно-генетический анализ были клинические проявления болезни (у 633 (91,3 %) пациентов), отягощенный семейный анамнез (у 19 (2,7 %) пациентов), желание пациента (у 13 (1,9 %) пациентов) и другие причины (у 28 (4,0 %) пациентов).

Лаборатории, используемые для молекулярно-генетического анализа при диагностике СМА 5q. Среди 1154 пациентов регистра, у которых имелись данные о том, в каких лабораториях проводился молекулярно-генетический анализ, у 713 (61,8 %) пациентов генетический анализ на СМА проводился в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, у 246 (21,3 %) – в лабораториях региональных центров, у 136 (11,8 %) – в российских коммерческих лабораториях, у 18 (1,6 %) – в зарубежных лабораториях, у 41 (3,5 %) случае тип лаборатории не удалось уточнить.

Источники финансирования молекулярно-генетического тестирования на СМА. Среди 696 пациентов регистра с имеющимися данными об источниках финансирования молекулярно-генетического тестирования на СМА распределение источников финансирования было следующим: в 361 (51,9 %) случае – собственные средства пациента, в 250 (35,9 %) – федеральный бюджет, в 51 (7,3 %) – неонатальный скрининг, включая пилотные проекты, в 32 (4,6 %) – благотворительные фонды, в 2 (0,3 %) – средства в рамках добровольного медицинского страхования.

Методы молекулярно-генетического анализа на СМА. Среди 748 пациентов регистра с данными о методе определения наличия делеций экзона 7–8 гена *SMN1* качественный метод (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) применялись у 555 (74,2 %) пациентов, а количественные (мультиплексная амплификация лигированных зондов и полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) – у 193 (25,8 %) пациентов. Среди 1408 пациентов регистра анализ числа копий гена *SMN2* был выполнен только у 718 (51,0 %) пациентов.

Гетерогенность генотипов/фенотипов СМА. Ген *SMN1*. Среди 1322 пациентов регистра с результатами генетического анализа гомозиготная делеция экзона 7 гена *SMN1* (генотип del/del) была обнаружена у 1082 (81,8 %), гетерозиготная делеция экзона 7 гена *SMN1* – у 21 (1,6 %) (del/точечная мутация – у 14, del/неизвестный патогенный вариант – у 7 пациентов), гомозиготная мутация в гене *SMN1* (точечная мутация) – у 2 (0,2 %) пациен-

тов; у 217 (16,4 %) пациентов отсутствовали данные о статусе гена *SMN1*. Распределение генотипов по гену *SMN1* было схожим для всех клинических фенотипов СМА.

Ген *SMN2*. Среди 718 пациентов регистра с данными о числе копий гена *SMN2* у 163 (22,7 %) было 2 копии, у 444 (61,8 %) – 3 копии, у 98 (13,6 %) – 4 копии, у 8 (1,1 %) – 5 копий, у 1 пациента было выявлено 6 копий. У большинства пациентов со СМА 1-го типа были выявлены 2 или 3 копии гена *SMN2* (у 111 (52,9 %) и 94 (44,8 %) пациентов соответственно), у большинства пациентов со СМА 2-го типа ($n = 252$ (79,2 %)) – 3 копии гена *SMN2*, у большинства пациентов со СМА 3-го типа – 3 или 4 копии гена *SMN2* (75 (49,0 %) и 62 (40,5 %) пациента соответственно), у большинства пациентов со СМА 4-го типа ($n = 3$ (50,0 %)) – 4 копии гена *SMN2* (табл. 4).

Маршрутизация пациентов со СМА. Специалисты, направлявшие пациентов на консультацию к генетику. Среди 1408 пациентов регистра с данными о специалистах, направлявших на консультацию к генетику, 669 (47,5 %) были направлены неврологом, 97 (6,9 %) – педиатром, 6 (0,3 %) – терапевтом, 3 (0,3 %) – ортопедом, 4 (0,2 %) – реаниматологом и 22 (1,6 %) – другими специалистами; 286 (20,3 %) пациентов обратились к генетику самостоятельно, без направления от специалиста, у 321 (22,8 %) пациента информация о специалисте, направившем на консультацию к генетику, отсутствовала (табл. 5).

Таблица 4. Число копий гена *SMN2* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

Table 4. *SMN2* gene copy number in spinal muscular atrophy 5q patients

Показатель Parameter		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
		1	2	3	4	Все пациенты All patients
Число пациентов с определенным числом копий гена <i>SMN2</i> Number of patients with the identified <i>SMN2</i> gene copies-number	1 копия, n (%) 1 copy, n (%)	0	2 (0,6)	1 (0,7)	0	4 (0,6)
	2 копии, n (%) 2 copies, n (%)	111 (52,9)	37 (11,6)	11 (7,2)	0	163 (22,7)
	3 копии, n (%) 3 copies, n (%)	94 (44,8)	252 (79,2)	75 (49,0)	2 (33,3)	444 (61,8)
	4 копии, n (%) 4 copies, n (%)	5 (2,4)	24 (7,5)	62 (40,5)	3 (50,0)	98 (13,6)
	5 копий, n (%) 5 copies, n (%)	0	2 (0,6)	4 (2,6)	1 (16,7)	8 (1,1)
	6 копий, n (%) 6 copies, n (%)	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,1)
	Всего пациентов Total number of patients	210	318	153	6	718

Таблица 5. Врачи, участвующие в маршрутизации пациентов для диагностики и лечения спинальной мышечной атрофии
Table 5. Doctors involved in patient routing for diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy

Показатель Parameter		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				Все пациенты All patients
		1	2	3	4	
Число пациентов, направленных различными специалистами к генетику Number of patients referred by a specialist to a geneticist	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Без направления от специалиста, <i>n</i> (%) Without referral from a specialist, <i>n</i> (%)	104 (23,3)	129 (21,3)	40 (14,7)	3 (17,6)	286 (20,3)
	Невролог, <i>n</i> (%) Neurologist, <i>n</i> (%)	176 (39,5)	318 (52,5)	161 (59,0)	14 (82,4)	669 (47,5)
	Педиатр, <i>n</i> (%) Pediatrician, <i>n</i> (%)	38 (8,5)	38 (6,3)	19 (7,0)	0	97 (6,9)
	Ортопед, <i>n</i> (%) Orthopedist, <i>n</i> (%)	1 (0,2)	2 (0,3)	0	0	3 (0,2)
	Реаниматолог, <i>n</i> (%) Resuscitator, <i>n</i> (%)	4 (0,9)	0	0	0	4 (0,3)
	Терапевт, <i>n</i> (%) Therapist, <i>n</i> (%)	0	2 (0,3)	4 (1,5)	0	6 (0,3)
	Другой специалист, <i>n</i> (%) Other specialist, <i>n</i> (%)	4 (0,9)	0	0	0	22 (1,6)
	Нет данных, <i>n</i> (%) No data, <i>n</i> (%)	119 (26,7)	117 (19,3)	49 (17,9)	0	321 (22,8)
Специалист, у которого наблюдался пациент Expert who observed the patient	Всего пациентов Total number of patients	446	606	273	17	1408
	Невролог, <i>n</i> (%) Neurologist, <i>n</i> (%)	176 (39,5)	321 (53,0)	171 (62,6)	12 (70,6)	693 (49,2)
	Педиатр, <i>n</i> (%) Pediatrician, <i>n</i> (%)	157 (35,2)	286 (47,2)	133 (48,7)	8 (47,1)	596 (42,3)
	Терапевт, <i>n</i> (%) Therapist, <i>n</i> (%)	2 (0,4)	13 (2,1)	18 (10,5)	4 (23,5)	37 (2,6)
	Пульмонолог, <i>n</i> (%) Pulmonologist, <i>n</i> (%)	33 (7,4)	43 (7,1)	7 (2,6)	0	83 (5,9)
	Реабилитолог, <i>n</i> (%) Rehabilitologist, <i>n</i> (%)	23 (5,2)	52 (8,6)	17 (6,2)	0	92 (6,5)
	Ортопед, <i>n</i> (%) Orthopedist, <i>n</i> (%)	53 (11,9)	155 (25,6)	85 (31,1)	1 (5,9)	295 (21,0)
	Гастроэнтеролог, <i>n</i> (%) Gastroenterologist, <i>n</i> (%)	11 (2,5)	9 (1,5)	3 (1,1)	0	23 (1,6)
Генетик, <i>n</i> (%) Geneticist, <i>n</i> (%)	97 (21,7)	131 (21,6)	77 (28,2)	6 (3,5)	327 (23,2)	

Специалисты, у которых наблюдались пациенты со СМА. Среди 1408 пациентов регистра большинство наблюдалось у невролога ($n = 693$ (49,2 %)), педиатра ($n = 596$ (42,3 %)) и генетика ($n = 327$ (23,2 %)). Некоторым пациентам со СМА 1–3-го типа также требовалось наблюдение у ортопеда, пульмонолога, реабилитолога, гастроэнтеролога и терапевта (см. табл. 5).

Показатели, характеризующие задержку диагностики и лечения. Среди 1058 пациентов регистра с данными о продолжительности периода от дебюта заболевания до подтверждения диагноза медиана (Q1–Q3) этого периода составила 7 (2,0–17,0) мес (для всех пациентов): 1 (1–2) мес у пациентов, выявленных по результатам неонатального скрининга, 3 (1–7) мес

у пациентов со СМА 1-го типа, 9 (4–17) мес у пациентов со СМА 2-го типа, 20 (8–62) мес у пациентов со СМА 3-го типа и 68 (24–145) мес у пациентов со СМА 4-го типа (табл. 6).

Среди 529 пациентов регистра с данными о продолжительности периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии медиана (Q1–Q3) этого периода составила 39 (12–94) мес (для всех пациентов): 0,5 (0,0–1,5) мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, 21 (8–47) мес у пациентов со СМА 1-го типа, 59 (26–118) мес у пациентов со СМА 2-го типа, 47 (14–109) мес у пациентов со СМА 3-го типа и 87 (29–144) мес у пациентов со СМА 4-го типа (см. табл. 6).

Таблица 6. Показатели, позволяющие оценить задержку на этапе диагностики и лечения пациентов регистра спинальной мышечной атрофии 5q*
Table 6. Parameters to assess delay at the stage of diagnosis confirmation and treatment initiation of patients in the spinal muscular atrophy 5q registry*

Показатель Parameter	Пациенты с делецией в гене SMN1, выявленные при неонатальном скрининге Patients with deletion in SMN1 gene detected at neonatal screening	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					Все пациенты All patients
		1	2	3	4		
Время ожидания результатов генетического анализа, мес Waiting time for genetic test results, months	Всего пациентов Total number of patients	27	309	381	199	17	937
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	0,3 (0,5)	0,7 (3,7)	0,6 (1,6)	0,8 (4,8)	0,6 (0,6)	0,6 (3,2)
	Медиана Median	0	0	0	0	1,0	0
	Q1–Q3	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Продолжительность периода от дебюта заболевания до подтверждения диагноза, мес Period from the onset of the disease to confirmation of diagnosis, months	Всего пациентов Total number of patients	9	350	463	218	15	1058
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	3,4 (5,3)	5,9 (11,8)	18,6 (40,6)	56,6 (98,5)	108,0 (115,6)	23,4 (58,2)
	Медиана Median	1	3	9	20	68	7
	Q1–Q3	1–2	1–7	4–17	8–62	24–145	2–17
Период от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии, мес Period from confirmation of diagnosis to initiation of pathogenetic therapy, months	Всего пациентов Total number of patients	4	192	229	96	2	529
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	0,8 (1,0)	36,0 (49,3)	79,3 (73,9)	79,7 (91,9)	86,5 (81,3)	63,4 (72,3)
	Медиана Median	0,5	21	59	47	87	39
	Q1–Q3	0–1,5	8–47	26–118	14–109	29–144	12–94

*Представлены данные за I квартал 2023 г. (с момента старта расширенного неонатального скрининга).

**Q1–Q3 – квартиль.

*Represents data for the first quarter of 2023 (from the start of expanded neonatal screening).

**Q1–Q3 – quartile.

Схемы лечения пациентов со СМА. Информация о применяемой терапии была внесена в регистр только для 570 (40,5 %) пациентов. Всего у пациентов было зарегистрировано 4 терапевтических подхода: патогенетическая терапия модификаторами сплайсинга (монотерапия препаратами нусинерсен или рисдиплам), генозаместительная терапия (монотерапия препаратом онасемноген абепарвовек), переключение терапии (исходное назначение патогенетической терапии (нусинерсен или рисдиплам) с последующим переходом на генозаместительную терапию) и комбинированная терапия (начало другой патогенетической терапии после применения генозаместительной терапии).

Среди 570 пациентов регистра патогенетическую терапию модификаторами сплайсинга нусинерсеном или рисдипламом (в режиме монотерапии) получали 507 пациентов: 77,7 % пациентов со СМА 1-го типа ($n = 157/202$), 94,5 % пациентов со СМА 2-го типа ($n = 223/236$), 99,0 % пациентов со СМА 3-го типа ($n = 99/100$) и 100 % пациентов со СМА 4-го типа ($n = 2/2$). Генозаместительную терапию (в режиме моно-

терапии) получали 26 пациентов: 11,4 % пациентов со СМА 1-го типа ($n = 23/202$) и 1,3 % пациентов со СМА 2-го типа ($n = 3/236$). Переключение с патогенетической терапии модификаторами сплайсинга на генозаместительную было отмечено у ряда пациентов: 9,4 % пациентов со СМА 1-го типа ($n = 19/202$), 4,2 % пациентов со СМА 2-го типа ($n = 10/236$) и 1,0 % пациентов со СМА 3-го типа ($n = 1/100$). Комбинированную терапию получали 1,5 % пациентов со СМА 1-го типа ($n = 3/202$) (табл. 7).

Возраст на момент начала проведения патогенетической терапии. Медиана возраста пациентов на момент начала проведения патогенетической терапии составила 2,0 мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и без дебюта клинических проявлений к началу терапии ($n = 6$), 3,5 мес у пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и с дебютом клинических проявлений к началу терапии ($n = 4$), 29,5 мес у пациентов со СМА 1-го типа ($n = 204$), 86 мес у пациентов со СМА 2-го типа ($n = 237$), 135,5 мес у пациентов со СМА 3-го типа ($n = 100$) и 354,5 мес у пациентов со СМА 4-го типа ($n = 2$) (табл. 8).

Таблица 7. Схемы лечения пациентов регистра спинальной мышечной атрофии 5q (данные актуальны на конец I квартала 2023 г.)

Table 7. Treatment regimens for registry spinal muscular atrophy 5q patients (data are current as of the end of first quarter of the year 2023)

Показатель Parameter	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy				
	1	2	3	4	Все пациенты All patients
Всего пациентов Total number of patients	202	236	100	2	570
Патогенетическая монотерапия модификаторами сплайсинга: нусинерсеном или рисдипламом, n (%) Pathogenetic monotherapy with splicing modifiers: nusinersen or risdiplam, n (%)	157 (77,7)	223 (94,5)	99 (99,0)	2 (100)	507 (88,9)
Генозаместительная терапия в режиме монотерапии, n (%) Gene replacement therapy as monotherapy, n (%)	23 (11,4)	3 (1,3)	0	0	26 (4,6)
Переключение терапии*, n (%) Switching therapies*, n (%)	19 (9,4)	10 (4,2)	1 (1,0)	0	34 (6,0)
Комбинированная терапия**, n (%) Combination therapy**, n (%)	3 (1,5)	0	0	0	3 (0,5)

*Переключение терапии (исходно нусинерсен или рисдиплам) с последующим переходом на генозаместительную терапию.

**Комбинированная терапия (назначение другой патогенетической терапии (нусинерсен или рисдиплам) после генозаместительной терапии (представлены данные 2022 г., когда критерии выбора терапии и назначения генозаместительной терапии через фонд «Круг добра» не имели строгих ограничений)) [25].

*Switching therapy (initial administration nusinersen or risdiplam followed by switching to gene replacement therapy).

**Combination therapy – administration of another pathogenic therapy (nusinersen or risdiplam) after gene replacement therapy (data from 2022, when the criteria for therapy selection and administration of gene replacement therapy through the Circle of Kindness Foundation did not have strict restrictions) [25].

Таблица 8. Возраст пациентов регистра на момент начала терапии
Table 8. Age of registry patients at the time of therapy initiation

Показатель Parameter	Неонатальный скрининг спинальной мышечной атрофии* Neonatal screening for spinal muscular atrophy*		Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy					
	Пациенты с делецией в гене SMN1, бес- симптомные к началу терапии Patients with deletion in SMN1 gene, asymptomatic at the beginning of therapy	Пациенты с делецией в гене SMN1 с дебютом к началу терапии Patients with a deletion in the SMN1 gene with debut by the start of therapy	1	2	3	4	Все пациенты All patients	
Возраст на момент начала терапии, мес Age at the start of therapy, months	Всего пациентов Total number of patients	6	4	204	237	100	2	572
	Среднее значение (стандартное отклонение) Mean value (standard deviation)	2,3 (1,9)	3,3 (2,5)	46,2 (54,4)	106,2 (79,6)	161,0 (113,4)	354,5 (163,3)	93,3 (89,4)
	Медиана Median	2,0	3,5	29,5	86,0	135,5	354,5	66,5
	Q1–Q3**	1,0–2,0	1,5–5,0	11,0–60,0	51,0–147,0	78,5–197,0	239,0–470,0	30,0–135,0

*Представлены данные за I квартал 2023 г. (с момента старта расширенного неонатального скрининга).

**Q1–Q3 – квантиль.

*Represents data for the first quarter of 2023 (from the start of expanded neonatal screening).

**Q1–Q3 – quartile.

Обсуждение

Проведенное ретроспективное когортное исследование включало данные пациентов из всех федеральных округов Российской Федерации, полученные из регистра пациентов со СМА 5q за период с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г. Основные, дополнительные и поисковые цели исследования были достигнуты.

По состоянию на 31 марта 2023 г. в рамках данного ретроспективного когортного исследования были получены данные о 1408 пациентах со СМА из 79 регионов, представлявших все федеральные округа Российской Федерации.

Следует отметить, что рассматриваемый период внесения данных о пациентах в регистр СМА 5q (с 1 января 2020 г. по 31 марта 2023 г.) не позволял получить достаточный объем информации по пилотным проектам неонатального скрининга по выявлению

СМА 5q (дата начала: II квартал 2022 г.) и федерального расширенного неонатального скрининга на СМА 5q (дата начала: 1 января 2023 г.), в связи с чем не представлялось возможным провести анализ истинной частоты выявления заболевания [26].

Согласно проведенному ретроспективному анализу, расчетная частота выявления СМА 5q в Российской Федерации в 2019 и 2020 гг. составила 6,5 и 5,6 случая на 100 тыс. живых новорожденных соответственно. Данный показатель по России был ниже среднегодового показателя в мире (~9,1 случая на 100 тыс. новорожденных) [5, 7]. Распространенность СМА 5q по России рассчитывали по возрастным группам, что не позволяет сравнить полученные расчетные показатели со средним показателем распространенности СМА 5q в мире (1–2 случая на 100 тыс. населения). Расчетная распространенность СМА 5q в России

по возрастным группам была самой большой для возраста 0–4 года, что соответствует дебюту СМА 1–3-го типа (см. табл. 3).

С 2023 г. СМА 5q включена в расширенный неонатальный скрининг, что позволяет корректно рассчитывать годовую частоту выявления СМА 5q в пересчете на общее число новорожденных в России. Так, по данным за 2023 г., среди 1 230 000 исследованных новорожденных было выявлено 117 случаев СМА 5q. Таким образом, частота выявления СМА 5q составила 1:10 512 новорожденных [27].

Структура частоты выявления заболевания в различных регионах РФ была неоднородной, при этом в части регионов частота выявления была низкой. Максимальное число пациентов со СМА 5q наблюдалось в таких крупных регионах Российской Федерации, как Краснодарский край ($n = 104$), Москва ($n = 89$), Республика Башкортостан ($n = 80$), Свердловская область ($n = 64$), Санкт-Петербург ($n = 60$), Московская область ($n = 51$) и Ростовская область ($n = 47$). Эти результаты можно объяснить большей распространенностью СМА 5q среди населения перечисленных регионов, разнообразным этническим составом, но при этом также нельзя исключить и большую доступность медицинской помощи пациентам с генетическими болезнями. Требуются дальнейшее изучение данного вопроса и получение информации о распространенности СМА 5q в различных регионах с целью дальнейшего развития медико-генетической службы в субъектах Российской Федерации.

Доли пациентов мужского и женского пола в регистре пациентов со СМА 5q были схожими: 49,4 % ($n = 696$) мальчиков и 50,6 % ($n = 712$) девочек. Также не выявлено существенной разницы в распределении пациентов по полу в зависимости от типа СМА.

Распределение пациентов в российском регистре по типу СМА было схожим с данными иранского, аргентинского и испанского регистров СМА 5q: у большинства пациентов отмечена СМА 2-го типа (45,2 % в российском регистре, 44,9 % в аргентинском регистре, 36,6 % в иранском регистре, 48,5 % в испанском регистре) и 1-го типа (33,2 % в российском регистре, 30,0 % в аргентинском регистре, 36,8 % в иранском регистре, 22,0 % в испанском регистре) [28–30]. Таким образом, распределение пациентов с различными типами СМА 5q в Российской Федерации отличалось от ранее опубликованных расчетных показателей по выявлению СМА 5q в США, согласно которым доля пациентов со СМА 1-го типа составляет ~60 %, СМА 2-го типа – 29 %, СМА 3-го типа – 13 % [31]. Предположительно причиной полученной разницы в распределении пациентов с различными типами СМА 5q может быть более раннее внедрение программ неонатального скрининга на территории США [32].

Как известно, семьи с отягощенным анамнезом развития наследственных заболеваний относятся

к группе риска и требуют тщательного наблюдения. В проведенном нами анализе семейный анамнез СМА 5q выявлен в 106 (13,9 %) случаях. Особенно важным этапом в наблюдении таких семей является проведение генетического консультирования при планировании беременности для проведения профилактики повторного рождения больных детей в этих семьях. Тем не менее в нашем ретроспективном анализе у большинства пациентов наблюдались спорадические случаи развития СМА 5q ($n = 657$ (86,1 %)).

Клинические проявления болезни были основной причиной направления на молекулярно-генетический анализ у 633 (91,3 %) пациентов.

Исследование с целью выявления СМА 5q проводили преимущественно в лаборатории Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (у 713 (61,8 %) пациентов) и лабораториях региональных центров (у 246 (21,3 %) пациентов).

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям по лечению СМА 5q, для диагностики необходимо использовать количественные методы: мультиплексную амплификацию лигированных зондов и полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени. Однако в условиях реальной клинической практики в период проведения ретроспективного анализа эти методы использовали только в 25,8 % ($n = 193$) случаев; чаще применялся качественный метод – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (555 (74,2 %) случаев). Данные о числе копий гена *SMN2* (основного модифицирующего фактора СМА 5q) представлены в регистре только у 51,0 % пациентов ($n = 718$). Большинство пациентов со СМА 1-го типа имели 2–3 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 2-го типа – 3 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 3-го типа – 3–4 копии гена *SMN2*, пациенты со СМА 4-го типа – 4 копии гена *SMN2*. Выявленный низкий уровень определения количества копий гена *SMN2* (для сравнения: в иранском регистре СМА 5q тестирование на число копий гена *SMN2* проведено в 77 % случаев [28]) обусловлен тем, что данный анализ не являлся обязательным до момента регистрации патогенетической терапии в Российской Федерации. В настоящее время число копий гена *SMN2* является одним из критериев выбора вида терапии у пациентов со СМА 5q и определяется у всех новорожденных с подтвержденным диагнозом СМА 5q. Проведение расширенного неонатального скрининга позволяет получать регулярно объективную информацию о распределении пациентов в зависимости от числа копий гена *SMN2*. Так, по результатам скрининга за 2023 г., распределение пациентов было следующим: среди 120 пациентов с диагностированным заболеванием у 43 (35,83 %) выявлено 2 копии гена *SMN2*, у 31 (25,83 %) – 3 копии гена *SMN2*, у 32 (26,67 %) – 4 копии гена *SMN2*, у 1 (0,8 %) – 5 копий гена *SMN2*. Также у 13 (10,83 %) обнаружены химерные варианты генотипов [27]. Выявленная тен-

денция к увеличению числа пациентов с большим количеством копий гена *SMN2* (≥ 4 копий) схожа с данными, полученными в Германии в рамках пилотных проектов скрининга новорожденных, в которых доля таких пациентов составила около 40 % [33].

В настоящее время ситуация с проведением молекулярно-генетического тестирования болезни значительно улучшилась в связи с развитием оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q. По состоянию на 2024 г. диагноз устанавливается с применением количественных методов диагностики как на бессимптомной стадии болезни в рамках расширенного скрининга новорожденных, так и при наличии симптомов,стораживающих в отношении СМА, у пациентов, по разным причинам не охваченных программой скрининга новорожденных [34].

Своевременная диагностика наследственных заболеваний и назначение патогенетической терапии являются ключевыми факторами, которые могут значимо влиять на прогноз заболевания и исходы у пациентов. Важными с точки зрения практического здравоохранения являются ряд параметров, требующих динамической оценки. К ним относится длительность периода от дебюта болезни до подтверждения диагноза СМА5q. Проведенный анализ показал, что медиана задержки диагноза составила 3 мес для СМА 1-го типа ($n = 350$), 9 мес для СМА 2-го типа ($n = 463$), 20 мес для СМА 3-го типа ($n = 218$) и 68 мес для СМА 4-го типа. Задержка диагноза является общемировой проблемой при СМА [28, 29, 35]. В нашем случае она зависела от типа СМА и была дольше при СМА 3-го и 4-го типов, что можно объяснить поздней манифестацией болезни, неспецифичностью минимальных клинических проявлений и постепенностью их развития. Недостаточная информированность об особенностях СМА 3–4-го типа обычно приводит к длительному дифференциально-диагностическому поиску других неврологических заболеваний. Проведение скрининга новорожденных позволяет выявлять пациентов на досимптомной стадии заболевания. Однако у пациентов с тяжелым вариантом заболевания развитие клинических симптомов может отмечаться еще до подтверждения диагностики в рамках скрининга, что и было зафиксировано у 4 пациентов в проведенном нами анализе.

В работах по изучению естественного течения заболевания были получены данные, свидетельствующие о том, что более раннее появление первых симптомов коррелирует с тяжестью заболевания [36]. По сравнению с данными, представленными С.В. Лин и соавт. (2015 г.), возраст российских пациентов со СМА 1–2-го типа на момент дебюта болезни (медиана возраста – 3,0 и 10,0 мес соответственно) был схожим, а для СМА 3-го типа на момент дебюта болезни (медиана возраста – 25 мес) был значительно ниже, чем в цитируемом исследовании (медиана возраста – 39 мес) [35].

К другим важным временным параметрам, характеризующим сроки оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q, относится длительность периода от подтверждения диагноза до начала патогенетической терапии. Проведенное нами исследование показало, что при всех типах СМА наблюдалась значительная задержка начала терапии: медиана показателя составила 21 мес для СМА 1-го типа ($n = 192$), 59 мес для СМА 2-го типа ($n = 229$), 47 мес для СМА 3-го типа ($n = 96$) и 87 мес для СМА 4-го типа ($n = 2$). Это свидетельствует о важности медицинско-социального аспекта СМА 5q как заболевания, требующего максимально раннего начала терапии как фактора, позволяющего достичь максимальной эффективности лечения и снизить раннюю инвалидизацию, особенно у детей со СМА 1–2-го типа (по данным проведенного ретроспективного анализа, 97,7 % пациентов со СМА 1-го типа и 86,1 % пациентов со СМА 2-го типа имели статус «инвалид детства»). При этом, по ограниченным данным за I квартал 2023 г., показано, что медиана ожидания лечения у пациентов с делецией гена *SMN1*, выявленных при неонатальном скрининге, составила всего 0,5 мес, что отражает эффективность проведения массового неонатального скрининга в реальной клинической практике в отношении оптимизации сроков получения терапии.

В нашем исследовании также отмечено, что на момент проведения ретроспективного анализа информация о применяемой патогенетической терапии была указана только для 40,5 % пациентов регистра. Это не отражает точную информацию о доступе к терапии из-за неполноты исходных данных. В разных странах показатель доступа к терапии варьирует. Так, например, в иранском регистре СМА 5q терапия была доступна у 76,6 % пациентов, в аргентинском регистре СМА – у 68 % пациентов [28, 29]. В Российской Федерации в настоящее время практически все пациенты детского возраста получают патогенетическую терапию через фонд «Круг добра», регулирующий лекарственное обеспечение детей с орфанными болезнями, включая СМА 5q [25].

Проведенный анализ регистра показал, что большинство пациентов получают монотерапию разными патогенетическими препаратами. В редких случаях пациентов переключают с патогенетической терапии модификаторами сплайсинга на генозаместительную терапию. Анализ причин, повлекших необходимость переключения, в данном исследовании не проводился.

В единичных случаях применялась комбинированная терапия (назначение модификаторов сплайсинга после применения генозаместительной терапии). Анализ причин применения данного подхода не проводился. В 2024 г. был обновлен международный консенсус по генозаместительной терапии СМА 5q, в котором указано, что комбинированная терапия не должна

применяться в реальной клинической практике в связи с отсутствием убедительных доказательств о превосходящей эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией [37]. Российские эксперты придерживаются схожего мнения и не считают необходимым рекомендовать комбинированную терапию у пациентов со СМА 5q [38].

Ограничения в исследовании. В настоящем исследовании имелись ограничения, характерные для наблюдательных исследований. Источник данных мог содержать неполные данные о пациентах, если они были получены в учреждениях, не являющихся частью интегрированной сети передачи данных, зарегистрированной АО «Астон Консалтинг». Кроме того, отдельные индивидуальные карты пациентов могли содержать возможные технические ошибки ввода при заполнении и быть неполными из-за отсутствия данных. Также было отмечено, что

не все главные внештатные специалисты по медицинской генетике в регионах вводили данные о всех выявленных пациентах со СМА 5q в систему, и выборка пациентов могла быть неполной и не отражала реальную частоту выявления и распространенность СМА 5q в стране (проблема предвзятости при отборе).

Заключение

Проведенное ретроспективное исследование позволило оценить современные подходы к диагностике и лечению пациентов со СМА 5q, применяемые в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, оценить их в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и выявить потенциал для оптимизации сроков диагностики и доступа к терапии с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам со СМА 5q.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):831–46. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.004
- Prior T.W., Leach M.E., Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: GeneReviews®. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>.
- Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
- Roberts D.F., Chavez J., Court S.D. The genetic component in child mortality. *Arch Dis Child* 1970;45(239):33–8. DOI: 10.1136/adc.45.239.33
- Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H. et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012;20(1):27–32. DOI: 10.1038/ejhg.2011.134
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Spiridonova M.G. et al. Spinal muscular atrophy carrier frequency in Russian Federation. *ASHG* 2016;2476. DOI: 10.13140/RG.2.2.16245.60642
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
- Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8
- Mikhailchuk K., Shchagina O., Chukhrova A. et al. Pilot program of newborn screening for 5q spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonat Screening* 2023;9(2):29. DOI: 10.3390/ijns9020029
- Kiselev A., Maretina M., Shtykalova S. et al. Establishment of a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy in Saint Petersburg. *Int J Neonat Screening* 2024;10(1):9. DOI: 10.3390/ijns10010009
- Peeters K., Chamova T., Jordanova A. Clinical and genetic diversity of *SMN1*-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain* 2014;137(Pt 11):2879–96. DOI: 10.1093/brain/awu169
- Russman B.S. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol* 2007;22(8):946–51. DOI: 10.1177/0883073807305673
- Tizzano E.F., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017;27(10):883–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.011
- Feldkötter M., Schwarzer V., Wirth R. et al. Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358–68. DOI: 10.1086/338627
- Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Arch Neurol* 2007;64(4):522–8. DOI: 10.1001/archneur.64.4.522
- Prior T.W., Krainer A.R., Hua Y. et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the *SMN2* gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):408–13. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.08.002
- Ахьямова М.А., Шагина О.А., Поляков А.В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(4):62–73. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-62-73
- Akhkyamova M.A., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):62–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/22228721-2023-13-4-62-73
- Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. Clinical Recommendations “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Ministry of Health of Russia, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. (In Russ.).
- Благотворительный фонд помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семьи СМА». Доступно по: <https://f-sma.ru>. Charitable foundation for helping patients with spinal muscular atrophy and other neuromuscular diseases “Families of SMA”. Available at: <https://f-sma.ru>. (In Russ.).
- Vlodavets D., Reshetov D., Germanenko O. et al. SMA registry in Russia. *Neuromuscul Disord* 2017;27:S96–S249. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.137
- Hodgkinson V.L., Oskoui M., Lounsbury J. et al. The Canadian Neuromuscular Disease Registry (CNDR): A national spinal muscular atrophy registry for real-world evidence. *Can J Neurol Sci* 2020;47(6):810–5. DOI: 10.1017/cjn.2020.111

22. Finkel R.S., Day J.W., de Vivo D.C. et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):145–52. DOI: 10.3233/JND-190451
23. Pechmann A., König K., Bernert G. et al. SMARtCARE – a platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):18. DOI: 10.1186/s13023-019-0998-4
24. Lemoine M., Gomez M., Grimaldi L. et al. Le registre national SMA France: Des résultats déjà encourageants [The SMA France national registry: Already encouraging results]. *Med Sci (Paris)* 2021;37:25–9. DOI: 10.1051/medsci/2021187
25. Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) «Круг добра». Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/о-фонде/документы-фонда/>. The Circle of Kindness Foundation. Foundation to support children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare diseases. Available at: <https://фондкругдобра.рф/о-фонде/документы-фонда/>. (In Russ.).
26. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». Москва, 2022. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 274n “On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care to Patients with Congenital and/or Hereditary Diseases”. Moscow, 2022. (In Russ.).
27. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2024;103(1):16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29
Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: First results and future prospects. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2024;103(1):16–29. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29
28. Mansouri V., Heidari M., Bemanalizadeh M. et al. The first report of Iranian registry of patients with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(2):211–25. DOI: 10.3233/JND-221614
29. Vazquez G.A., Nasif S., Marciano S. et al. Sociodemographic and clinical characteristics and access to health care in patients with spinal muscular atrophy in Argentina. *Front Neurol* 2023;14:1179692. DOI: 10.3389/fneur.2023.1179692
30. Cattinari M.G., de Lemus M., Tizzano E. RegistrAME: The Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19:76–89. DOI: 10.1186/s13023-024-03071-7
31. Lally C., Jones C., Farwell W. et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):175–81. DOI: 10.1186/s13023-017-0724-z
32. Singh S., Ojodu J., Kemper A.R. et al. Implementation of newborn screening for conditions in the United States first recommended during 2010–2018. *Int J Neonatal Screen* 2023;9:20. DOI: 10.3390/ijns9020020
33. Muller-Felber W., Villa K., Schwartz O. et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 *SMN2* copies through newborn screening – opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):109–17. DOI: 10.3233/JND-200475
34. Описание программы расширенного неонатального скрининга и программы медико-генетического консультирования и генетического исследования у пациентов с симптомами СМА. Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова. Доступно по: <https://med-gen.ru>. Description of the expanded neonatal screening program and the program of medical and genetic counseling and genetic testing in patients with symptoms of SMA. Research Centre for Medical Genetics. Available at: <https://med-gen.ru>. (In Russ.).
35. Lin C.W., Kalb S.J., Yeh W.S. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: A systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2015;53(4):293–300. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
36. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83(9):810–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
37. Kirschner J., Bernert G., Butoianu N. et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2024;51:73–78. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001
38. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна* 2021;2(1):7–9. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9
Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Consensus on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal* 2021;2(1):7–9. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-1-7-9

Благодарности. Авторы выражают благодарность Дарине Вячеславовне Громыко (контрактная исследовательская организация «К-Ресерч», Смоленск, Россия) за помощь в подготовке рукописи. Авторы благодарят компанию АО «Астон Консалтинг» за техническую организацию и сопровождение исследования, а также Наталию Юрьевну Дмитриеву за статистическую и аналитическую подготовку данных для рукописи.

Acknowledgments. The authors are grateful to Darina Vyacheslavovna Gromyko (Contract Research Organization K-Research, Smolensk, Russia) for her assistance in preparing the manuscript. The authors are grateful to Aston Consulting JSC for the technical organization and support of the study, as well as to Natalya Yuryevna Dmitrieva for the statistical and analytical preparation of data for the manuscript.

Вклад авторов

Д.В. Влодавец: разработка дизайна исследования, интерпретация полученных данных;

С.И. Куцев, О.А. Шагина, А.В. Поляков: написание и редактирование статьи.

Authors' contribution

D.V. Vlodavets: development of the study design, interpretation of the obtained data;

S.I. Kutsev, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov: writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

С.И. Куцев / S.I. Kutsev: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

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

Conflict of interest. D.V. Vlodavets is the principal investigator in clinical trials of the drug riddiplam NCT02913482, NCT02908685, NCT03779334 (F. Hoffmann La Roche Ltd), nusinersen NCT04089566, NCT04729907 (Biogen Idec Research Limited), branaplam NCT02268552 (Novartis Pharmaceuticals), ANB-004 NCT05747261 (Biocad JSC). The remaining authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия).

Funding. The study was supported by Novartis Pharma LLC (Russia).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, Россия) (протокол № 08 от 13 мая 2022 г.).

Compliance with patient rights and bioethics rules. The study was approved by an independent interdisciplinary committee for ethical review of clinical trials (Moscow, Russia) (protocol No. 08 of May 13, 2022).

Участники регистра

1. Аксянова Хасяня Фатиховна, ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород.
2. Алексеева Татьяна Львовна, медико-генетическая консультация ГБУ Республики Марий Эл «Перинатальный центр», Йошкар-Ола.
3. Афанасьева Наталья Алексеевна, медико-генетический центр перинатального центра ГБУ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь.
4. Бакулина Елена Геннадьевна, АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь.
5. Беляшова Елена Юрьевна, медико-генетическая консультация ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», Оренбург.
6. Вафина Зульфия Ильсуровна, ГАУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань.
7. Величко Светлана Михайловна, Брянский клиничко-диагностический центр, Брянск.
8. Габисова Юлия Валерьевна, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ.
9. Зуева Галина Анатольевна, Центр детской неврологии и медицинской реабилитации ГБУЗ «Детская клиническая больница № 2», Тверь.
10. Иринина Наталья Анатольевна, ГБУЗ «Владимирская областная клиническая больница», Владимир.
11. Кашко Татьяна Николаевна, ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск.
12. Колбасин Лев Николаевич, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский окружной центр охраны материнства и детства», Сургут.
13. Кох Эмилия Эдуардовна, КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр», Красноярск.
14. Краева Людмила Сергеевна, медико-генетический центр (генетическая клиника) Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
15. Кузьмичева Инесса Александровна, медико-генетический центр ГБУЗ Калужской области «Калужская областная клиническая больница», Калуга.
16. Лашевич Полина Дмитриевна, Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар.
17. Максимова Юлия Владимировна, медико-генетический центр ГБУЗ Новосибирской области «Клинический центр охраны здоровья семьи и репродукции», Новосибирск.
18. Минайчева Лариса Ивановна, Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск.
19. Никонов Александр Михайлович, медико-генетический центр (генетическая клиника) КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края», Барнаул.
20. Оцова Ольга Викторовна, ГАУЗ Свердловской области «Клиничко-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург.
21. Ацирова Полина Вячеславовна, клиника патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган.
22. Павельева Оксана Павловна, ГБУ «Перинатальный центр», Курган.
23. Папина Юлия Олеговна, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.
24. Сайдаева Джамалия Хамидовна, ГБУ «Республиканский перинатальный центр», Грозный.
25. Сайфулина Елена Владимировна, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа.
26. Серебренникова Элеонора Борисовна, ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь.
27. Солдатов Анастасия Анатольевна, ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск.
28. Соловьев Сергей Владимирович, филиал «Псковский городской» ГБУЗ Псковской области «Псковская областная клиническая больница», Псков.
29. Сопрунова Ирина Владимировна, Министерство здравоохранения Астраханской области, ГБУЗ Астраханской области «Центр охраны здоровья семьи и репродукции», Астрахань.
30. Ставцева Светлана Николаевна, Департамент здравоохранения Орловской области, консультативно-диагностический центр перинатального центра БУЗ Орловской области «Клинический многопрофильный центр им. З.И. Круглой», Орел.
31. Тебиева Инна Сослановна, ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ.
32. Тухканен Екатерина Викторовна, ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск.
33. Федотова Татьяна Валерьевна, БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж.
34. Черникова Виктория Валерьевна, медико-генетическая консультация ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина», Самара.
35. Шведун Елена Владимировна, ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар.
36. Шелкова Елена Владимировна, медико-генетический центр перинатального центра ГУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза.
37. Шиповскова Екатерина Евгеньевна, ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1», Волгоград.

38. Эрбис Галина Александровна, медико-генетическая консультация ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница», Тамбов.
39. Якубовский Григорий Иосифович, ГБУ «Рязанский областной клинический перинатальный центр», Рязань.

Registry participants

1. Aksyanova Khasyanya Fatikhovna, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod.
2. Alekseeva Tatyana Lvovna, Medical and Genetic Consultation, Perinatal Center, Yoshkar-Ola.
3. Afanasyeva Nataliya Alekseevna, Medical and Genetic Center, Perinatal Center, N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol.
4. Bakulina Elena Gennadyevna, Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol.
5. Belyashova Elena Yuryevna, Medical and Genetic Consultation, Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Orenburg.
6. Vafina Zulfiya Iisurovna, Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan.
7. Velichko Svetlana Mikhaylovna, Bryansk Clinical and Diagnostic Center, Bryansk.
8. Gabisova Yulia Valeryevna, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz.
9. Zueva Galina Anatolyevna, Center for Pediatric Neurology and Medical Rehabilitation, Children's Clinical Hospital No. 2, Tver.
10. Irinina Natalya Anatolyevna, Vladimir Regional Clinical Hospital, Vladimir.
11. Kashko Tatyana Nikolaevna, Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk.
12. Kolbasin Lev Nikolaevich, Surgut District Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Surgut.
13. Kokh Emiliya Eduardovna, Krasnoyarsk Regional Medical and Genetic Center, Krasnoyarsk.
14. Kraeva Lyudmila Sergeevna, Medical Genetics Center (Genetic Clinic), Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.
15. Kuzmicheva Inessa Aleksandrovna, Medical and Genetic Center, Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga.
16. Lashevich Polina Dmitrievna, Kuban Interregional Medical and Genetic Consultation, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of Krasnodar Region, Krasnodar.
17. Maksimova Yuliya Vladimirovna, Medical and Genetic Center, Clinical Center for Family Health Protection and Reproduction, Novosibirsk.
18. Minaycheva Larisa Ivanovna, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk.
19. Nikonov Aleksandr Mikhaylovich, Medical and Genetic Center (Genetic Clinic), Consultative and Diagnostic Center of Altai Krai, Barnaul.
20. Ovsova Olga Viktorovna, Clinical and Diagnostic Center “Maternal and Child Health Protection”, Ekaterinburg.
21. Ochirova Polina Vyacheslavovna, Clinic of Spine Pathology and Rare Diseases, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Ministry of Health of Russia, Kurgan.
22. Pavelyeva Oksana Pavlovna, Perinatal Center, Kurgan.
23. Papina Yuliya Olegovna, Research Clinical Institute of Pediatrics and Children's Surgery named after Academician Y.E. Veltishev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow.
24. Saydaydaeva Dzhamilya Khamidovna, Republican Perinatal Center, Grozny.
25. Sayfullina Elena Vladimirovna, Republican Medical and Genetic Center, Ufa.
26. Serebrennikova Eleonora Borisovna, Krai Children's Clinical Hospital, Perm.
27. Soldatova Anastasiya Anatolyevna, Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk.
28. Solovveyev Sergey Vladimirovich, branch “Pskov City” of the Pskov Regional Clinical Hospital, Pskov.
29. Soprunova Irina Vladimirovna, Ministry of Health of the Astrakhan region, Family Health and Reproduction Center, Astrakhan.
30. Stavtseva Svetlana Nikolaevna, Orel Oblast Department of Health Care, Consultative and Diagnostic Center, Perinatal Center, Z.I. Kruglaya Clinical Multiprofile Center, Orel.
31. Tebieva Inna Soslanovna, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz.
32. Tukhkanen Ekaterina Viktorovna, Republican Hospital named after V.A. Baranov, Petrozavodsk.
33. Fedotova Tatyana Valeryevna, Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh.
34. Chernikova Viktoriya Valeryevna, Medical and Genetic Consultation, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara.
35. Shvedun Elena Vladimirovna, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar.
36. Shelkova Elena Vladimirovna, Medical and Genetic Center, Perinatal Center, Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Penza.
37. Shipovskova Ekaterina Evgenyevna, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd.
38. Erbis Galina Aleksandrovna, Medical and Genetic Consultation, Tambov Regional Children's Clinical Hospital, Tambov.
39. Yakubovskiy Grigoriy Iosifovich, Ryazan Regional Clinical Perinatal Center, Ryazan.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-72-80>

Молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии

А.И. Власенко¹, В.Д. Назаров², С.В. Лапин², А.В. Мазинг², Е.А. Суркова², Т.В. Блинова², М.П. Топузова¹, Т.М. Алексеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

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

Контакты: Владимир Дмитриевич Назаров nazarov19932@mail.ru

В последнее десятилетие были разработаны патогенетические методы терапии спинальной мышечной атрофии 5q, использующие разные стратегии, в том числе увеличение экспрессии гена *SMN2*, коррекцию сплайсинга *SMN2* или реэкспрессию гена *SMN1*. Несмотря на понимание генетических причин заболевания и имеющиеся методы терапии, до сих пор не до конца известно, какие молекулярные механизмы при дефиците белка SMN приводят к дегенерации моторных нейронов. Понимание молекулярных путей, вовлеченных в потерю двигательных нейронов, может помочь в разработке новых терапевтических стратегий. В статье приводятся генетические и биохимические данные, раскрывающие молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии 5q.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q, *SMN1*, *SMN2*, белок выживаемости мотонейронов, молекулярно-генетический механизм

Для цитирования: Власенко А.И., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Молекулярные механизмы нейродегенерации при спинальной мышечной атрофии. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):72–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-72-80>

Molecular mechanism of neurodegeneration in spinal muscular atrophy

A.I. Vlasenko¹, V.D. Nazarov², S.V. Lapin², A.V. Mazing², E.A. Surkova², T.V. Blinova², M.P. Topuzova¹, T.M. Alekseeva¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Vladimir Dmitrievich Nazarov nazarov19932@mail.ru

In the last decade, pathogenetic methods for the treatment of spinal muscular atrophy 5q have been developed. These include increased expression of the *SMN2* gene, correction of *SMN2* splicing, or reexpression of the *SMN1* gene. Despite the comprehension of the genetic causes of the disease and the existence of therapies, it is still not completely known which molecular mechanisms in SMN protein deficiency lead to the degeneration of motor neurons. Understanding the molecular pathways involved in the loss of motor neurons may help develop new therapeutic strategies. The article presents genetic and biochemical data that reveal the molecular mechanisms of neurodegeneration in spinal muscular atrophy 5q.

Keywords: spinal muscular atrophy 5q, *SMN1*, *SMN2*, motoneuron survival protein, molecular genetic mechanism

For citation: Vlasenko A.I., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Molecular mechanism of neurodegeneration in spinal muscular atrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):72–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-72-80>

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — прогрессирующее аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется дегенерацией α -мотонейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола головного мозга и клинически проявляется развитием периферических парезов, бульбарных и дыхательных расстройств разной степени выраженности [1, 2].

Причиной развития данной патологии является дефицит белка выживаемости мотонейронов (survival motor neuron, SMN), который кодируется одноименным геном. В 1995 г. S. Lefebvre и соавт. (1995) идентифицировали ген *SMN* и описали его как часть инвертированной дупликации размером 500 тыс. пар нуклеотидов, локализованную на длинном плече 5-й хромосомы, 5q13 [3]. Ген *SMN* представлен в геноме в 2 вариантах: *SMN1* и *SMN2*. Эти гены имеют структурное сходство. Они состоят из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 7, 8) и 8 интронов, однако различаются 5 нуклеотидами: 1 нуклеотид в интроне 6, 1 — в экзоне 7, 2 — в интроне 7, 1 — в экзоне 8. Единственным функционально значимым отличием является трансляционно молчащий переход цитозина в тимин в 7-м экзоне гена *SMN2*. Такая замена нуклеотида приводит к разрыву сайта связывания с экзонным энхансером сплайсинга. В результате инициируется альтернативный сплайсинг с пропуском 7-го экзона и экспрессируется укороченная, нестабильная форма белка SMN, которая быстро расщепляется протеасомным путем [2, 4]. Лишь 10 % транскриптов *SMN2* являются полноразмерными и кодируют полноценный белок, идентичный полученному из *SMN1*. Следовательно, мутации в гене *SMN1* приводят к дефициту белка SMN и развитию СМА. При нарушении экспрессии *SMN1* только ген *SMN2* способен продуцировать белок SMN. Небольшое количество полноразмерного белка, синтезируемого с *SMN2* (~10 %), частично компенсирует дефект *SMN1*, позволяя функционировать большинству клеток. Однако для выживания двигательных нейронов такого количества белка SMN недостаточно, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии [5]. Количество копий *SMN2* (возможно от 1 до 8 копий) обратно пропорционально степени тяжести заболевания [2, 4, 6].

Примерно 95 % пациентов являются гомозиготами, у которых происходит потеря гена *SMN1* в виде конверсии *SMN1* в *SMN2*, делеции *SMN1* или образования гибридных генов *SMN1/SMN2* [4]. Оставшиеся 5 % больных — сложные гетерозиготы, имеющие сочетание делеции или конверсии одного аллеля и точечной мутации второго [4].

Рассмотрим структуру и функции белка SMN для понимания межмолекулярных взаимодействий при СМА 5q.

SMN представляет собой белок, состоящий из 294 аминокислот, которые формируют 5 доменов:

гемин-2-связывающий домен (кодируется 2-м экзоном), тьюдоровский домен (кодируется 3-м экзоном), богатый пролином домен (кодируется экзонами 5 и 6), тирозин-глициновый бокс (кодируется экзонами 6 и 7) и последние 16 аминокислот (кодируются 7-м экзоном) [7–9]. Такая структура позволяет белку SMN олигомеризоваться и образовывать стабильный комплекс с группой белков-геминов (2–8). Важно, что гемины легко выделить с помощью коиммунопреципитации с использованием антител. Это свойство помогает исследователям изучать взаимосвязь компонентов комплекса с другими молекулами.

Белок SMN имеет множество функций в нейроне и воздействует на различные области внутриклеточного гомеостаза:

- 1) участвует в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов;
- 2) участвует в молекулярной сборке и организации телец Кахаля;
- 3) участвует в других этапах процессинга РНК, таких как локальная трансляция и транспорт;
- 4) участвует в важных функциях нейронов, таких как динамика цитоскелета и эндоцитоз;
- 5) регулирует жизненный цикл белков и убиквитин-протеасомный путь [9, 10].

Биогенез рибонуклеопротеидов

Биогенез малых ядерных рибонуклеопротеидов (мяРНП). МяРНП обеспечивают каталитические реакции, необходимые для идентификации промежуточных последовательностей интронов и лигирования последовательностей экзонов. Структура мяРНП представляет собой комплекс из малых ядерных РНК (мяРНК), гептамерного кольца белка Смита (Sm) и нескольких тканеспецифических белков. Сборка гептамерного кольца — самая важная стадия биогенеза, так как она определяет ядерную локализацию и функцию мяРНП. Именно белок SMN, а конкретно его тьюдоровский домен, вместе с несколькими белками-геминами и *unp*-взаимодействующим белком обеспечивают сборку кольца белка Sm [6, 10]. Из этого следует, что недостаток белка SMN приводит к уменьшению количества мяРНП. При этом отмечается преимущественное изменение числа минорных мяРНП в общей структуре. Минорные мяРНП ответственны за удаление интронов, содержащих U12 [6, 11].

Биохимическая основа дифференциальной чувствительности отдельных мяРНК к уменьшенной активности комплекса SMN в настоящее время не изучена. Однако недавно стало известно, что неправильный сплайсинг U12 приводит к нарушению экспрессии белка Stasimon (также известного как Tmem41b) (рис. 1). Stasimon — резидентный трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума, который улучшает двигательную функцию в животных моделях СМА [11–13]. Было замечено, что сверхэкспрессия Stasimon в про-

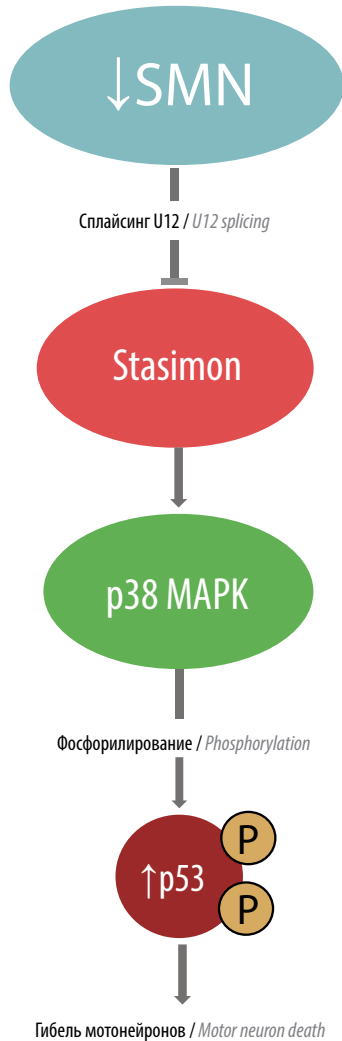


Рис. 1. Схематическое изображение роли белка Stasimon в дегенерации мотонейронов. P – фосфорилирование; p38 MAPK – p38 митоген-активируемая протеинкиназа

Fig. 1. Schematic representation of the role of Stasimon protein in motor neuron degeneration. P – phosphorylation; p38 MAPK – p38 mitogen-activated protein kinase

приоцептивных нейронах предотвращает потерю афферентных синапсов, усиливает сенсомоторную нейротрансмиссию и подавляет нейродегенерацию двигательных нейронов [14]. По какой причине при нарушении экспрессии Stasimon возникает деафферентация, до сих пор неизвестно. Но был предложен молекулярный механизм нейродегенерации мотонейронов. С.М. Simon и соавт. (2019) смогли показать взаимодействие данного белка с p38 MAPK*-зависимым сигнальным каскадом. При дефиците SMN неправильно функционирующий Stasimon активирует сигнальный путь p38 MAPK, в результате чего происходит фосфорилирование p53 и дальнейший апоптоз двигательных нейронов [14].

*MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Открытие молекулярного механизма нейродегенерации в дальнейшем может использоваться как мишень для создания методов нейропротекции при СМА.

Биогенез малых ядрышковых рибонуклеопротеидов (мякРНП). МякРНП – рибонуклеопротеид, обеспечивающий посттранскрипционные модификации рибосомных РНК и мяРНК. Комплекс мякРНП состоит из малой ядрышковой РНК (мякРНК) (определяет тип модификации) и специфических белковых факторов. Выделяют 2 основных класса мякРНК: мякРНК с Н/АСА-боксами с функцией псевдоуридилирования и мяРНК с функцией метилирования [15].

Разные мяРНК взаимодействуют с различными специфическими белковыми факторами: основные белковые компоненты мякРНК Н/АСА-боксов – с GAR1, NHP2 и NOP10; основные белковые компоненты мяРНК С/Д-боксов – с 15.5K, NOP56, NOP58 и фибрилларинном.

L. Pellizzoni и соавт. (2001) с помощью метода иммунопреципитации продемонстрировали прямое взаимодействие комплекса SMN со специфическими белками обоих мякРНК: GAR1 и фибрилларинном [16]. Для дальнейшего изучения участия комплекса SMN в метаболизме мякРНП исследователи провели трансфекцию измененного белка SMN в клетках HeLa, в результате чего произошла реорганизация мякРНП [16].

Из этого следует, что дефект SMN вызывает нарушение сборки мякРНП, а вместе с ней – посттранскрипционной модификации рибосомной РНК и мяРНК, тем самым нарушая нормальную структуру клеток.

Биогенез частицы, распознающей сигнал. Частица, распознающая сигнал (ЧРС), представляет собой цитоплазматический рибонуклеопротеид, необходимый для котрансляционной доставки секреторных и мембранных белков в эндоплазматический ретикулум. ЧРС образована 1 7SL РНК и 6 специфическими белками. N. Piazzon и соавт. (2013) смогли показать *in vitro* способность белка SMN и гемин-2 взаимодействовать с 7S РНК, а затем подтвердили их взаимосвязь *in vivo*: метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией выявил снижение уровня 7SL РНК в спинном мозге мышей со СМА [17].

Молекулярная сборка и организация телец Кахаля

Комплекс SMN локализуется как в цитоплазме, так и в ядре. Внутри ядра SMN концентрируется в тельцах Кахаля (ТК).

Тельца Кахаля – это внутриядерные органеллы, принимающие участие в заключительных этапах биогенеза сплайсосомных мяРНП. К специфичным компонентам ТК, помимо комплекса SMN, относят белок коилин (молекулярный маркер ТК), мяРНП, scaРНК (small Cajal

body-specific RNAs; специфичны только для ТК), белки ядрышек, различные базальные транскрипционные факторы, несколько киназ, голоэнзим TCAB1 [18, 19].

SMN напрямую взаимодействует с коилином через его RG-бокc. Эксперименты по трансфекции в клеточных линиях с нокаутом коилина показали, что RG-бокc необходим для рекрутирования комплекса SMN в ТК [20]. Кроме того, оказалось, что коилин конкурирует с белками Sm за связывание с SMN [20]. Возможно, это необходимо для разобщения комплекса SMN/мяРНП, сформировавшегося в цитоплазме. Используя процедуру диссоциации нейронов с дальнейшим иммуноцитохимическим и количественным анализом ядерных телец, O. Taria и соавт. (2012) продемонстрировали на мотонейронах пациентов со СМА I типа реорганизацию ТК. Исследователи наблюдали перераспределение коилина в ядрышки, нарушение накопления SMN и сплайсосомных мяРНП в ядерных тельцах и уменьшение количества ТК [21].

Так, дефицит SMN не только нарушает цитоплазматический биогенез мяРНП, но и ограничивает заключительный этап биогенеза мяРНП в ядерных компартментах, негативно влияя на сборку ТК. Подробный механизм реорганизации ТК при СМА требует дальнейшего изучения.

Влияние белка SMN на трансляцию белков

Белок SMN вовлечен в локализованную трансляцию белков в двигательных нейронах посредством участия SMN в транспорте мРНК и активации пути mTOR.

Участие белка SMN в транспорте мРНК представлено на рис. 2.

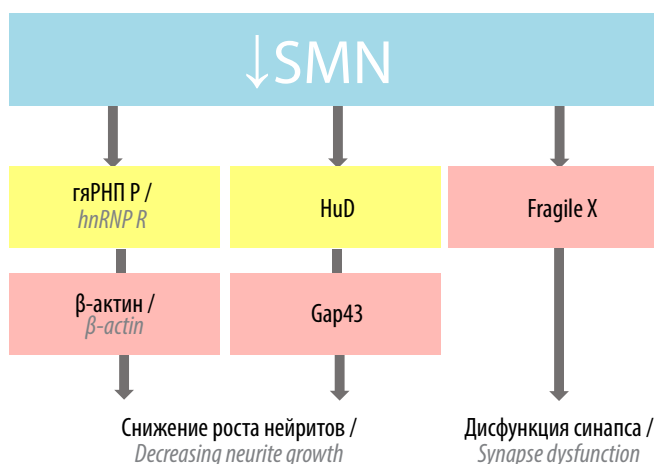


Рис. 2. Последствия отсутствия взаимодействия белка SMN с РНК-связывающими белками. гЯРНП R – гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин R; Gap43 – нейронспецифический белок 43, ассоциированный с ростом нейронов

Fig. 2. Consequences of the lack of interaction of the SMN protein with RNA-binding proteins. hnRNP R – heterogeneous nuclear ribonucleoproteins R; Gap 43 – growth associated protein 43

Известно, что белок SMN необходим для правильного транспорта РНК в аксональном компартменте. Такие РНК-связывающие белки, как гетерогенный ядерный РНП R, нейрогенный белок HuD и белок Fragile X, взаимодействуют с SMN [6].

Гетерогенный ядерный РНП R (гЯРНП) – комплекс, который обеспечивает транспорт мРНК β-актина в дистальную часть аксонов для роста нейритов в дифференцирующихся клетках PC12. W. Rossoll и соавт. (2003) продемонстрировали совместную локализацию гЯРНП R с белком SMN в пресинаптических окончаниях аксонов мотонейронов у мышей. При этом в SMN-дефицитных мотонейронах снижение роста нейритов коррелировало с уменьшением белка β-актина [22]. Данное открытие косвенно указывает на то, что количество молекул актина модифицируется в зависимости от количества SMN.

Нейрогенный белок HuD (HuD) – РНК-связывающий белок, который влияет на стабильность и транспорт мРНК. Одна из его мРНК-мишеней, Gap43, представляет собой нейронспецифический фосфопротеин, участвующий в развитии, регенерации и пластичности нейронов. Локализованная трансляция Gap43 в аксонах важна для их роста. P.Q. Duu и соавт. (2017), используя модели рыбок данио, показали низкий уровень Gap43 как у мутантов HuD, так и у мутантов SMN. Важно отметить, что трансгенная экспрессия HuD в мотонейронах мутантов SMN устраняла дефекты движения и увеличивала уровни мРНК Gap43 [23].

Белок Fragile X (FMRP) – РНК-связывающий белок, который регулирует трансляцию около 1/3 всех белков пост- и пресинаптического протеома. Следовательно, правильное функционирование FMRP важно для развития и поддержания нейронных контактов [24]. O. Vinda и соавт. (2023) обнаружили, что белки SMN и FMRP совместно фракционируют с полисомами РНК-зависимым образом [25].

Взаимодействие белков SMN и mTOR. Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) представляет собой белок, который относится к классу серин-треониновых протеинкиназ. mTOR является ключевым сигнальным белком, контролирующим скорость трансляции белков. Была установлена взаимосвязь между изменением количества белка SMN и mTOR [6, 26, 27].

По данному наблюдению выделяются 2 теории молекулярного механизма.

F. Gabanella и соавт. (2021) описали взаимосвязь между белками SMN, mTOR и нуклеолином. Нуклеолин – РНК-связывающий белок, который локализуется в ядрышке клеток и выполняет ключевую роль в продукции рибосом. Матричная РНК mTOR – основная мишень нуклеолина. Используя инновационный анализ PlaLock, который позволяет получить изображения колокализации мРНК с выбранным белково-белковым комплексом, исследователи доказали, что пул белков SMN перемещается в ассоциации с комплексом

нуклеолин-мРНК mTOR. А с помощью вестерн-блоттинга и иммуноокрашивания исследователи показали необходимость SMN в комплексе нуклеолин-мРНК mTOR для правильной компартиментализации нуклеолина [26].

М.Д. Кве и соавт. (2014) показали другую взаимосвязь, которая объединяет белки SMN, mTOR с миРНК-183. Исследователи установили повышенную экспрессию миРНК-183 в нейритах при дефиците белка SMN. С помощью измерения активности люциферазы светлячка продемонстрировано, что миРНК-183 негативно регулирует трансляцию гена *MTOR* посредством прямого связывания миРНК-183 с его 3'-нетранслируемой областью. Ингибирование экспрессии миРНК-183 в спинном мозге модели мышей СМА продлевает выживание и улучшает двигательную функцию SMN-мутантных мышей [27].

Прямая и косвенная роль белка SMN в динамике цитоскелета и везикулярного транспорта

Влияние белка SMN на динамику актина. Актиновый цитоскелет необходим для поддержания формы клеток, их движения, передачи сигналов и переноса различных молекул внутри клеток. В нервной системе целостность цитоскелета необходима для правильного функционирования синаптических окончаний, а также для роста аксонов. Полимеризация актиновых структур

вместе с сетью макрофиламентов создает физическую силу для продвижения конуса роста. Следовательно, регуляция актина необходима для правильного функционирования и выживания мотонейронов [6].

Проведенные исследования раскрывают фундаментальную роль динамики актина при СМА. Как было сказано ранее, количество молекул актина находится в прямой зависимости от связи белка SMN с гяРНП. Но существует и другой путь регуляции актина. Так, Т. Giesemann и соавт. (1999) показали взаимодействие белка SMN с профилином через богатый пролином фрагмент [28].

Профилин представляет собой мономерный актин-связывающий белок, присутствующий у млекопитающих в 2 изоформах. Он способствует росту актиновых филаментов (F-актин) за счет эффективного добавления мономеров актина к их колючому концу [29]. На моделях крыс продемонстрирована совместная локализация SMN и профилина II в цитоплазме дифференцирующихся клеток PC12 и в конусах роста нейритоподобных отростков [30]. Это позволило подумать о существовании комплекса SMN-профилин II. Действительно, А. Nölle и соавт. (2011), используя систему взаимодействия белков *in vivo*, основанную на транс-SUMOилировании белков, показали прямое взаимодействие SMN с профилином II [31]. Кроме того, они предположили молекулярный механизм возникающих изменений при СМА (рис. 3). Известно, что профилин II

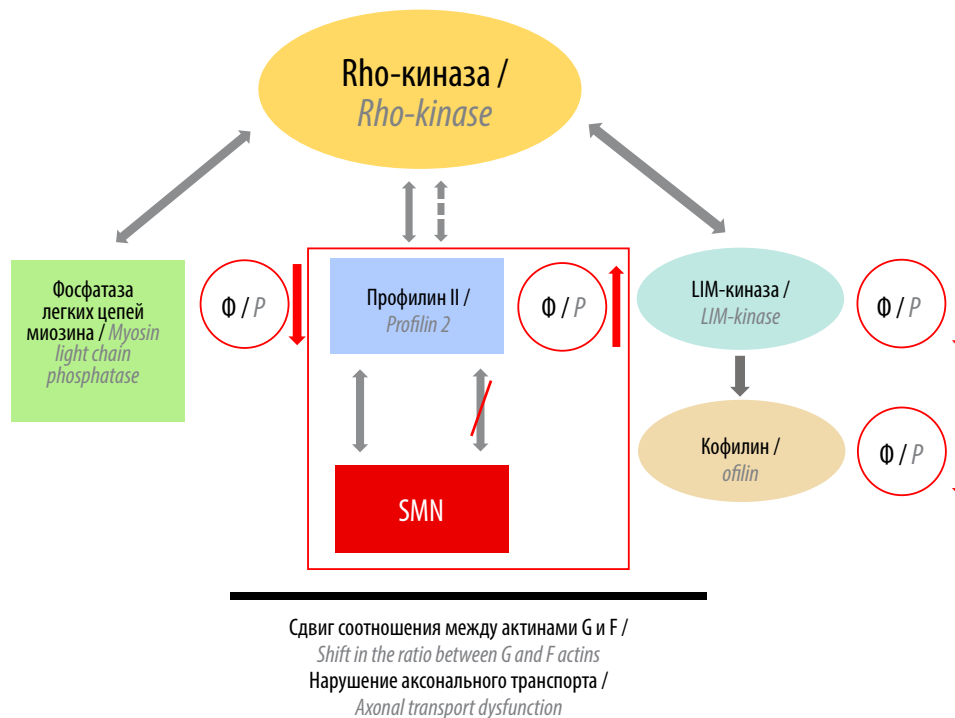


Рис. 3. Предлагаемая модель функционального взаимодействия SMN с Rho-киназой (адаптировано из А. Nölle и соавт., 2011 [31]). Ф – фосфорилирование

Fig. 3. A proposed model of functional interaction of SMN with Rho-kinase (adapted from A. Nölle et al., 2011 [31]). P – phosphorylation

отрицательно регулируется Rho-киназой (ROCK) посредством фосфорилирования. По мнению исследователей, между SMN и ROCK существует конкуренция за связывание с профилином II, что обосновывается 2 аргументами. Во-первых, при дефиците SMN происходит увеличение комплексов ROCK-профилин II. Во-вторых, другие белки, функция которых также определяется активностью Rho-киназы, становятся гипофосфорилированными [31]. Данные исследования указывают на прямую регулируемую роль SMN в функции профилина.

Следует отметить, что не все согласны с данной теорией. M. Antoine и соавт. (2020) предложили механизм опосредованной регуляции. Анализ SMN-дефицитных делящихся дрожжей показал дефект сплайсинга в гене профилина. При этом исследователям не удалось обнаружить признаков непосредственного взаимодействия SMN и профилина [32]. Важно отметить, что делящиеся дрожжи экспрессируют только 1 изоформу профилина, которая может отличаться по своей регуляции от изоформ млекопитающих. Поэтому данная теория не может быть ведущей.

Несмотря на наличие противоречий, все исследователи сходятся на том, что дефицит SMN приводит к дисфункции профилина, которая выражается в изменении соотношения G/F актина и приводит к нарушению роста нейритов.

Влияние белка SMN на динамику макрофиламентов. Микротрубочки (MT) – самые крупные и наиболее динамичные филаменты цитоскелета, состоящие из гетеродимеров α - и β -тубулина. Они участвуют во всех клеточных процессах: делении, дифференцировке, поляризации и миграции, а также обеспечивают внутриклеточный транспорт и позиционирование органелл. В зрелых нейронах стабильные MT обеспечивают структурную целостность клеток, включая аксоны и дендриты. Более того, они являются критическим компонентом аксонального транспортного механизма и участвуют в формировании и функционировании синапсов. Стабильность MT обеспечивается посттрансляционно модифицированными тубулинами и связывающимися белками: статмином (STMN1) и белком, ассоциированным с MT (MAP) [6, 33].

Неоднократно сообщалось о нарушении регуляции микротрубочек на различных моделях СМА [33–38]. В исследовании H.R. Fuller и соавт. (2016) было продемонстрировано снижение количества тубулина в мотонейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток у пациентов со СМА I типа [35]. Можно предположить, что SMN влияет на белки, регулирующие сборку и дезинтеграцию MT.

Так, H.L. Wen и соавт. (2010) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показали aberrантную активацию статмина в SMN-дефицитных клетках, которая приводила к снижению уровня полимеризованного тубулина [36]. В дальнейшем H.L. Wen и соавт. (2013) обнаружили, что сни-

жение количества статмина не предотвращало гибель мотонейронов в образцах спинного мозга мышцей со СМА [37]. Также есть исследование, демонстрирующее нормальный уровень статмина у мышцей с промежуточной формой СМА [38]. Поэтому ключевая роль статмина в снижении количества тубулина при СМА не доказана и данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Напротив, ведущую функцию MAP в дестабилизации MT удалось подтвердить. G. Voга и соавт. (2020) обнаружили выраженное снижение детирозированного α -тубулина в SMN-дефицитных клетках (детирозирование используется в качестве маркера стабильности), что помогло в дальнейшем описать молекулярный механизм дестабилизации MT при снижении концентрации MAP. Исследователи пришли к выводу, что SMN приводит к повышению общего уровня MAP1B, это увеличивает активность его мишени – белка TTL (обеспечивает ретирирование тубулина). Гиперактивность TTL снижает детирозирование α -тубулина. В результате MT становятся более динамичными и менее стабильными [33].

Дефекты везикулярного транспорта, влияющие на фенотип СМА. Мотонейроны нуждаются в надлежащей системе транспорта для переноса молекул РНК или белков в компартменты аксонов и конусов роста [6]. Среди партнеров по связыванию SMN особый интерес представляют коаномерная субъединица альфа (КОПА) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) [6].

Коаномерная субъединица альфа – субъединица гептамерного комплекса КОПИ. Составляющие комплекса покрывают везикулы и участвуют в ретроградном транспорте белков из аппарата Гольджи в эндоплазматический ретикулум. На образцах культивируемых нейронов было показано, что КОПА взаимодействует с SMN и транспортирует его в конус роста аксона [39]. Также было продемонстрировано отсутствие SMN в конусе роста при дефиците КОПА [40]. В эксперименте S.K. Custer и соавт. (2019) с трансгенной экспрессией коаомера наблюдались увеличение медианы выживаемости мышцей с 11 до 18 дней и снижение степени тяжести фенотипа СМА. Однако такой результат не был связан с увеличением количества SMN. По мнению авторов, это объясняется необходимостью КОПА в перераспределении низких уровней доступного белка SMN [41].

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа является белком «домашнего хозяйства» и участвует в гликолитическом пути, апоптозе, передаче сигналов и везикулярном транспорте [6]. ГАФДГ как важный источник энергии прикрепляется к везикулам и обеспечивает клетки АТФ для быстрого аксонального транспорта [6]. Более того, ГАФДГ взаимодействует с несколькими кальциевыми каналами и необходима для регуляции передачи сигналов кальция в клетках [6]. Снижение количества ГАФДГ при СМА было показано в протемных исследованиях [42]. Это позволяет предполо-

жить, что снижение концентрации ГАФДГ при СМА может изменить процесс везикулярного транспорта и секреции. Но данное утверждение является спорным из-за малого количества исследований.

Взаимосвязь SMN с ферментами убиквитин-протеасомного пути

Для поддержания гомеостаза всех клеток и тканей необходима правильная деградация белка.

Гидролиз белков регулируется с помощью убиквитин-протеасомной системы (УПС). УПС идентифицирует и маркирует белки для протеолиза путем ковалентного связывания убиквитина с 1 или несколькими остатками лизина. Эта реакция опосредована ферментативным каскадом E1–E2–E3** [43]. Известно, что белок SMN взаимодействует с УПС для регуляции собственной стабильности [44].

Однако существуют мнения о непосредственной роли SMN в гомеостазе самого убиквитина. Так, в последние годы исследователи обнаружили изменение количества убиквитин-активирующего фермента E1 (UBA1) при формировании нейродегенеративного процесса [45–47].

R.A. Powis и соавт. (2016) с помощью вестерн-блот-анализа продемонстрировали снижение уровня белка UBA1 в двигательных нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов со СМА I типа, примерно на 40 % [45]. Также исследователи показали увеличение двигательной активности и выживаемости мышей со СМА (тайваньской линии) с помощью инъекции AAV9-UBA1 [45].

Используя метод иммуноблоттинга, T.M. Wishart и соавт. (2014) продемонстрировали возможное физическое взаимодействие UBA1 и SMN в цитоплазме нейронов *in vivo* [46].

В 2018 г. впервые была предложена концепция нейродегенеративного процесса при участии UBA1. H.K. Shorrock и соавт. (2018) с помощью иммуногистохимического мечения везикулярных переносчиков глутамата 1 (транспортёры нейротрансмиттеров) заметили увеличение проприоцептивных входов на нижние двигательные нейроны после инъекции AAV9-UBA1 мышам со СМА (тайваньской линии). В результате была определена функция фермента как основного регулятора сенсорно-моторной связи при СМА. Чтобы идентифицировать нижележащие мишени UBA1, исследователи провели безмаркерную протеомику на клетках HEK293. Оказалось, что UBA1 регулирует экспрессию аминоксил-тРНК-синтазы, а именно белок GARS. Основываясь на данных анализа белково-специфического убиквитинирования, H.K. Shorrock и соавт. (2020) предположили, что регуляция экспрессии белка GARS не зависит от убиквитинирования с помощью UBA1, а осуществляется пока неизвестным неканоническим для фермента способом [47]. Известно, что aberrации

в гене *GARS* связаны с дистальной СМА V типа и болезнью Шарко–Мари–Тута 2D типа [48]. Эти данные поддерживают предложенную теорию механизма действия UBA1 посредством регуляции экспрессии белка GARS. Но до сих пор неизвестно, каким образом происходит снижение количества фермента UBA1 и действительно ли на данный процесс влияет дефицит белка SMN.

Таким образом, возможно влияние SMN на изменение глубокой чувствительности через нарушение гомеостаза убиквитина.

Заключение

В данной обзорной статье мы продемонстрировали множество функций, которые выполняет белок SMN в нейроне, его воздействие на различные области внутриклеточного гомеостаза: участие в биогенезе рибонуклеопротеидов, молекулярной сборке и организации ТК и трансляции белков, регуляции динамики цитоскелета, везикулярного транспорта и убиквитин-протеасомного пути. В результате мы показали взаимодействие SMN с другими белковыми структурами и те изменения, которые возникают вследствие дефицита SMN при СМА 5q. Так, дефицит SMN приводит к aberrантному биогенезу мРНК, вследствие чего нарушается экспрессия белка Stasimon, защищающего мотонейроны от дегенерации.

Функция SMN в поддержании биогенеза мРНК и ЧРС важна для всех типов клеток и определяет поражение многих органов и тканей и высокую летальность при тяжелых типах СМА. Особого внимания заслуживают взаимосвязь SMN с GARI и фибриллинном для биогенеза мРНК и взаимосвязь SMN с 7SL РНК для биогенеза ЧРС.

SMN способствует локализованной трансляции белков, необходимых для правильного роста и созревания двигательных нейронов. Такая функция реализуется при взаимодействии SMN с РНК-связывающими белками гРНК, HuD и его мишени Gap43 и FMRP, а также с комплексами mTOR–нуклеолин и mTOR–миРНК-183.

Неоспорима важность участия SMN в сборке актиновых филаментов, МТ и везикулярном транспорте. Для осуществления этих функций SMN взаимодействует с профилином II, MAP, КОПА и ГАФДГ.

Роль SMN в гомеостазе убиквитина раскрывает основу нарушений пути глубокой чувствительности при СМА. Для компенсации дефекта проприоцепции необходимо обратить внимание на взаимосвязи в триаде SMN–UBA1–GARS.

Возможно, пути для поиска новых методов терапии СМА 5q будут связаны с разработкой способов дополнительного поддержания уровня перечисленных белков. Однако молекулярные механизмы всех взаимодействий изучены недостаточно подробно и требуют проведения дальнейших исследований.

**E1 – убиквитин-активирующий фермент, E2 – убиквитин-присоединяющий фермент, E3 – убиквитин-связывающий фермент.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mercuri E., Sumner C., Muntoni F. et al. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8(1):52. DOI: 10.1038/s41572-022-00380-8
- López-Cortés A., Echeverría-Garcés G., Ramos-Medina M. Molecular pathogenesis and new therapeutic dimensions for spinal muscular atrophy. *Biology* 2022;11(6):894. DOI: 10.3390/biology11060894
- Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
- Farrar M., Kiernan M. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x
- Fallini C., Bassel, G., Rossoll W. Spinal muscular atrophy: The role of SMN in axonal mRNA regulation. *Brain Res* 2012;1462:81–92.
- Hosseiniabarkooie S., Schneider S., Wirth B. Advances in understanding the role of disease-associated proteins in spinal muscular atrophy. *Expert Rev Proteomics* 2017;14(7):581–92. DOI: 10.1080/14789450.2017.1345631
- Lefebvre S., Sarret C. Pathogenesis and therapeutic targets in spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pédiatrie* 2020; 27(7):7S3–8. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30269-4
- Chaytow H., Huang Y., Gillingwater T., Faller K. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:3877–94.
- Singh R., Howell M., Ottesen E., Singh N. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2017;1860(3):299–315. DOI: 10.1016/j.bbgrm.2016.12.008
- Coady T., Lorson C. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2011;2(4):546–64. DOI: 10.1002/wrna.76
- Doktor T., Hua Y., Andersen H. et al. RNA-sequencing of a mouse-model of spinal muscular atrophy reveals tissue-wide changes in splicing of U12-dependent introns. *Nucleic Acids Res* 2017;45(1): 395–416. DOI: 10.1093/nar/gkw731
- Lotti F., Imlach W., Saieva L. et al. An SMN-dependent U12 splicing event essential for motor circuit function. *Cell* 2012;151(2):440–54. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.012
- Van Alstyne M., Lotti F., Dal Mas A. et al. Stasimon/Tmem41b localizes to mitochondria-associated ER membranes and is essential for mouse embryonic development. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;506(3):463–70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.073
- Simon C., Van Alstyne M., Lotti F. et al. Stasimon contributes to the loss of sensory synapses and motor neuron death in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Cell* 2019;29(12):3885–901. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.058
- Назипова Н.Н. Разнообразие некодирующих РНК в геномах эукариот. *Математическая биология и биоинформатика* 2021;16(2):256–98. DOI: 10.17537/2021.16.256
- Nazipova N.N. Diversity of non-coding RNAs in eukaryotic genomes. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics* 2021;16(2):256–98. (In Russ.). DOI: 10.17537/2021.16.256
- Pellizzoni L., Baccon J., Charroux B., Dreyfuss G. The survival of motor neurons (SMN) protein interacts with the snoRNP proteins fibrillarin and GAR1. *Curr Biol* 2001;11(14):1079–88. DOI: 10.1016/S0960-9822(01)00316-5
- Piazzon N., Schlotter F., Lefebvre S. et al. Implication of the SMN complex in the biogenesis and steady state level of the signal recognition particle. *Nucleic Acids Res* 2013;41(2):1255–72. DOI: 10.1093/nar/gks1224
- Morris G. The Cajal body. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2008;1783(11):2108–15. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.07.016
- Ходюченко Т.А., Красикова А.В. Тельца Кахала и тельца гистонового локуса: молекулярный состав и функции. *Онтогенез* 2014;45(6):363–79. DOI: 10.7868/S0475145014060068
- Khodyuchenko T.A., Krasikova A.V. Cajal bodies and histone locus bodies: molecular composition and functions. *Ontogenез = Ontogenesis* 2014;45(6):363–79. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0475145014060068
- Hebert M., Szymczyk P., Shpargel K., Matera A. Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein. *Genes Develop* 2001;15(20):2720–9. DOI: 10.1101/gad.908401
- Tapia O., Bengoechea R., Palanca A. et al. Reorganization of Cajal bodies and nucleolar targeting of coilin in motor neurons of type I spinal muscular atrophy. *Histochem Cell Biol* 2012;137:657–67. DOI: 10.1007/s00418-012-0921-8
- Rossoll W., Jablonka S., Andreassi C. et al. Smn, the spinal muscular atrophy-determining gene product, modulates axon growth and localization of β -actin mRNA in growth cones of motoneurons. *Cell Biol* 2003;163(4):801–12. DOI: 10.1083/jcb.200304128
- Duy P.Q., An M., Talbot J. et al. HuD and the survival motor neuron protein interact in motoneurons and are essential for motoneuron development, function, and mRNA regulation. *Neuroscience* 2017;37(48):11559–71. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1528-17.2017
- Переверзева Д.С., Тюшкевич С.А., Горбачевская Н.Л. и др. Гетерогенность клинической картины при синдромах, ассоциированных с динамическими мутациями гена *FMRI*. *Журнал неврологии и психиатрии* 2019;119(7):70–8. DOI: 10.17116/jnevro2019119071103
- Pereverzeva D.S., Tyushkevich S.A., Gorbachevskaya N.L. et al. Heterogeneity of the clinical picture in syndromes associated with dynamic mutations of the *FMRI* gene. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(7):70–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2019119071103
- Binda O., Juillard F., Ducassou J.N. et al. SMA-linked SMN mutants prevent phase separation properties and SMN interactions with FMRP family members. *Life Sci Alliance* 2022;6(1):e202201429. DOI: 10.26508/lsa.202201429
- Gabanello F., Barbato C., Fiore M. et al. Fine-tuning of mTOR mRNA and nucleolin complexes by SMN. *Cells* 2021;10(11):3015. DOI: 10.1093/hmg/11.9.1017
- Kye M.J., Niederst E.D., Wertz M.H. et al. SMN regulates axonal local translation via miR-183/mTOR pathway. *Hum Mol Genet* 2014;23(23):6318–31. DOI: 10.1093/hmg/ddu350
- Giesemann T., Rathke-Hartlieb S., Rothkegel M. et al. A role for polyproline motifs in the spinal muscular atrophy protein SMN: Profilins bind to and colocalize with SMN in nuclear gems. *J Biol Chem* 1999;274(53):37908–14. DOI: 10.1074/jbc.274.53.37908
- Carlier M.F., Shekhar S. Global treadmilling coordinates actin turnover and controls the size of actin networks. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18(6):389–401. DOI: 10.1038/nrm.2016.172
- Sharma A., Lambrechts A., Hao Le T. et al. A role for complexes of survival of motor neurons (SMN) protein with gemins and profilin in neurite-like cytoplasmic extensions of cultured nerve cells. *Exp Cell Res* 2005;309(1):185–97. DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.05.014
- Nölle A., Zeug A., van Bergeijk J. et al. The spinal muscular atrophy disease protein SMN is linked to the Rho-kinase pathway via profilin. *Hum Mol Genet* 2011;20(24):4865–78. DOI: 10.1093/hmg/ddr425
- Antoine M., Patrick K.L., Soret J. et al. Splicing defects of the profilin gene alter actin dynamics in an *S. pombe* SMN mutant. *Iscience* 2020;23(1):100809. DOI: 10.3389/fncel.2015.00506
- Bora G., Hensel N., Rademacher S. et al. Microtubule-associated protein 1B dysregulates microtubule dynamics and neuronal mitochondrial transport in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2020;29(24):3935–44. DOI: 10.1093/hmg/ddaa275

34. Torres-Benito L., Neher M.F., Cano R. et al. SMN requirement for synaptic vesicle, active zone and microtubule postnatal organization in motor nerve terminals. *PLoS One* 2011;6(10):e26164. DOI: 10.1371/journal.pone.0026164
35. Fuller H.R., Mandefro B., Shirran S.L. et al. Spinal muscular atrophy patient iPSC-derived motor neurons have reduced expression of proteins important in neuronal development. *Front Cell Neurosci* 2016;9:506. DOI: 10.3389/fncel.2015.00506
36. Wen H.L., Lin Y.T., Ting C.H. et al. Stathmin, a microtubule-destabilizing protein, is dysregulated in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2010;19(9):1766–78. DOI: 10.1093/hmg/ddq058
37. Wen H.L., Ting C.H., Liu H.C. et al. Decreased stathmin expression ameliorates neuromuscular defects but fails to prolong survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 2013;52:94–103. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.11.015
38. Villalón E., Kline R.A., Smith C.E. et al. AAV9-Stathmin1 gene delivery improves disease phenotype in an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2019;28(22):3742–54. DOI: 10.1093/hmg/ddz188
39. Donlin-Asp P.G., Bassell G.J., Rossoll W. A role for the survival of motor neuron protein in mRNP assembly and transport. *Curr Opin Neurobiol* 2016;39:53–61. DOI: 10.1016/j.conb.2016.04.004
40. Custer S.K., Foster J.N., Astroski J.W., Androphy E.J. Abnormal Golgi morphology and decreased COPI function in cells with low levels of SMN. *Brain Res* 2019;1706:135–46. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.11.005
41. Custer S.K., Astroski J.W., Li H.X., Androphy E.J. Interaction between alpha-COP and SMN ameliorates disease phenotype in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;514(2):530–37. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.176
42. Fuller H.R., Gillingwater T.H., Wishart T.M. Commonality amid diversity: Multi-study proteomic identification of conserved disease mechanisms in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016;26(9):560–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.06.004
43. Groen E.J., Gillingwater T.H. UBA1: at the crossroads of ubiquitin homeostasis and neurodegeneration. *Trends Mol Med* 2015;21(10):622–32. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.08.003
44. Chang H.C., Hung W.C., Chuang Y.J., Jong Y.J. Degradation of survival motor neuron (SMN) protein is mediated via the ubiquitin/proteasome pathway. *Neurochem Int* 2004;45(7):1107–12. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.04.005
45. Powis R.A., Karyka E., Boyd P. et al. Systemic restoration of UBA1 ameliorates disease in spinal muscular atrophy. *JCI Insight* 2016;1(11):e87908. DOI: 10.1172/jci.insight.87908
46. Wishart T.M., Mutsaers C.A., Riessland M. et al. Dysregulation of ubiquitin homeostasis and β -catenin signaling promote spinal muscular atrophy. *J Clin Invest* 2014;124(4):1821–34. DOI: 10.1172/JCI1318
47. Shorrock H.K., van der Hoorn D., Boyd P.J. et al. UBA1/GARS-dependent pathways drive sensory-motor connectivity defects in spinal muscular atrophy. *Brain* 2018;141(10):2878–94. DOI: 10.1093/brain/awy237
48. Markovitz R., Ghosh R., Kuo M.E. et al. GARS-related disease in infantile spinal muscular atrophy: Implications for diagnosis and treatment. *Am J Med Genet A* 2020;182(5):1167–76. DOI: 10.1002/ajmg.a.61544

Вклад авторов

А.И. Власенко: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, подготовка иллюстраций;
 В.Д. Назаров: разработка концепции и дизайна статьи, редактирование статьи;
 С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, Т.В. Блинова, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Vlasenko: review of publications on the topic of the article, writing the article, preparing illustrations;
 V.D. Nazarov: development of the concept and design of the article, editing the article;
 S.V. Lapin, A.V. Mazing, E.A. Surkova, T.V. Blinova, M.P. Topuzova, T.M. Alekseeva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Власенко / A.I. Vlasenko: <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>
 В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>
 С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
 А.В. Мазинг / A.V. Mazing: <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>
 Е.А. Суркова / E.A. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>
 Т.В. Блинова / T.V. Blinova: <https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>
 М.П. Топузова / M.P. Topuzova: <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>
 Т.М. Алексеева / T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.06.2024. Принята к публикации: 25.07.2024. Опубликовано онлайн: 23.09.2024.

Article submitted: 27.06.2024. Accepted for publication: 25.07.2024. Published online: 23.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89>



Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин

Е.О. Воронцова, Е.В. Зинина, О.А. Щагина

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

Контакты: Екатерина Олеговна Воронцова vorontsova.eo@mail.ru

Дистрофинопатии – спектр X-сцепленных мышечных заболеваний, связанных с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене дистрофина (*DMD*). Как правило, заболевание развивается у лиц мужского пола, однако случаи проявления симптомов описаны и у женщин.

В обзоре представлены современные данные о проявлениях дистрофинопатий у женщин с патогенными вариантами в гене *DMD*, причины разной степени выраженности симптомов заболевания у женщин – носительниц патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов. Обсуждается значимость поиска мутаций в гене *DMD* у женщин с симптомами мышечной дистрофии и исследования статуса носительства у родственников пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера.

Ключевые слова: дистрофинопатия, *DMD*, X-инактивация, кардиомиопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия, креатинфосфокиназа

Для цитирования: Воронцова Е.О., Зинина Е.В., Щагина О.А. Мышечная дистрофия, связанная с геном *DMD*, у женщин. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):81–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89>

Muscular dystrophy associated with the *DMD* gene in women

E.O. Vorontsova, E.V. Zinina, O.A. Shchagina

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

Contacts: Ekaterina Olegovna Vorontsova vorontsova.eo@mail.ru

Dystrophinopathies are a spectrum of X-linked muscular disorders associated with pathogenic/likely pathogenic variants in the dystrophin gene (*DMD*). Typically, the condition develops in males, but cases of symptom manifestation have also been described in females.

The review presents contemporary data on the manifestations of dystrophinopathies in women with pathogenic variants in the *DMD* gene, discussing the reasons for the varying degrees of symptom expression in carrier women with pathogenic/likely pathogenic variants. It discusses the importance of mutation screening in the *DMD* gene for women presenting with muscular dystrophy symptoms and investigating carrier status in relatives of patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy.

Keywords: dystrophinopathy, *DMD*, X-inactivation, cardiomyopathy, limb-girdle muscular dystrophy, creatine phosphokinase

For citation: Vorontsova E.O., Zinina E.V., Shchagina O.A. Muscular dystrophy associated with the *DMD* gene in women. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(3):81–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-81-89>

Введение

Дистрофин-ассоциированные мышечные дистрофии включают спектр X-сцепленных мышечных заболеваний, которые связаны с патогенными или вероятно патогенными генетическими вариантами в гене

дистрофина (*DMD*) [1]. Ген *DMD* является крупнейшим из известных генов человека, >99 % этого гена представляют собой интронную последовательность. Он расположен на коротком плече X-хромосомы в локусе p21.2, геномный диапазон охватывает 2,22 млн пар

нуклеотидов, состоит из 79 экзонов, длина крупнейшей изоформы мРНК составляет 11 тыс. пар нуклеотидов [2]. В мышцах дистрофин связывает цитоскелетный F-актин с внеклеточным матриксом за счет своих N- и C-концевых доменов. Наиболее распространенные типы мутаций включают делеции, дубликации экзонов, нонсенс-мутации, к более редким относятся малые делеции и дубликации, инсерции и мутации сайта сплайсинга, в части случаев молекулярную причину известными методами выявить не удается [3]. Исследования, в которых был проведен анализ спектра мутаций, показывают различия в соотношениях типов выявленных вариантов в когортах пациентов из разных стран. Согласно глобальной базе данных TREAT-NMD *DMD*, включающей самую большую когорту пациентов с подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна (МДД)/мышечной дистрофии Беккера (МДБ), на 2013 г. доля выявленных делеций составила 68,5 %, дубликаций – 11 %, точечных мутаций – 20,6 % [4]. Частота делеций у российских пациентов оказалась меньше – 62 %, дубликации были выявлены в 14,5 %, точечные мутации – в 23,5 % случаев [5]. Большинство патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *DMD* расположены в экзонах 45–55 (47 %) и 3–9 (7 %) [6, 7].

Генетические варианты в гене *DMD*, приводящие к трансляции нефункционального белка или к полному его отсутствию, как правило, обуславливают развитие симптомов МДД, в то время как генетические варианты, частично снижающие функционирование и/или количество продукта гена, приводят к МДБ [8]. Несмотря на то, что эти заболевания описаны как X-сцепленные рецессивные, симптомы могут проявляться не только у пациентов мужского пола; женщины – носительницы вариантов в гене *DMD* могут испытывать различные проблемы со здоровьем, включающие мышечную слабость, мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, в более позднем возрасте – развитие кардиомиопатии. У некоторых женщин – носительниц мутаций в гене *DMD* не наблюдается никаких симптомов болезни, у других заболевание прогрессирует [9]. Частота проявления симптомов МДД/МДБ у носительниц мутаций в гене *DMD* оценивается в диапазоне от 2,5 до 17 % [10, 11]. Примерно 30 % случаев заболевания обусловлены мутациями *de novo*, в 70 % случаев генетические варианты наследуются от матерей, которые либо являются бессимптомными носителями, либо имеют симптомы от легкой мышечной слабости до более тяжелых клинических проявлений [9]. В очень редких случаях женщины могут иметь полный фенотип МДД [12].

Целью данной работы было обсуждение значимости и актуальности поиска мутаций в гене *DMD* у женщин с симптомами мышечной дистрофии и исследования статуса носительства у родственниц пациентов с МДД/МДБ, а также обсуждение причин разной степени выраженности симптомов заболевания у женщин –

носительниц патогенных/вероятно патогенных генетических вариантов. Для получения наиболее актуальной информации по вопросу работы был проведен поиск в базах данных PubMed, ScienceDirect, Web of Science и исследованы статьи за последние 5 лет. Например, в базе PubMed были использованы следующие комбинации: (Muscular Dystrophies [Title/Abstract]) OR (Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) OR (Duchenne Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) OR (Becker Muscular Dystrophy [Title/Abstract]) AND (Female [Title/Abstract]). В итоге было найдено 133 статьи.

Вариабельность клинической картины дистрофинопатии у женщин

Женщины – носительницы патогенных или вероятно патогенных вариантов в гене *DMD* раньше считались неманифестирующими [13]. Однако в последнее время появляется информация о том, что мышечная ткань у носительниц вариантов может быть вовлечена в значительно более легкой форме или даже в той же степени, что и у мужчин, больных МДД/МДБ. Дистрофинопатия у женщин может проявляться поражением сердца (например, дилатационной кардиомиопатией или фиброзом миокарда) [14]. К другим проявлениям, описанным у женщин-носительниц, относят прогрессирующую дистрофию скелетной мускулатуры, проявляющуюся аномальной походкой, утомляемостью. У некоторых женщин-носительниц определяются повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, сопутствующее мышечной патологии или изолированное, и когнитивные нарушения [15, 16]. В настоящее время из-за наличия разнообразных клинических проявлений у женщин предложено отказаться от термина «носитель МДД/МДБ», заменив его на «пациенты с дистрофинопатией», и в соответствии с этим лечить их, как и больных мужчин, а под термином «носитель варианта гена *DMD*» понимать тех женщин, у которых нет признаков и симптомов заболевания со стороны скелетной или сердечной мускулатуры при функциональной диагностике.

Патология скелетных мышц с проявлениями дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) среди женщин – носительниц вариантов в гене *DMD*, приводящих к МДД, встречается в 7,3–16,7 % случаев и в 0–13,3 % случаев у женщин с вариантами в гене дистрофина, приводящими к МДБ [17]. Но даже при отсутствии проявлений со стороны скелетных мышц распространенность ДКМП, симптомы которой обычно возникают только при выраженной дисфункции левого желудочка (ЛЖ), среди носительниц вариантов в гене *DMD* варьирует от 6 до 75 %, при этом частота ДКМП среди женщин в популяции составляет 0,36 % [18]. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) нарушения выявляются у 18–61 % носительниц патогенных вариантов в гене *DMD* [19–21]. Согласно и классификации кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения/Международного общества и Федерации кардиологов,

ДКМП определяют как увеличение ЛЖ с поправкой на возраст и рост с общей дисфункцией ЛЖ или снижением фракции выброса <28 % [22]. Систолическая дисфункция ЛЖ описана у 40 % женщин с генетическими вариантами в гене *DMD*, приводящими к МДД, и у 6 % носительниц вариантов, приводящих к МДБ [16]. L. Grain и соавт. сообщили о 8 (14,2 %) случаях из 56, когда женщины с патологией дистрофина имели отклонения по данным эхокардиографии (эхоКГ), но при этом не имели мышечной слабости. Частота сердечной патологии у лиц с мутациями с потерей функции (loss of function, LoF) была выше по сравнению с пациентами с мутациями, соответствующими МДБ (табл. 1) [23]. У таких пациенток чаще наблюдались развитие гипертонии, одышки при физической нагрузке и боли в груди [18]. Кардиомиопатия возникла преимущественно в задней стенке ЛЖ, и было отмечено, что у носительниц старше 40 лет имелись более обширные поражения сердца, чем у более молодых женщин [24]. Острая сердечная недостаточность и неустойчивая желудочковая тахикардия зарегистрированы как первоначальные проявления в более взрослом возрасте [25]. Кроме того, у женщин с дистрофинопатией сообщается о гипертрабекуляции ЛЖ, что приводит к повышенному риску развития сердечной недостаточности, тромбоэмболии, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [26].

S.M. Schade van Westrum и соавт. сообщили о развитии ДКМП у 9 (9 %) пациенток при продолжительном наблюдении в течение 7–10 лет, таким образом, суммарная частота развития кардиомиопатии в их ис-

следовании составила 11 %: 10 женщин с мутациями, характерными для МДД, и 1 женщина с мутациями, характерными для МДБ (10 и 1 % соответственно) [18]. Похожие результаты получены в исследованиях других авторов, где наблюдение за женщинами-носительницами проводилось в среднем в течение 5,2 года с ежегодной оценкой результатов ЭКГ и эхоКГ. Когорта включала 197 пациенток. Исследователи пришли к выводу о том, что распространенность нарушений со стороны сердца увеличивается с возрастом и прогрессирует от досимптоматической стадии, выявляемой при ЭКГ, до ДКМП в 7 % случаев (см. табл. 1) [20].

Эти наблюдения подтверждают необходимость 5-летнего кардиологического обследования функциональными методами, такими как ЭКГ и эхоКГ, у женщин-носительниц без ДКМП, поскольку, согласно рекомендациям Европейского нервно-мышечного центра (European Neuro Muscular Center, ENMC), для этой группы пациентов важны ранняя диагностика и лечение [27].

Безусловно, группа женщин с впервые выявленным снижением уровня дистрофина в биоптатах мышц, с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене *DMD* или женщины, являющиеся родственницами мужчин с подтвержденной МДД/МДБ, более тщательно обследованы по сравнению с остальным населением. Поэтому, возможно, значение частоты ДКМП среди населения, составляющее 0,36 %, является заниженным. Тем не менее не вызывает сомнения, что в группе женщин с мутациями в гене дистрофина патология сердца встречается существенно чаще.

Таблица 1. Частота встречаемости дилатационной кардиомиопатии среди женщин – носительниц вариантов в гене дистрофина
Table 1. The frequency of occurrence of dilated cardiomyopathy phenotype among female carriers with variants in the dystrophin gene

Исследование Study	Всего женщин-носительниц Female carriers in total	Пациентки с мутациями, характерными для мышечной дистрофии Дюшенна Patients with mutations typical of Duchenne muscular dystrophy		Пациентки с мутациями, характерными для мышечной дистрофии Беккера (мутации без сдвига рамки считывания) Patients with mutations typical of Becker muscular dystrophy (in-frame)		Всего случаев ДКМП, n (%) Total cases of DCM, n (%)
		Всего, n Total, n	ДКМП, n DCM, n	Всего, n Total, n	ДКМП, n DCM, n	
L. Grain et al. [23]	56	29	12	11	4	16 (28,0)
S.M. Schade van Westrum et al. [18]	99	50	10	38	1	11 (11,0)
L. Politano et al. [20]	197	92	60	27	18	78 (39,0)
<i>Всего</i> Total	352	171	82	76	23	105 (30,0)

Примечание. ДКМП – дилатационная кардиомиопатия.
Note. DCM – dilated cardiomyopathy.

В настоящее время признано, что позднее начало терапии или чрезмерно осторожное применение кардиопротекторных препаратов у детей с дистрофинопатией приводит к утрате возможностей смягчения осложнений заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, которые впоследствии не могут быть скомпенсированы даже оптимизированным кардиологическим лечением в более позднем взрослом возрасте [28]. Базовое кардиологическое обследование, включающее ЭКГ в 12 отведениях и эхоКГ, рекомендуется регулярно проводить после подтверждения носительства заболевания молекулярно-генетическими методами. Результаты этой первоначальной оценки служат основой для принятия решений относительно мониторингования состояния пациента [28].

Имеются данные о применении аталурена у женщин с дистрофинопатией с нонсенс-вариантами в гене *DMD*. В исследованиях отмечено, что у таких женщин наблюдаются увеличение мышечной силы, улучшение двигательных навыков, восстановление способности ходьбы без поддержки, но в то же время часть пациенток со временем полностью утрачивают способность ходить [29, 30]. Для более точной оценки необходимо проводить больше исследований, оценивающих влияние патогенетической терапии МДД/МДБ у манифестирующих женщин-носительниц, однако уже сейчас исследования показывают, что женщинам с клинической картиной дистрофинопатии необходимо использовать те же терапевтические подходы, что и у мужчин с МДД/МДБ.

Таким образом, генетическое тестирование бессимптомных матерей и других родственниц, являющихся потенциальными носительницами патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене дистрофина, так же важно, как и обнаружение генетических вариантов у лиц мужского пола с МДД/МДБ, поскольку необходимо выявить тех пациенток, симптомы дистрофинопатии у которых могут начать прогрессировать во взрослом возрасте, для своевременного направления их на диагностику и начала ранней терапии сердечных осложнений [31, 32]. Обследование женщин должно включать электронейромиографию, ЭКГ, эхоКГ, оценку когнитивных функций и определение активности КФК крови [28].

Ген *DMD* как причина поясно-конечностной мышечной дистрофии у женщин

У некоторых пациенток с диагнозом поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД) при исследовании биоптатов мышц методами иммунофлуоресценции и иммуноблоттинга обнаруживается низкая экспрессия белка дистрофина, что позволяет предположить диагноз МДД/МДБ и отправить пациентку на молекулярно-генетическую диагностику. Е. Arikawa и соавт. провели исследование, где было показано, что после анализа содержания дистрофина в мышцах

методами иммунофлуоресценции и иммуноблоттинга части пациентов мужского и женского пола был установлен более точный диагноз, который предполагает МДД/МДБ [33]. С.С. Richards и соавт. описали семейный случай МДД: одной из монозиготных близнецов был установлен диагноз ПКМД, однако уровень КФК и данные биопсии мышц соответствовали МДД. В результате исследования гена *DMD* у обеих близнецов и матери была обнаружена делеция 47–52-го экзона гена в гетерозиготном состоянии (табл. 2). Наличие симптомов мышечной дистрофии у одной из близнецов исследователи объяснили неравной лайонизацией [34]. Следовательно, при наличии клинической картины мышечной дистрофии даже при отсутствии родственников с МДД/МДБ нельзя исключать этот диагноз, и необходимо провести исследование, включающее ген дистрофина.

S. Mercier и соавт., R. Pora и соавт. в своих исследованиях описали девочек с дистрофинопатией, которые имели либо семейную историю заболевания, либо проявления мышечной дистрофии, возраст на момент установления диагноза варьировал от 1 до 22 лет. Все пациентки были обследованы на носительство мутаций в гене *DMD* с использованием метода мультиплексной амплификации лигированных зондов (делеции/дупликации) или секвенирования по Сэнгеру, в результате обнаружены делеции, дупликации и точечные варианты. Из клинических проявлений у пациенток были отмечены мышечные симптомы: задержка начала ходьбы, нарушение походки, мышечная слабость и повышение уровня КФК [15, 16, 35]. Исследователи у 59,2 % женщин выявили неравновесную X-инактивацию — была инактивирована X-хромосома без мутации в гене *DMD*, что могло играть значительную роль в развитии симптомов заболевания. В остальных случаях наблюдалась равновесная X-инактивация [16]. Было отмечено, что женщины с умеренным/тяжелым поражением мышц демонстрируют умеренно или крайне смещенную X-инактивацию, особенно при ранней манифестации заболевания. У женщин с более легкими клиническими симптомами наблюдается сбалансированная X-инактивация [36]. В исследовании R. Pora и соавт. у 7 пациенток наблюдались симптомы заболевания, такие как слабость конечностей, нарушение походки или непереносимость физических упражнений, дегенеративное изменение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц, у других 8 пациенток стойкое повышение уровня КФК было обнаружено случайно. Повышение уровня КФК варьировало в пределах от 392 до 13 000 Ед/л, не зависело от типа мутации и наблюдалось как у пациенток без выраженных клинических проявлений, так и у симптоматических носительниц мутаций в гене *DMD*. Однако при наблюдении в течение 1–11 лет пациенток с гиперКФКемией без видимых клинических проявлений мышечные симптомы заболевания также появились: наблюдались очень легкая мышечная слабость,

сколиоз, гипертрофия икроножных мышц и лордоз во время ходьбы [35]. В большинстве случаев молекулярная причина болезни у пациенток была установлена с использованием таргетного исследования гена дистрофина. Таким образом, вероятность наличия других форм ПКМД у этих женщин также не исключается. Однако симптомы заболевания во всех случаях были специфичны для МДД/МДБ, часть женщин имели семейную историю заболевания, во многих случаях проведенные исследования подтверждали дегенерацию мышечных волокон и отсутствие дистрофина на белковом уровне. Результаты исследований показывают значимость мониторинга уровня КФК в крови женщин, имеющих патогенные варианты в гене *DMD*, поскольку повышение уровня КФК является ранним предиктором прогрессирования симптомов дистрофинопатии.

Таким образом, для уточнения диагноза при наличии симптомов мышечной дистрофии у женщин важно проведение молекулярно-генетического тестирования, включающего исследование гена *DMD*, даже при отсутствии семейного анамнеза заболевания.

Возможные генетические причины, объясняющие развитие дистрофинопатии у женщин

К механизмам, приводящим к развитию МДД и МДБ у женщин, относят синдром Тернера (кариотип 45,X) [37], несбалансированную инактивацию X-хромосомы, смещенную в пользу хромосомы без мутации в гене *DMD* [38], сбалансированную X-аутосомную транслокацию с участием региона Xp21 [39, 40], однородительскую дисомию X-хромосомы [41], изохромосому Xq [42], мутации в обеих X-хромосомах, в 2 аллелях гена *DMD* [43], одновременное возникновение мутаций как в гене дистрофина, так и в генах рецепторов андрогенов (46,XY) [44].

Ранее считалось, что наличие клинических проявлений у женщин — носительниц 1 патогенного/вероятно патогенного генетического варианта в гене *DMD* напрямую зависит от степени инактивации X-хромосомы с мутацией: если инактивирована X-хромосома без мутации в гене *DMD*, женщина будет иметь клинические проявления, и, наоборот, при смещении инактивации в пользу хромосомы с патогенным/вероятно патогенным генетическим вариантом женщина будет бессимптомным носителем [34, 45, 46]. При выявлении сбалансированной X-инактивации оценить прогноз заболевания являлось трудной задачей. В то же время D.R. Sumita и соавт. было проведено исследование несбалансированной X-инактивации в группе женщин, имеющих вариант в гене *DMD*, по сравнению с женщинами в контрольной группе и показано присутствие асимметричной инактивации X-хромосомы в обеих группах, причем примерно на одинаковом уровне (19 и 24 % соответственно) [47]. Это свидетельствует

о том, что несбалансированная X-инактивация, определенная в периферической крови женщин, не единственный фактор проявления симптомов у женщин, а возможно, вообще не оказывает влияния на проявление симптомов [10, 16, 47].

Стоит учитывать, что чаще всего для анализа доступна кровь пациента, в то время как анализ биоптата мышц у лиц с дистрофинопатией является более информативным. Существуют данные, которые подтверждают значительную статистическую корреляцию степени X-инактивации в периферической крови с другими тканями, например мышцами; и в то же время получены результаты, показывающие разный уровень X-инактивации в разных тканях, даже имеющих одинаковое эмбриональное происхождение [48–50]. Отсутствие четкой корреляции между фенотипом и паттерном X-инактивации, обнаруженным в периферической крови, можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, предположение о том, что статус метилирования локуса андрогенного рецептора (Xq12), на основании которого проводится оценка инактивации X-хромосомы, отражает статус метилирования локуса *DMD* (Xp21.1) на X-хромосомах мышечной ткани, может быть неверным. Во-вторых, паттерн инактивации X-хромосомы, установленный по ДНК лимфоцитов периферической крови, может не отражать паттерн X-инактивации в мышцах у всех пациентов. В-третьих, значительный вклад в развитие клинической картины дистрофинопатии может вносить ранняя клональная экспансия асимметричной популяции клеток-предшественников с другим значением X-инактивации. И, в-четвертых, поскольку миоциты поперечнополосатой скелетной мускулатуры представляют собой многоядерные клетки, функциональность клеток может зависеть от процентного соотношения инактивации X-хромосомы сразу в нескольких ядрах [10]. Поэтому судить о степени зависимости клинических проявлений МДД/МДБ от паттерна инактивации X-хромосомы можно лишь при исследовании мышечной ткани женщин с дистрофинопатией.

Заключение

Таким образом, проведение молекулярно-генетического исследования и выявление мутации в гене дистрофина у женщин, имеющих родственников с МДД/МДБ, или у пациенток с симптомами ПКМД необходимо для ранней профилактики возможных симптомов заболевания.

По данным литературы, к наиболее распространенной патологии у женщин с дистрофинопатией относят ДКМП, частота которой может достигать 75 % у женщин с патогенными/вероятно патогенными вариантами в гене *DMD*. Значимым методом диагностики является базовое кардиологическое обследование, включающее ЭКГ и эхоКГ, по индивидуальным рекомендациям, оценивающие степень вовлеченности миокарда ЛЖ.

Таблица 2. Клиническая картина, характерная для женщин с дистрофинопатией
 Table 2. The clinical profile characteristic of women with dystrophinopathy

Исследования Study	Возраст женщины, лет (возраст манифестации, лет) Woman's age, years (age of manifestation, years)	Основные симптомы Main symptoms	Уровень КФК, Ед/л СК level, U/l	X-инактивация X-inactivation	Мутация в DMD Mutation in DMD	Семейный анамнез Family history
A. Tunteeratum et al. [25]	69 (30)	Слабость проксимальных мышц, ортопноэ, одышка, миалгия после физических нагрузок, трудности при вставании со стула, трудности подъема по лестнице Proximal muscle weakness, orthopnea, shortness of breath, myalgia after physical exertion, difficulty rising from the sitting position, difficulty climbing stairs	937 (6652)	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготная дупликация 1–6-го экзонов Heterozygous duplication of exons 1–6	Двое сыновей страдали мышечным заболеванием и умерли от дыхательной недостаточности в 22 и 29 лет Two sons suffered from a muscular disease and died from a respiratory failure at the ages of 22 and 29
C.S. Richards et al. [34]	19 (с рождения) 19 (from birth)	Гипотония, задержка моторного развития с прогрессирующей мышечной слабостью в проксимальных отделах рук и ног, частые падения, крыловидные лопатки Hypotonia, delayed motor development with progressive muscle weakness in the proximal arms and legs, frequent falls, winged scapulae	В 42–92 раза выше нормы 42–92 times higher than normal	Активна хромосома с мутацией The chromosome with the mutation is active	Гетерозиготная делеция 47–52-го экзонов Heterozygous deletion of exons 47–52	Был установлен диагноз ПКМД, мутации выявлены у сестры и матери в гетерозиготном состоянии A diagnosis of LGMD was made; mutations were identified in the sister and mother in a heterozygous state
R. Pava et al. [35]	17 (3) 5 (1)	Гипотония, псевдогипертрофия икроножных мышц, сколиоз, дефицит внимания, дегенеративное повреждение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц Hypotonia, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, scoliosis, attention deficit disorder, and degenerative muscle fiber damage were identified by muscle biopsy	1062	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготный точечный нонсенс-вариант с.10171C>T (p.R339IX) в экзоне 70 Heterozygous nonsense variant c.10171C>T (p.R339IX) in exon 70	Нет данных No data
		Псевдогипертрофия икроножных мышц, лордоз, поведенческие проблемы, дегенеративное повреждение мышечных волокон, выявленное при биопсии мышц Pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, lordosis, behavioral problems, and degenerative muscle fiber damage were identified by muscle biopsy	8940	Не проводилось Not carried out	Гетерозиготная делеция экзона 8 Heterozygous deletion of exon 8	Аналогичная делеция у матери, которая является бессимптомной носительницей A similar deletion in the mother's genome, she is an asymptomatic carrier

Окончание табл. 2
End of table 2

Исследование Study	Возраст женщины, лет (возраст манифестации, лет) Woman's age, years (age of manifestation, years)	Основные симптомы Main symptoms	Уровень КФК, Ед/л CK level, U/l	X-инактивация X-inactivation	Мутация в DMD Mutation in DMD	Семейный анамнез Family history
S. Mercier et al. [15]	5 (2)	Проксимальная мышечная слабость, миалгия, дистрофия, псевдогипертрофия икроножных мышц Proximal muscle weakness, myalgia, dystrophy, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles	4671	50/50 %	Гетерозиготный точечный нонсенс-вариант (экзон 66): с.9568С>Т, (p.Arg3190X) Heterozygous nonsense variant (exon 66): c.9568C>T, (p.Arg3190X)	Родственники с МДД Relatives with DMD
	20 (с рождения) 20 (from birth)	Проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей, псевдогипертрофия икроножных мышц, инвалидизация, потеря навыков самообслуживания Proximal muscle weakness of the upper and lower extremities, pseudohypertrophy of the gastrocnemius muscles, disability, loss of self-care skills	1827	100 % активация хромосомы с мутацией/0 % нормальная хромосома 100 % activation of chromosome with mutation/0 % normal chromosome	Гетерозиготная делеция экзона 44 Heterozygous deletion of exon 44	Родственники с МДД Relatives with DMD

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа; ПКМД — поясно-конечностная мышечная дистрофия; МДД — миодистрофия Дюшенна.
Note. CK — creatine phosphokinase; LGMD — limb-girdle muscular dystrophy; DMD — Duchenne muscular dystrophy.

Сохранение сердечной функции является важным условием для большей продолжительности жизни у женщин с МДД. Помимо сердечной патологии, у них также наблюдаются симптомы со стороны скелетной мускулатуры: нарушение походки, мышечная слабость.

Биохимическим маркером поражения мышечной ткани является повышение уровня КФК в крови. Наблюдение за динамикой этого показателя у женщин с вариантами в гене *DMD* является важным прогностическим признаком.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Salari N., Fatahi B., Valipour E. et al. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2022;17:96. DOI: 10.1186/s13018-022-02996-8
- Keegan N.P. Pseudoexons of the *DMD* gene. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):77–95. DOI: 10.3233/JND-190431
- Magri F., Govoni A., D'Angelo M.G. et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol* 2011;258(9):1610–23. DOI: 10.1007/s00415-011-5979-z
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD *DMD* Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Nakamura A., Shiba N., Miyazaki D. et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet* 2017;62(4):459–63. DOI: 10.1038/jhg.2016.152
- Nakamura A., Fueki N., Shiba N. et al. Deletion of exons 3–9 encompassing a mutational hot spot in the *DMD* gene presents an asymptomatic phenotype, indicating a target region for multiexon skipping therapy. *J Hum Genet* 2016;61(7):663–7. DOI: 10.1038/jhg.2016.28
- Torella A., Zanolio M., Zeuli R. et al. The position of nonsense mutations can predict the phenotype severity: A survey on the *DMD* gene. *PLoS One* 2020;15(8):e0237803. DOI: 10.1371/journal.pone.0237803
- Gruber D., Lloyd-Puryear M., Armstrong N. et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy-early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022;190(2):197–205. DOI: 10.1002/ajmg.c.32000
- Soltanzadeh P., Friez M.J., Dunn D. et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of *DMD* mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;20(8):499–504. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.05.010
- Heide S., Afenjar A., Ederly P. et al. Xp21 deletion in female patients with intellectual disability: Two new cases and a review of the literature. *Eur J Med Genet* 2015;58(6–7):341–5. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.04.003
- Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
- Demos J., Dreyfus J.C., Schapira F. et al. Biological anomalies in the apparently healthy transmitters of muscular dystrophy. *Rev Can Biol* 1962;21:587–97.
- Masárová L., Panovský R., Pešl M. et al. Correction: Myocardial native T1 mapping and extracellular volume quantification in asymptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy gene mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):331. DOI: 10.1186/s13023-023-02922-z
- Mercier S., Toutain A., Toussaint A. et al. Genetic and clinical specificity of 26 symptomatic carriers for dystrophinopathies at pediatric age. *Eur J Hum Genet* 2013;21(8):855–63. DOI: 10.1038/ejhg.2012.269
- Ishizaki M., Kobayashi M., Adachi K. et al. Female dystrophinopathy: Review of current literature. *Neuromuscul Disord* 2018;28(7):572–81. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.04.005
- Hoogerwaard E.M., Bakker E., Ippel P.F. et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: A cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2116–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)10028-4
- Schade van Westrum S.M., Hoogerwaard E.M., Dekker L. et al. Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurology* 2011;77(1):62–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318221ad14
- Codd M.B., Sugrue D.D., Gersh B.J. et al. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80(3):564–72. DOI: 10.1161/01.cir.80.3.564
- Politano L., Nigro V., Nigro G. et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996;275(17):1335–8.
- Mccaffrey T., Guglieri M., Murphy A.P. et al. Cardiac involvement in female carriers of Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2017;55(6):810–8. DOI: 10.1002/mus.25445
- Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841–2. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841
- Grain L., Cortina-Borja M., Forfar C. et al. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001;11(2):186–91. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00185-1
- Walcher T., Steinbach P., Spiess J. et al. Detection of long-term progression of myocardial fibrosis in Duchenne muscular dystrophy in an affected family: A cardiovascular magnetic resonance study. *Eur J Radiol* 2011;80(1):115–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.005
- Tunteeratum A., Witoonpanich R., Phudhichareonrat S. et al. Congestive heart failure with rhabdomyolysis and acute renal failure in a manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy with duplication of dystrophin gene. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;11(1):49–53. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181adcd47
- Finsterer J., Stollberger C. Muscle, cardiac, and cerebral manifestations in female carriers of dystrophin variants. *J Neurol Sci* 2018;388:107, 108. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.015
- Bushby K., Muntoni F., Bourke J.P. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13(2):166–72. DOI: 10.1016/s0960-8966(02)00213-4
- Bourke J., Turner C., Bradlow W. et al. Cardiac care of children with dystrophinopathy and females carrying *DMD*-gene variations.

- Open Heart 2022;9(2):e001977.
DOI: 10.1136/openhrt-2022-001977
29. Dori A., Scutifero M., Passamano L. et al. Treatment with ataluren of four symptomatic nmDMD carriers. A pilot study. *Acta Myol* 2024 43(1):8–15. DOI: 10.36185/2532-1900-398
 30. D'Ambrosio P., Orsini C., Nigro V. et al. Therapeutic approach with Ataluren in Duchenne symptomatic carriers with nonsense mutations in dystrophin gene. Results of a 9-month follow-up in a case report. *Acta Myol* 2018;37(4):272–4.
 31. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
 32. Quak Z.X., Tan S.M.L., Tan K.B. et al. A manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy: Importance of genetics for the dystrophinopathies. *Singapore Med J* 2023;64(1):81–7. DOI: 10.4103/singaporemedj.SMJ-2021-356
 33. Arikawa E., Hoffman E.P., Kaido M. et al. The frequency of patients with dystrophin abnormalities in a limb-girdle patient population. *Neurology* 1991;41(9):1491–6. DOI: 10.1212/wnl.41.9.1491
 34. Richards C.S., Watkins S.C., Hoffman E.P. et al. Skewed X inactivation in a female MZ twin results in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1990;46(4):672–81.
 35. Papa R., Madia F., Bartolomeo D. et al. Genetic and early clinical manifestations of females heterozygous for Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2016;55:58–63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.11.004
 36. Viggiano E., Ergoli M., Picillo E. et al. Determining the role of skewed X-chromosome inactivation in developing muscle symptoms in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 2016;135(7):685–98. DOI: 10.1007/s00439-016-1666-6
 37. Chelly J., Marlhens F., Le Marec B. et al. *De novo* DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 1986;74(2):193–6. DOI: 10.1007/BF00282093
 38. Tanner S.M., Orstavik K.H., Kristiansen M. et al. Skewed X-inactivation in a manifesting carrier of X-linked myotubular myopathy and in her non-manifesting carrier mother. *Hum Genet* 1999;104(3):249–53. DOI: 10.1007/s004390050943
 39. Verellen-Dumoulin C., Freund M., De Meyer R. et al. Expression of an X-linked muscular dystrophy in a female due to translocation involving Xp21 and non-random inactivation of the normal X chromosome. *Hum Genet* 1984;67(1):115–9. DOI: 10.1007/BF00270570
 40. Pluta N., von Moers A., Pechmann A. et al. Whole-genome sequencing identified new structural variations in the DMD gene that cause Duchenne muscular dystrophy in two girls. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13567. DOI: 10.3390/ijms241713567
 41. Quan F., Janas J., Toth-Fejel S. et al. Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1997;60(1):160–5.
 42. Ou Z., Li S., Li Q. et al. Duchenne muscular dystrophy in a female patient with a karyotype of 46,X,i(X)(q10). *Tohoku J Exp Med* 2010;222(2):149–53. DOI: 10.1620/tjem.222.149
 43. Fujii K., Minami N., Hayashi Y. et al. Homozygous female Becker muscular dystrophy. *Am J Med Genet A* 2009;149A(5):1052–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.32808
 44. Katayama Y., Tran V.K., Hoan N.T. et al. Co-occurrence of mutations in both dystrophin- and androgen-receptor genes is a novel cause of female Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet* 2006;119(5):516–9. DOI: 10.1007/s00439-006-0159-4
 45. Tihy F., Vogt N., Recan D. et al. Skewed inactivation of an X chromosome deleted at the dystrophin gene in an asymptomatic mother and her affected daughter. *Hum Genet* 1994;93(5):563–7. DOI: 10.1007/BF00202824
 46. Giliberto F., Radic C.P., Luce L. et al. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): Genetic and clinical characterization. *J Neurol Sci* 2014;336(1–2):36–41. DOI: 10.1016/j.jns.2013.09.036
 47. Sumita D.R., Vainzof M., Campiottio S. et al. Absence of correlation between skewed X inactivation in blood and serum creatine-kinase levels in Duchenne/Becker female carriers. *Am J Med Genet* 1998;80(4):356–61.
 48. Azofeifa J., Voit T., Hübner C. et al. X-chromosome methylation in manifesting and healthy carriers of dystrophinopathies: Concordance of activation ratios among first degree female relatives and skewed inactivation as cause of the affected phenotypes. *Hum Genet* 1995;96(2):167–76. DOI: 10.1007/BF00207374
 49. Bittel D.C., Theodoro M.F., Kibiryeva N. et al. Comparison of X-chromosome inactivation patterns in multiple tissues from human females. *J Med Genet* 2008;45(5):309–13. DOI: 10.1136/jmg.2007.055244
 50. Matthews P.M., Benjamin D., Van Bakel I. et al. Muscle X-inactivation patterns and dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy carriers. *Neuromuscul Disord* 1995;5(3):209–20. DOI: 10.1016/0960-8966(94)00057-g

Вклад авторов

Е.О. Воронцова: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, дизайн таблиц;

Е.В. Зинина: обсуждение актуальности темы, обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Щагина: формирование направления исследования, редактирование статьи.

Authors' contributions

E.O. Vorontsova: review of publications on the topic of the article, writing the article, design of tables;

E.V. Zinina: discussion of the relevance of the topic, review of publications on the topic of the article;

O.A. Shchagina: formation of the research direction, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Воронцова / E.O. Vorontsova: <https://orcid.org/0000-0003-2291-6485>

Е.В. Зинина / E.V. Zinina: <https://orcid.org/0000-0001-5017-7996>

О.А. Щагина / 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.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.06.2024. **Принята к публикации:** 26.07.2024. **Опубликована онлайн:** 23.09.2024.

Article submitted: 28.06.2024. **Accepted for publication:** 26.07.2024. **Published online:** 23.09.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы

С.А. Зайцевская, Н.А. Супонева, К.В. Антонова, Д.А. Гришина, А.М. Нарбут
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Софья Александровна Зайцевская sona-zait@mail.ru

Стероидная миопатия – распространенная лекарственно-индуцированная невоспалительная миопатия, которая возникает у пациентов, длительно принимающих глюкокортикостероиды для лечения различных аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваний. В неврологической практике преднизолон и другие аналоги по фармакологической группе являются лекарственными средствами первого выбора патогенетической терапии ряда дисиммунных нервно-мышечных заболеваний, включая аутоиммунную миастению. Длительный прием высоких терапевтических доз стероидных препаратов для лечения аутоиммунной миастении приводит как к острому, так и к хроническому развитию индуцированной глюкокортикостероидами проксимальной мышечной слабости и атрофии. Стероидная миопатия наряду с другими нежелательными побочными эффектами терапии глюкокортикостероидами влияет на приверженность пациентов лечению и качество их жизни, поэтому улучшение понимания клинических и диагностических аспектов заболевания, а также совершенствование методов профилактики побочных эффектов являются актуальными и важными направлениями новых исследований. В настоящем обзоре представлены данные мировой литературы о методах диагностики, стратегиях профилактики и лечения стероидной миопатии.

Ключевые слова: стероидная миопатия, аутоиммунная миастения, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Зайцевская С.А., Супонева Н.А., Антонова К.В. и др. Стероидная миопатия у пациентов с аутоиммунной миастенией: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):90–101.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review

S.A. Zaytsevskaya, N.A. Suponeva, K.V. Antonova, D.A. Grishina, A.M. Narbut

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

Contacts: Sofya Aleksandrovna Zaytsevskaya sona-zait@mail.ru

Steroid myopathy is a common drug-induced non-inflammatory myopathy that affects patients requiring long-term glucocorticoid treatment for various autoimmune, inflammatory and oncological diseases. According to the neurology clinical practice guidelines, non-fluorinated glucocorticoids are the first-line pathogen-directed therapy for a number of dysimmune neuromuscular disorders, including myasthenia gravis. Long-term high-dose steroid treatment regime for myasthenia gravis leads to both acute and chronic development of glucocorticoids-induced proximal muscle weakness and atrophy. Steroid myopathy, along with other undesirable side effects of glucocorticoids therapy, impact health-related quality of life, patient satisfaction and adherence to treatment. Hence, further studies are required to expand our knowledge of clinical evaluation, diagnostic testing and prevention approaches for glucocorticoids-induced myopathy. The aim of this literature review is to analyze existing data on pathogenesis, diagnostic tools and treatment strategies for steroid myopathy.

Keywords: steroid myopathy, myasthenia gravis, glucocorticoids

For citation: Zaytsevskaya S.A., Suponeva N.A., Antonova K.V. et al. Steroid myopathy in patients with myasthenia gravis: a literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):90–101. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-90-101>

Введение

Стероидная миопатия, или глюкокортикостероид-индуцированная миопатия (ГКС-индуцированная миопатия), является наиболее распространенной токсической невоспалительной миопатией, поражающей >60 % пациентов, принимающих преднизолон в дозе >40 мг/сут [1]. Глюкокортикостероиды (ГКС) были введены в клиническую практику в качестве лекарственных средств в 1948 г., и уже через 10 лет, в 1958 г., E.L. Dubois впервые описал 6 случаев развития проксимальной мышечной слабости у пациентов с системной красной волчанкой, получавших триамцинолон [2]. Затем G.T. Perkoff и соавт. в 1959 г. описали похожее развитие мышечной слабости и атрофии у пациентов с гематологическими заболеваниями, принимавших кортизон и преднизолон [3]. Тем не менее, несмотря на риск развития ятрогенной ГКС-индуцированной миопатии наряду с большим спектром других побочных эффектов, ГКС продолжают активно использовать в качестве эффективного и относительно недорогого метода лечения многих системных и аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунной миастении. В европейских рекомендациях от 2015 г., американских рекомендациях от 2020 г., японских рекомендациях от 2022 г. и немецких рекомендациях от 2023 г. ГКС в эквивалентной дозе по преднизолону 0,5–1,0 мг/кг является средством первого выбора патогенетической терапии аутоиммунной миастении [4–7]. При этом хронический рекуррентный характер течения аутоиммунной миастении предполагает длительный, в части случаев многолетний, прием ГКС с целью эффективного достижения и поддержания ремиссии заболевания. Однако за более чем 70-летнюю историю применения терапии ГКС не разработаны общепринятые клинические рекомендации по медикаментозной и/или физиотерапевтической профилактике и лечению ГКС-индуцированной миопатии. Единственным доказанно эффективным способом купирования симптомов стероидной миопатии является модификация схемы терапии: замена фторированных на группу нефторированных препаратов ГКС, уменьшение дозы приема ГКС <10 мг/сут, применение альтернативных схем лечения (например, чередование «высокой» и «низкой» доз препаратов или режим приема ГКС через день) и, наконец, полное прекращение приема ГКС. Тем не менее снижение дозы или отмена ГКС представляет собой нелегкую задачу в реальной клинической практике ввиду отсутствия в ряде случаев альтернативных, сопоставимых по эффективности и себестоимости методов лечения основного заболевания [8].

Эпидемиология

Данные о встречаемости и распространенности стероидной миопатии представлены ограниченным количеством небольших одноцентровых исследований. В одной из первых работ S. Wowser и соавт. (1985) было

продемонстрировано, что у 64 % (16 из 25) пациентов с астмой, принимавших преднизолон в дозе >40 мг/сут от 2–3 мес до нескольких лет, снижалась сила проксимальной группы мышц ног. В данном исследовании было также отмечено, что признаки миопатии в ряде случаев наблюдались при приеме преднизолона в дозе 30 мг/сут, но у большинства пациентов мышечная сила оставалась сохранной вплоть до достижения дозы 40 мг/сут [1]. В работе T.T. Batchelor и соавт. (1997) были получены схожие результаты: в 60 % (9 из 15) случаев наблюдалось развитие миопатии на фоне приема дексаметазона от 16 до 100 мг/сут по поводу онкологических заболеваний. При этом авторы отметили, что признаки мышечной слабости отмечались в течение первых 15 дней приема дексаметазона [9]. Интерпретация полученных результатов в этих работах ограничена ввиду отсутствия данных по расчету указанных доз ГКС на массу тела пациентов, большого ранжирования возраста пациентов, не позволяющего исключить саркопению, а также отсутствия объективных данных об объеме физической активности пациентов как до, так и на фоне приема ГКС, т.е. не исключена мышечная слабость «от бездействия». Позже, в метаанализе K. Wu и соавт. (2022), в который были включены 9 исследований и суммарно 205 пациентов (средний возраст $52,6 \pm 13,0$ года) со стероидной миопатией на фоне ГКС-зависимой астмы, было показано, что данные о «миопатических» дозах ГКС и сроках возникновения стероидной миопатии противоречивы [10]. В одних исследованиях, включенных в этот метаанализ, длительность приема ГКС до возникновения стероидной миопатии не была указана, в других работах пациенты были включены в исследование через год приема терапии, и только в 1 работе описано возникновение мышечной слабости через 2 мес приема ГКС [10]. Одним из основных камней преткновения остается отсутствие регламентированного подхода к подсчету доз ГКС, а также игнорирование регламентированных принятых стандартов по определению понятий «высокая» и «низкая» дозы ГКС. Еще в 2002 г. благодаря работе комитета EULAR по международным клиническим исследованиям был достигнут консенсус по номенклатуре доз ГКС: в качестве «низкой» дозы ГКС, которую можно принимать длительно в поддерживающем режиме без риска развития выраженных побочных эффектов, была установлена доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону <7,5 мг/сут; в качестве «средней» дозы, которая может привести к выраженным побочным эффектам при длительном применении, была установлена доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону >7,5 и <30 мг/сут, а в качестве «высокой» и «очень высокой» доз, которые не рекомендованы для длительного применения, – от 30 до 100 и >100 мг/сут соответственно [11]. Однако во многих клинических исследованиях и систематических обзорах дозы преднизолона >7,5; 10 и 20 мг/сут

обозначались как «высокие» [10, 12–14]. Кроме того, в большинстве работ, в том числе в консенсусе EULAR, при расчете доз не учитывается масса тела пациента. Тем не менее считается, что среднесуточная доза стероидного препарата в эквивалентной дозе по преднизолону >10 мг/сут может быть ассоциирована с развитием ГКС-индуцированной мышечной атрофии [12] и, соответственно, может быть расценена как «высокая» в отношении риска возникновения стероидной миопатии [10]. В метаанализе К. Wu и соавт. (2022) было также подчеркнuto, что миопатия чаще возникает при применении фторированных ГКС (например, дексаметазона), однако класс ГКС теряет свое прогностическое значение в отношении развития миопатии при назначении очень высоких доз ГКС (160–200 мг метилпреднизолона или 200–250 мг преднизолона) [10]. Достоверная встречаемость стероидной миопатии среди пациентов с аутоиммунной миастенией неизвестна. Тем не менее в исследовании J. Zamesnik и соавт. (2009) с участием 207 пациентов с аутоиммунной миастенией в 35 (16,9 %) случаях были верифицированы характерные для стероидной миопатии патоморфологические изменения по данным биопсии мышц, которые при этом не сопровождались клинической картиной миопатии [15].

Более масштабные эпидемиологические исследования проводились среди пациентов с эндогенным гиперкортицизмом при болезни и синдроме Кушинга (СК), в которых также была показана широкая распространенность стероидной миопатии. Среди 195 взрослых пациентов, входящих в немецкий регистр СК, было зафиксировано снижение мышечной силы в 30 % случаев при оценке силы хвата кистей с помощью динамометра и в 50 % случаев по результатам теста «подъем со стула» (chair rising test) [16]. По данным работы M.J. Bolland и соавт. (2011), у 41,6 % пациентов, наблюдавшихся в 4 основных эндокринологических центрах Новой Зеландии, была диагностирована проксимальная миопатия как осложнение СК [17]. В итальянском мультицентровом исследовании с участием 280 пациентов было отмечено, что мышечная атрофия чаще встречается у женщин с СК (64 % против 45 %) [18].

Патогенез

Гомеостаз скелетной мышечной ткани обеспечивается благодаря координированной работе ферментов, ответственных за гипертрофический, или анаболический, путь, увеличивающий синтез структурных белков (серин-треониновая тирозинкиназа (serine/threonine tyrosine kinase, АКТ), мишень рапамицина млекопитающих (protein kinase mammalian target of rapamycin, mTOR), рибосомный белок киназы S6 (p70S6k)), и атрофический, или катаболический, путь, приводящий, соответственно, к разрушению структурных белков (транскрипционные факторы семейства Fox (forkhead transcription factors, FOXO), белки семейства F-бокс (MAFbx или атрогин 1) и мышечно-специфи-

ческий белок RING-finger-1 (muscle-specific RING-finger protein 1, MuRF-1)) [19]. Считается, что стероидная миопатия является следствием ускорения катаболических процессов и одновременного торможения анаболических процессов в скелетных мышцах [14]. В экспериментальных работах на мышинных моделях и клеточных линиях было показано, что дексаметазон ингибирует синтез белков и увеличивает катаболизм белков за счет изменения экспрессии генов соответствующих белковых продуктов гипертрофического (АКТ, mTOR, p70S6k) и атрофического путей (FOXO, MuRF-1, MAFbx) [20–23]. Ферменты атрофического пути приводят, в свою очередь, к активации убиквитинных протеасом и лизосомальных систем, которые участвуют в протеолизе миоцитов. Кроме того, ГКС обуславливают атрофию мышц за счет соответствующих изменений синтеза факторов роста в мышечной ткани, таких как инсулиноподобный фактор роста 1 (анаболический фактор роста) и миостатин (катаболический фактор роста) [19]. При этом в исследовании A. Farri и соавт. (2019) было отмечено, что различные ГКС вызывают разрушение скелетной мускулатуры, влияя на разные сигнальные механизмы [24]. Наконец, нельзя исключить, что степень мышечной атрофии и модуляция экспрессии генов и продукции атрофических и гипертрофических белков, индуцированная лечением ГКС, могут различаться в зависимости от основного заболевания.

Патоморфологическая картина

По данным патоморфологических исследований, у пациентов с хронической стероидной миопатией выявляются характерные изменения в виде атрофии мышечных волокон II типа, особенно быстросокращающихся волокон IIX и IIV типов, без признаков воспалительных изменений, некроза или регенерации [25]. По данным электронной микроскопии, в затронутых волокнах обнаруживаются отложения гранул гликогена и вакуолей между мышечными волокнами, избирательная потеря толстых миозиновых филаментов на фоне сохраненных тонких актиновых филаментов и Z-линий, накопление липофусцина, увеличение размеров митохондрий и их агрегация под сарколеммой и между миофибриллами [26–31]. К другим патогистологическим признакам, зафиксированным на животной модели стероидной миопатии, относится увеличение экстрацеллюлярного пространства, которое считается прямым следствием атрофии мышечных волокон [32]. При остром течении заболевания возможен очаговый и диффузный некроз всех типов мышечных волокон [33]. Вовлечение мышечных волокон I типа было описано только в единичных клинических случаях [34], а также отмечено в исследовании A. Farri и соавт. (2019) на мышинных моделях на фоне применения низких доз дефлазакорта и дексаметазона [24]. В целом выраженность изменений, вероятнее всего, коррелирует с изначальным уровнем

физической подготовки, активности и нутритивным статусом пациента, а также с режимом дозирования ГКС [35]. Более того, патогистологическая картина не является специфической: похожие изменения выявляются при саркопении и миопатии, ассоциированной с хроническими заболеваниями [36, 37]. В уже упомянутом исследовании J. Zamesnik и соавт. (2009) у пациентов с аутоиммунной миастенией со средним возрастом $37,1 \pm 13,0$ года, принимающих ГКС, была также верифицирована атрофия волокон II типа, особенно в волокнах подтипа IIВ. Авторы показали, что наличие и выраженность атрофии не были связаны с длительностью и тяжестью аутоиммунной миастении, а также с возрастом пациентов, однако прослеживалась значимая корреляция с длительностью лечения и дозой ГКС. Атрофия мышечных волокон II типа была расценена как неблагоприятный прогностический фактор, так как этой группе пациентов требовалось больше времени для достижения состояния ремиссии основного заболевания после тимэктомии [15]. Авторы сделали вывод о том, что выявленные морфологические изменения, которые также описаны в более ранних исследованиях [38–40], вероятно, являются ГКС-индуцированными, а не ассоциированными с аутоиммунной миастенией [15]. Тем не менее данное умозаключение требует дальнейших подтверждений. Так, в работе S. Martignago и соавт. (2009) была верифицирована атрофия мышечных волокон II типа у пациентов с аутоиммунной миастенией с наличием антител к ацетилхолиновым рецепторам до начала терапии ГКС [41]. Авторы, однако, не учитывали возможное влияние саркопении: у 6 из 7 пациентов возраст на момент проведения биопсии был больше 70 лет [41]. В целом проведенные исследования подчеркивают неспецифичность выявляемых изменений у пациентов со стероидной миопатией и необходимость анализа большого количества дополнительных факторов, которые могут исказить результаты проведенного морфологического исследования.

Клиническая картина и особенности течения

В классическом представлении ГКС-индуцированная миопатия является хроническим, медленно прогрессирующим заболеванием с характерным для многих приобретенных и наследственных миопатий проксимальным паттерном распределения мышечной слабости [42]. Клиническая картина экзогенной стероидной миопатии не отличается от таковой миопатии при эндогенном синдроме гиперкортицизма. Мышечная слабость развивается незаметно с большим вовлечением нижних конечностей и обычно не сопровождается болевым синдромом и мышечной скованностью [26, 34, 43–45]. Позже присоединяется гипотрофия паретичных мышц, при этом дистальные мышечные группы конечностей поражаются значительно реже [1]. Для хронического течения заболевания не характерно вовлечение в патологический процесс мышц, иннервируемых череп-

ными нервами, а также сфинктерного аппарата, обеспечивающего работу органов малого таза [1, 46]. В немногочисленных обзорах приведены различные прогностические факторы развития стероидной миопатии [8, 47], которые, однако, не подвергались статистическому анализу в крупных исследованиях и в настоящее время являются только предположениями. Ряд авторов считают, что наибольшему риску развития стероидной миопатии подвержены пожилые люди и пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями и заболеваниями, которые сопровождаются развитием дыхательных нарушений, такими как, например, аутоиммунная миастения или астма [8, 42]. Кроме того, отрицательный азотистый баланс, возникающий при недостаточном употреблении белковых продуктов, а также низкий уровень физической активности являются дополнительными факторами, которые, вероятно, могут усугубить течение стероидной миопатии [8, 42]. Метаанализов и крупных исследований, посвященных факторам риска, особенностям клинической картины у пациентов с аутоиммунной миастенией, не проводилось.

Острая стероидная миопатия, согласно данным литературы, встречается намного реже хронической формы заболевания: документировано <20 клинических случаев [48]. В ранних работах острая ГКС-индуцированная мышечная слабость описывалась в основном у пациентов с астматическим статусом, находившихся на искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии и получавших высокие дозы внутривенных ГКС [33, 49–51]. В метаанализе M. Haran и соавт. (2018) впервые были даны общие характеристики острой стероидной миопатии у амбулаторных пациентов на основании 16 клинических случаев [48]. Было показано, что течение заболевания является достаточно непредсказуемым, так как его развитие не зависит от дозы, способа введения, длительности лечения и класса ГКС. Время развития симптомов варьирует от 1 ч до 14 дней. Для острой ГКС-индуцированной миопатии характерно проксимальное распределение мышечной слабости с большим вовлечением нижних конечностей, однако не исключено крайне тяжелое течение с развитием дыхательных и бульбарных нарушений. Общей особенностью во всех клинических случаях является полный регресс симптомов или значительное улучшение после отмены ГКС [48]. Развитие острой стероидной миопатии у пациентов с аутоиммунной миастенией представлено в литературе только в единичных клинических случаях [30, 52–54]. Намного чаще описывается кратковременное ухудшение течения миастении в первые дни или недели приема ГКС, которое может быть похожим клинически на миопатию. В метаанализе I. Lotan и соавт. (2021) было подсчитано, что риск кратковременного увеличения степени тяжести аутоиммунной миастении составляет в целом 33 % [54]. На основании рассмотренных в метаанализе исследо-

ваний было показано, что обострение симптомов аутоиммунной миастении наблюдается в период от 12 ч до 21 дня от начала лечения (в среднем 4–6 дней), продолжительность ухудшения варьирует от 1 ч до 21 дня (в среднем 3–6 дней). К факторам риска ухудшения течения аутоиммунной миастении на фоне приема ГКС были отнесены бульбарные симптомы, генерализованная форма заболевания, пожилой возраст, наличие тимомы, начало лечения с высоких доз ГКС [54]. Основным отличием острой ГКС-индуцированной миопатии является продолжающееся нарастание тяжести симптомов мышечной слабости вплоть до полного прекращения терапии ГКС. Так, в работе B. Vallet и соавт. (1992) было описано развитие острой выраженной дыхательной недостаточности, слабости и атрофии мышц конечностей у пациентки с аутоиммунной миастенией после 2 лет лечения преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Изначальное предположение о наличии миастенического криза не подтвердилось ввиду прогрессирующего ухудшения состояния после проведения курса плазмафереза с последующим введением преднизолона. Только после полной отмены терапии ГКС был достигнут регресс симптомов [30]. В клиническом случае, описанном M. Naran и соавт. (2018), также отмечено, что у пациентов с острой стероидной миопатией в анамнезе может наблюдаться рецидивирующее течение миопатии при повторном назначении ГКС даже в низких дозах [48].

Лабораторные и инструментальные методы диагностики

Надежных и широкодоступных лабораторных маркеров стероидной миопатии не выявлено [55]. Уровни креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы обычно сохраняются в пределах нормативных значений, в том числе у пациентов с острой формой заболевания [48]. Тем не менее в работе M.A. Minetto и соавт. (2011) было показано, что уровни креатинфосфокиназы и миоглобина плазмы крови значительно снижены у пациентов с болезнью Кушинга по сравнению со здоровыми добровольцами [56]. В исследовании N. Yoshikawa и соавт. (2021) продемонстрировано снижение уровня аминокислот с разветвленными боковыми цепями (лейцин, валин, изолейцин), а также аланина, аспартата и глутамата в моче и сыворотке крови у пациентов, длительно принимающих ГКС. При этом по сравнению с контрольными значениями до начала терапии ГКС только уровень аминокислот с разветвленными боковыми цепями был достоверно снижен. Однако ниже лабораторных референсных значений снизился только уровень аспартата в сыворотке крови [57].

В настоящее время не утверждены рекомендации по применению каких-либо инструментальных методов для диагностики стероидной миопатии. Часть авторов сходятся во мнении о том, что данные игольчатой электромиографии (иЭМГ) пораженных мышц не-

информативны на ранних стадиях заболевания, так как в анализ морфологии потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) во время произвольного сокращения в первую очередь включаются ранние рекрутированные моторные единицы, которые состоят из мышечных волокон I типа. Мышечные волокна II типа вовлекаются позже по мере увеличения силы сокращения, но их изолированный анализ невозможен из-за того, что происходит электрофизиологическая суммация ПДЕ от мышечных волокон I и II типа в единые ПДЕ. Соответственно, миопатический паттерн по данным иЭМГ может появляться только при тяжелом и/или длительном течении заболевания, когда патологический процесс уже затрагивает волокна I типа [35]. Так, в мета-анализе K. Wu и соавт. (2022) было показано, что у пациентов со стероидной миопатией на фоне крайне тяжелой астмы выявляются характерные для первично-мышечного заболевания изменения по данным иЭМГ [10]. В работе M.A. Minetto и соавт. (2011) с участием пациентов с болезнью Кушинга со средним катамнезом заболевания 15 лет показано, что длительность ПДЕ в медиальной широкой мышце бедра была снижена в среднем на 23 % по сравнению с референсными значениями [56]. У пациентов со стероидной миопатией, развившейся на фоне лечения аутоиммунной миастенией, данные иЭМГ оказываются неоднозначными. С одной стороны, в отдельных клинических случаях описаны снижение длительности и уменьшение амплитуды ПДЕ, уплотнение паттерна рекрутирования двигательных единиц, а также полифазные волны [31, 32]. С другой стороны, в исследовании J. Zamesnik и соавт. (2009) среди 35 пациентов с верифицированной атрофией волокон II типа по данным биопсии не было зафиксировано изменений при выполнении иЭМГ [15]. Кроме того, у пациентов с заболеваниями нервно-мышечного синапса следует учитывать ряд особенностей при выполнении иЭМГ: в клинически пораженных мышцах может наблюдаться феномен нестабильности, или «колебания» (“jiggle”), ПДЕ в виде ежесекундных амплитудных и/или конфигурационных изменений, что может приводить к неправильной интерпретации результатов исследования [58, 59]. Нестабильность ПДЕ обусловлена ежесекундным изменением количества и десинхронизацией потенциалов действия мышечных волокон, возникающих в результате нарушения нервно-мышечной передачи на уровне синапса [59]. Более того, в работах как зарубежных, так и отечественных авторов фигурирует понятие «миастеническая миопатия», которая описана у пациентов с тимомой, с поздним началом аутоиммунной миастении, ассоциированной с антителами к титину и рианодинновым рецепторам саркоплазматического ретикулума, а также у пациентов с аутоиммунной миастенией, ассоциированной с антителами к специфической мышечной тирозинкиназе [60–62]. В исследовании F. Somnier и соавт. (1999) у 40 % пациентов, которым ранее

не проводилась гормональная терапия, было выявлено снижение длительности ПДЕ без признаков спонтанной активности, которое при этом не было ассоциировано с выраженностью декремента моторного ответа при низкочастотной стимуляции по данным стимуляционной электронейромиографии [60]. В работе А.Г. Санадзе и соавт. (2007) было также показано, что минимальная длительность ПДЕ у данных пациентов не изменяется после коррекции синаптических нарушений введением прозерина [61].

К дополнительному фактору, ограничивающему чувствительность и ЭМГ, была отнесена особенность распределения мышечных волокон: в работах J. Lohell и соавт. (1983) было продемонстрировано, что в глубоких слоях мышц, которые оцениваются при выполнении и ЭМГ, распределены преимущественно мышечные волокна I типа, в то время как волокна II типа расположены поверхностно [63]. М.А. Minetto и соавт. высказали предположение о том, что поверхностная, или кожная, электронейромиография может быть более чувствительным методом диагностики стероидной миопатии [56, 64]. С помощью поверхностной электронейромиографии через массивы микроэлектродов высокой плотности можно не только непосредственно регистрировать произвольную электрическую активность различной продолжительности и силы в виде ПДЕ мышечных волокон как I, так и II типов, но и оценивать пространственно-временные параметры, такие как скорость проводимости мышечных волокон (muscle fiber conduction velocity, MFCV), т.е. скорость распространения потенциала действия вдоль мышечного волокна. Альтерация MFCV визуализируется в виде изменения длительности и форм волн ПДЕ и рассчитывается с помощью специальных математических формул [65]. В работах М.А. Minetto и соавт. (2010, 2011) было показано, что как у здоровых добровольцев, получавших короткий курс дексаметазона 8 мг/сут в течение 1 нед, так и у пациентов с длительным течением болезни Кушинга регистрируется значимое снижение скорости проводимости мышечных волокон по сравнению с группами контроля. В случае здоровых добровольцев изменение данного показателя было расценено как нарушение проницаемости сарколеммы, обусловленное ГКС-зависимым снижением функции белков, регулирующих транссарколеммальный электролитный баланс. В отношении эндогенной или экзогенной хронической стероидной миопатии снижение MFCV также может быть связано с уменьшением количества и диаметра быстро сокращающихся волокон II типа [56, 64]. Однако, как было уже отмечено М.А. Minetto и соавт. и показано в исследовании P. Blijham и соавт. (2006), метод обладает низкой специфичностью и поэтому не может быть рекомендован для диагностики стероидной миопатии в клинической практике, так как схожие изменения регистрируются при разных нервно-мышечных заболеваниях [35, 66].

Данные по специфичности и чувствительности других нейровизуализационных методов диагностики стероидной миопатии также ограничены и зачастую противоречивы. Например, методы измерения мышечной массы с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и оценки мышечной массы с помощью биоэлектрического импедансного анализа подвергались критике в исследовании S. Kemink и соавт. (1999) ввиду погрешности в измерениях у данной категории пациентов, объясняемой увеличением объема внеклеточной жидкости [67]. Однако в более позднем исследовании O. Hosono и соавт. (2015) было показано, что индекс скелетных мышц всего тела, измеренный с помощью сегментарного мультисигментного биоимпедансного анализа, достоверно коррелировал с площадью поперечного сечения мышц середины бедра по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии и отрицательно коррелировал с получаемой дозой ГКС [68]. В качестве альтернативы рассматривают применение эластографии сдвиговой волной (shear-wave elastography, SWE), позволяющей измерить уровень жесткости тканей [35]. Потенциально информативными и относительно доступными методами диагностики стероидной миопатии считаются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография пораженных мышц. Так, исследование M.G. Martucci и соавт. (2019) продемонстрировало значимое повышение эхогенности мышц по данным количественного ультразвукового исследования у пациентов, получавших дексаметазон по поводу новообразований головного мозга, по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения коррелировали с продолжительностью терапии дексаметазоном и наиболее выражено наблюдались в передней большеберцовой мышце, несмотря на то что проксимальная группа мышц нижних конечностей больше вовлекается клинически и содержит большее количество волокон II типа [69]. В работе М.А. Minetto и соавт. (2018) у пациентов с болезнью Кушинга также отмечено повышение эхогенности в передней большеберцовой мышце, латеральной широкой мышце бедра и медиальной головке икроножной мышцы [70]. Относительно чувствительности и специфичности изменений на томограмме при стероидной миопатии известно немного. В работе M. Nataka и соавт. (2006) было количественно подсчитано значимое удлинение времени релаксации T2 в икроножных мышцах как на животной модели стероидной миопатии, так и у пациентов, принимавших преднизолон от 3 мес. Этот параметр достоверно коррелировал с уменьшением диаметра мышечных волокон II типа и увеличением экстрацеллюлярного пространства по данным биопсии икроножных мышц на животной модели стероидной миопатии. Однако в исследовании участвовали всего лишь 3 пациента и 11 здоровых добровольцев [32]. В более позднем исследовании O. Hosono и соавт. (2015), которое уже

упомянуто выше, были получены значимые изменения площади поперечного сечения мышц середины бедра по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии до и после лечения ГКС у 7 пациентов с различными ревматологическими заболеваниями [68]. Тем не менее требуются дополнительные исследования по изучению специфичности и чувствительности данных методов диагностики для оценки возможности их использования в качестве предикторов стероидной миопатии, а также для контроля осложнений и коррекции терапии ГКС.

Профилактика и методы лечения стероидной миопатии

Единственным доказанно эффективным методом лечения ГКС-индуцированной миопатии является уменьшение дозы приема ГКС <10 мг/сут или полное прекращение терапии, особенно в случае острой миопатии. Увеличение мышечной силы обычно наблюдается в течение 3–4 нед после прекращения приема ГКС. Кроме того, замена фторированных ГКС на группу нефторированных препаратов, а также применение альтернативных схем лечения (например, чередование «большой» и «малой» доз препаратов или режим приема через день) могут снизить выраженность симптомов [8, 48]. Очевидно, что такая стратегия лечения стероидной миопатии может негативно сказываться на терапии основного заболевания, поэтому требуется поиск других доказанных методов профилактики и купирования симптомов мышечной слабости.

Физическая терапия является одним из основных методов профилактики стероидной миопатии. Считается, что физическая нагрузка может модулировать гомеостаз скелетных мышц за счет снижения экспрессии генов и продукции белков атрофического пути и/или за счет увеличения экспрессии генов и продукции белков гипертрофического пути [19]. Метаанализ А. Macedo и соавт. (2023), включивший 7 исследований за период с 1989 по 2016 г., изучавших влияние физических упражнений на профилактику ГКС-индуцированной мышечной атрофии на мышинных моделях, продемонстрировал эффективность регулярных аэробных тренировок (беговая дорожка) и силовых нагрузок (тренажер «вертикальная лестница») [19]. Работа К.Р. Dunlap и соавт. (2023) на мышинной модели подтвердила, что силовые тренировки снижают выраженность мышечной атрофии за счет усиления анаболической активности, особенно на начальном этапе терапии ГКС [71]. Проведено ограниченное количество исследований по влиянию физической активности на профилактику ГКС-индуцированной миопатии с участием пациентов, получавших терапию ГКС. Работы R.W. Braith и соавт. (1998), F.F. Horber и соавт. (1985), T. LaPier и соавт. (1997) показали, что аэробные нагрузки и силовые упражнения предотвращают развитие мышечной слабости у пациентов, получающих терапию ГКС в средних дозах (13 ± 3 мг/сут) [72–74]. Един-

ственное исследование по влиянию физических нагрузок на течение стероидной миопатии у пациентов, принимающих ГКС в дозах 0,5–1,5 мг/кг/массы тела, проведено в 2021 г. М. Nagashima и соавт.; это проспективное обсервационное одноцентровое когортное исследование включало 35 пациентов с различными заболеваниями соединительной ткани (средняя доза ГКС в начале исследования 41 ± 9 мг/сут, в конце исследования – 28 ± 6 мг/сут). Несмотря на физические нагрузки, потеря мышечной массы была обнаружена у 26 (74,3 %) из 35 пациентов, мышечная слабость – у 27 (77,1 %) из 35 пациентов. Однако результаты работы показали, что физическая нагрузка (занятия на велотренажере и силовые упражнения) снижает выраженность потери мышечной массы по данным биоимпедансного анализа и мышечной силы по данным динамометрии по сравнению с предыдущими исследованиями, где проводилась биоимпедансометрия и оценивалась мышечная сила у пациентов, получавших терапию ГКС в дозах 0,5–1,5 мг/кг/массы тела и не занимавшихся физической нагрузкой [14].

Медикаментозные методы терапии ГКС-индуцированной миопатии не разработаны. Тем не менее известно о некоторых молекулярных соединениях, которые могут использоваться в качестве терапии. Учитывая отрицательное влияние ГКС на баланс гипертрофического и атрофического путей метаболизма структурных белков в скелетных мышцах, самым простым и, тем не менее, важным шагом профилактики миопатии является поддержание нормального нутритивного статуса и мышечного анаболизма за счет адекватного потребления белковых продуктов с пищей, хотя в настоящее время нет исследований, изучавших непосредственный терапевтический потенциал увеличения суточного потребления протеина в этой группе населения. В рекомендациях 2022 г. Британского общества ревматологов по режиму питания для пациентов, находящихся на длительной терапии ГКС, предлагается суточный прием белка, рассчитанный для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, который составляет 1,0–1,5 г/кг/сут [13]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные медикаментозной терапии ГКС-индуцированной миопатии, в том числе с использованием незаменимых аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids, BCAA), к которым относится валин, лейцин и изолейцин [75], натуральных антиоксидантов (морин) [76], препаратов, применяемых в нетрадиционной китайской медицине (экстракт хризантемы Завадского) [77], и новых синтезированных молекул (супрамолекулярные нановолокна/гидрогель, имитирующие инсулиноподобный фактор роста I типа) [78]. Например, работа Н. Chen и соавт. (2021) продемонстрировала эффективность тауроурсодезоксихолевой кислоты (taurooursodeoxycholic acid, TUDCA) на мышинной модели стероидной миопатии. Было отмечено, что

TUDCA снижает выраженность мышечной слабости и атрофии скелетных мышц за счет модификации миогенной дифференцировки, увеличения синтеза белка и ингибирования апоптоза скелетных мышц [79]. Было также показано позитивное влияние β -гидрокси- β -метилбутирата, витаминов С, Е, D, органического соединения сульфорафана, докозагексаеновой кислоты на стимуляцию анаболического пути и ингибирование катаболического пути в миоцитах на клеточных и животных моделях [80]. В частности, в экспериментальных работах В.В. Труш и В.И. Соболева (2017–2021) был отмечен положительный эффект альфакальцидола (активный метаболит витамина D₃), аргинина, β_2 -адреноагониста формотерола, α -липоевой кислоты и инозина на выраженность клинических и параклинических изменений на мышинной модели стероидной миопатии [81–83]. Эффективность альфакальцидола также подтверждена на животных моделях ГКС-индуцированной миопатии в отношении потери мышечной массы по данным биоимпедансометрии, увеличения мышечной силы и выносливости [84]. В исследовании S. Ito и соавт. (2014) было показано, что прием альфакальцидола в течение года предотвращает снижение индекса скелетных мышц по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с остеопорозом по сравнению с группой контроля [85]. В единичных работах с участием пациентов, получающих терапию ГКС, изучалась только эффективность ВСАА. В исследованиях N. Yoshikawa и соавт. (2017, 2021) не было получено радикального эффекта от приема ВСАА по отношению к группе контроля, тем не менее показано их положительное влияние на функциональную активность по шкале Карновского, мышечную силу и общий объем мышечной массы по данным биоимпедансометрии у пациентов с ревматологическими заболеваниями, принимающих длительно терапию ГКС. Ввиду ряда ограничений проведенного исследования, включая маленькую выборку пациентов, большее ранжирование по получаемым дозам ГКС, а также снижение доз ГКС в процессе исследования <20 мг/кг, требуется проведение дополнительных работ для подтверждения эффективности ВСАА в качестве медикаментозных средств профилактики развития стероидной миопатии [57, 75]. Тем не менее эффективность ВСАА подтверждается экспериментальными работами на мышинных моделях, в которых было показано, что прием ВСАА в пероральной форме предотвращает вызываемое дексаметазоном повышение экспрессии генов белков катаболического пути атрогина 1/MAFbx и повышает фосфорилирование анаболического фермента mTOR [86, 87]. Кроме того, полученные данные согласуются с метаанализом С. Cochet и соавт. (2023), в котором было показано, что добавление в пищу ВСАА с витамином D значительно увеличивает мышечную массу, силу хвата кистей и улучшает показатели краткой батареи тестов физического функционирования (The Short

Physical Performance Battery, SPPB) в 6 из 9 рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов с саркопенией [88]. Таким образом, учитывая потенциальный положительный результат, необходимо проведение дальнейших исследований с участием пациентов, в том числе страдающих аутоиммунной миастенией, для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов и молекулярных соединений в качестве средств профилактики и лечения стероидной миопатии, определения оптимального соотношения дозы и длительности терапии и, наконец, разработки клинических рекомендаций.

Заключение

Стероидная миопатия является часто встречающимся серьезным нежелательным побочным эффектом у пациентов, принимающих ГКС в различных терапевтических дозах как в парентеральной, так и в пероральной форме. В настоящее время данные об инструментальных и лабораторных изменениях у пациентов с аутоиммунной миастенией, принимающих ГКС, ограничены клиническими случаями и единичными исследованиями, поэтому общепринятых критериев диагностики до сих пор не разработано. Для диагностики стероидной миопатии следует в первую очередь ориентироваться на клиничко-anamnestические данные в виде острого или хронического развития мышечной слабости с проксимальным паттерном распределения с преимущественным вовлечением мышц нижних конечностей, без миалгии и мышечной скованности и с последующей гипотрофией соответствующих мышц, которая возникает на фоне приема ГКС в эквивалентной дозе по преднизолону в средних дозах или дозах выше среднего, рассчитанных согласно консенсусу EULAR от 2002 г. Игольчатая электромиография, наряду с лабораторными показателями, такими как уровни креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, обладает низкой информативностью, а поверхностная электромиография не является достаточно специфическим методом диагностики. Биопсия пораженных мышц позволяет инструментально подтвердить диагноз при наличии соответствующих клиничко-anamnestических данных благодаря характерному патоморфологическому паттерну в виде атрофии мышечных волокон II типа, однако инвазивность, длительность и невысокая специфичность исследования ограничивают широкое применение метода в клинической практике. Дальнейшие научные и клинические исследования требуются для подтверждения чувствительности и специфичности ультразвукового и магнитно-резонансного методов, сегментарного мультичастотного биоимпедансного анализа в качестве инструментов диагностики стероидной миопатии, а также для поиска других лабораторных и инструментальных маркеров и предикторов ее развития. Еще одним принципиально важным направлением новых исследований является

изучение методов профилактики и лечения ГКС-индуцированной миопатии. Аутоиммунная миастения затрагивает обширную возрастную группу пациентов, в том числе лиц трудоспособного возраста, многие из которых вынуждены длительное время получать высокие дозы ГКС, что диктует необходимость раз-

работки протоколов диагностики, нутритивной, медикаментозной, физической и терапевтической профилактики, а также лечения ГКС-индуцированной миопатии, которые должны включаться в клинические рекомендации по ведению пациентов с аутоиммунной миастенией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bowyer S., Lamothe M., Hollister J. Steroid myopathy: Incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2):234–42. DOI: 10.1016/0091-6749(85)90708-0
- Dubois E. Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Am Med Assoc* 1958;167(13):1590–9. DOI: 10.1001/jama.1958.02990300016004
- Perkoff G., Silber R., Tyler F. et al. Studies in disorders of muscle. XII. Myopathy due to the administration of therapeutic amounts of 17-hydroxycorticosteroids. *Am J Med* 1959;26(6):891–8. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90211-6
- Narayanawami P., Sanders D., Wolfe G. et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology* 2021;96(3):114–22. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001124
- Sussman J., Farrugia M., Maddison P. et al. Myasthenia gravis: Association of British neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15(3):199–206. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001126
- Murai H., Utsugisawa K., Motomura M. et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2023;14:19–27. DOI: 10.1111/cen3.12739
- Wiendl H., Abicht A., Chan A. et al. Guideline for the management of myasthenic syndromes. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231213240. DOI: 10.1177/17562864231213240
- Gupta A., Gupta Y. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(5):913–6. DOI: 10.4103/2230-8210.117215
- Batchelor T., Taylor L., Thaler H. et al. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997;48(5):1234–8. DOI: 10.1212/WNL.48.5.1234
- Wu K., Michalski A., Cortes D. et al. Glucocorticoid-induced myopathy in people with asthma: A systematic review. *J Asthma* 2022;59(7):1396–409. DOI: 10.1080/02770903.2021.1926488
- Buttgereit F., Da Silva J., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):718–22. DOI: 10.1136/ard.61.8.718
- Al Efraji K., Johnson K., Wiebe D. et al. A systematic review of the adverse events and economic impact associated with oral corticosteroids in asthma. *J Asthma* 2019;56(12):1334–46. DOI: 10.1080/02770903.2018.1539100
- Esteves G., Mazzolani B., Smaira F. et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract* 2022;6(2):rkac029. DOI: 10.1093/rap/rkac029
- Nagashima M., Takahashi D., Mizushima T. et al. Effects of exercise in patients with connective tissue disease receiving high-dose glucocorticoids: A pilot prospective cohort study. *Eur J Appl Physiol* 2021;121(8):2253–63. DOI: 10.1007/s00421-021-04697-2
- Zamecnik J., Vesely D., Jakubicka B. et al. Atrophy of type II fibres in myasthenia gravis muscle in thymectomized patients: Steroid-induced change with prognostic impact. *J Cell Mol Med* 2009;13(8 B):2008–18. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00431.x
- Berr C., Stieg M., Deutschbein T. et al. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: Evaluation of the German Cushing's Registry. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):737–46. DOI: 10.1530/EJE-16-0689
- Bolland M., Holdaway I., Berkeley J. et al. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):436–42. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.x
- Giraldi F., Moro M., Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1554–8. DOI: 10.1210/jc.2002-021518
- Macedo A., Almeida T., Massini D. et al. Effects of exercise training on glucocorticoid-induced muscle atrophy: Literature review. *Steroids* 2023;195(5):109240. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109240
- Costa M., Violato N., Taboga S. et al. Reduction of insulin signalling pathway IRS-1/IRS-2/AKT/mTOR and decrease of epithelial cell proliferation in the prostate of glucocorticoid-treated rats. *Int J Exp Pathol* 2012;93(3):188–95. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2012.00817.x
- Macedo A., Krug A., Herrera N. et al. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:357–64. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.05.010
- Ma K., Mallidis C., Bhasin S. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Metab* 2003;285(2):363–71. DOI: 10.1152/ajpendo.00487.2002
- Cho J., Fournier M., Da X. et al. Time course expression of Foxo transcription factors in skeletal muscle following corticosteroid administration. *J Appl Physiol* 2010;108(1):137–45. DOI: 10.1152/jappphysiol.00704.2009
- Fappi A., De Carvalho Neves J., Sanches L. et al. Skeletal muscle response to deflazacort, dexamethasone and methylprednisolone. *Cells* 2019;8(5):406. DOI: 10.3390/cells8050406
- Kanda F., Okuda S., Matsushita T. et al. Steroid myopathy: Pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration. *Horm Res Paediatr* 2001;56(1):24–8. DOI: 10.1159/000048130
- Afifi A., Bergman R., Harvey J. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123(4):158–73.
- Engel A. Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies. *Mayo Clin Proc* 1966;41(11):785–96.
- Walsh G., DeVivo D., Olson W. Histochemical and ultrastructural changes in rat muscle. Occurrence following adrenal corticotrophic hormone, glucocorticoids, and starvation. *Arch Neurol* 1971;24(1):83–93. DOI: 10.1001/archneur.1971.00480310111012
- Horber F., Hoppeler H., Herren D. et al. Altered skeletal muscle ultrastructure in renal transplant patients on prednisone. *Kidney Int* 1986;30(3):411–6. DOI: 10.1038/ki.1986.199
- Vallet B., Fourrier F., Hurtevent J. et al. Myasthenia gravis and steroid-induced myopathy of the respiratory muscles. *Intensive Care Med* 1992;18:424–6. DOI: 10.1007/BF01694346
- Waclawik A., Sufit R., Beinlich B. et al. Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium.

- Neuromuscul Disord 1992;2(1):19–26.
DOI: 10.1016/0960-8966(92)90022-x
32. Hatakenaka M., Soeda H., Okafuji T. et al. Steroid myopathy: Evaluation of fiber atrophy with T2 relaxation time – rabbit and human study. *Radiology* 2006;238(2):650–7.
DOI: 10.1148/radiol.2381041720
 33. Williams T., O’Hehir R., Czarny D. et al. Acute myopathy in severe acute asthma treated with intravenously administered corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(2):460–3.
DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.460
 34. Khaleeli A., Edwards R., Gohil K. et al. Corticosteroid myopathy: A clinical and pathological study. *Clin Endocrinol* 1983;18(2):155–66.
DOI: 10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x
 35. Minetto M., D’Angelo V., Arvat E. et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine* 2018;60:219–23.
DOI: 10.1007/s12020-017-1472-5
 36. Weber M., Krakowski-Roosen H., Schröder L. et al. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. *Acta Oncol* 2009;48(1):116–24.
DOI: 10.1080/02841860802130001
 37. D’Antona G., Pellegrino M., Adami R. et al. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibres. *J Physiol* 2003;552(2):499–511.
DOI: 10.1113/jphysiol.2003.046276
 38. Brooke M., Engel W. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. *Neurology* 1969;19(5):469–77.
DOI: 10.1212/WNL.19.5.469
 39. Russell D. Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis. *J Pathol Bacteriol* 1953;65(2):279–89.
DOI: 10.1002/path.1700650202
 40. Fenichel G. Muscle lesions in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135(1):60–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1966.tb45463.x
 41. Martignago S., Fanin M., Albertini E. et al. Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35(1):103–10.
DOI: 10.1111/j.1365-2990.2008.00965.x
 42. Pereira R., Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;178:41–4.
DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.025
 43. Ammini A., Tandon N., Gupta N. et al. Etiology and clinical profile of patients with Cushing’s syndrome: A single center experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18(1):99–105.
DOI: 10.4103/2230-8210.126586
 44. Olafsson E., Jones H., Guay A. et al. Myopathy of endogenous Cushing’s syndrome: A review of the clinical and electromyographic features in 8 patients. *Muscle Nerve* 1994;17(6):692, 693.
DOI: 10.1002/mus.880170625
 45. Silver E., Ochoa W. Glucocorticoid-Induced myopathy in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): A case report and review of the literature. *Am J Case Rep* 2018;19(3):277–83.
DOI: 10.12659/ajcr.906377
 46. Minetto M., Lanfranco F., Motta G. et al. Steroid myopathy: Some unresolved issues. *J Endocrinol Invest* 2011;34(5):370–5.
DOI: 10.1007/BF03347462
 47. Schakman O., Kalista S., Barbé C. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(10):2163–72. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.036
 48. Haran M., Schattner A., Kozak N. et al. Acute steroid myopathy: A highly overlooked entity. *QJM* 2018;111(5):307–11.
DOI: 10.1093/qjmed/hcy031
 49. Lacomis D., Smith T., Chad D. Acute myopathy and neuropathy in status asthmaticus: Case report and literature review. *Muscle Nerve* 1993;16(1):84–90. DOI: 10.1002/mus.880160114
 50. Knox A., Mascie-Taylor B., Muers M. Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Thorax* 1986;41(5):411, 412.
DOI: 10.1136/thx.41.5.411
 51. Van Marle W., Woods K. Acute hydrocortisone myopathy. *BMJ* 1980;281(6235):271, 272. DOI: 10.1136/bmj.281.6235.271-a
 52. Panegyres P., Squier M., Mills K. et al. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(6):702–4.
DOI: 10.1136/jnnp.56.6.702
 53. Джериева В.С., Бровкина С.С., Волкова Н.И. Сочетание кортикостероид-индуцированной миопатии и myasthenia gravis: трудности диагностики. *FOCUS Эндокринология* 2020;1(1):66–70. DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009
Dzherieva I.S., Brovkina S.S., Volkova N.I. Combination of corticosteroid-induced myopathy and myasthenia gravis: diagnostic difficulties. *FOCUS Endocrinologiya = FOCUS Endocrinology* 2020;1(1):66–70. (In Russ.).
DOI: 10.47407/ef2020.1.1.0009
 54. Lotan I., Hellmann M., Wilf-Yarkoni A. et al. Exacerbation of myasthenia gravis following corticosteroid treatment: What is the evidence? A systematic review. *Neurology* 2021;268:4573–86.
DOI: 10.1007/s00415-020-10264-0
 55. Simon N. A new diagnostic tool for the detection of steroid myopathy. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1407, 1408.
DOI: 10.1016/j.clinph.2019.05.019
 56. Minetto M., Lanfranco F., Botter A. et al. Do muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins represent sensitive markers of steroid myopathy? A pilot study in Cushing’s disease. *Eur J Endocrinol* 2011;164(6):985–93.
DOI: 10.1530/EJE-10-1169
 57. Yoshikawa N., Yamamoto M., Kuribara-Souta A. et al. Amino acid profile in 18 patients with rheumatic diseases treated with glucocorticoids and BCAAs. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2021;67(3):180–8. DOI: 10.3177/jnsv.67.180
 58. Stållberg E., Sonoo M. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the “jiggle”, at consecutive discharges. *Muscle Nerve* 1994;17(10):1135–44.
DOI: 10.1002/mus.880171003
 59. Juel V. Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Ed. by K.H. Levin and P. Chauvel. Elsevier B.V., 2019. Pp. 291–303.
DOI: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00055-2
 60. Somnier F., Skeie G., Aarli J. et al. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1999;6(5):555–63.
DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.650555.x
 61. Санадзе А.Г., Сиднев Д.В., Галкина О.И. и др. Миастеническая миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007;107(9):11–6.
Sanadze A.G., Sidnev D.V., Galkina O.I. et al. Myasthenic myopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2007;107(9):11–6. (In Russ.).
 62. Санадзе А.Г., Пильванова О.В. Миастения и мышечные атрофии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021;121(2):79–87. DOI: 10.17116/jnevro202112102179
Sanadze A.G., Gilvanova O.V. Myasthenia gravis and muscle atrophy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021;121(2):79–87. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro202112102179
 63. Lexell J., Henriksson-larsén K., Sjöström M. Distribution of different fibre types in human skeletal muscles 2. A study of cross-sections of whole m. vastus lateralis. *Acta Physiol Scand* 1983;117(1):115–22. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1983.tb07185.x
 64. Minetto M., Botter A., Lanfranco F. et al. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1663–71.
DOI: 10.1210/jc.2009-2161
 65. Beck R. Muscle fiber conduction velocity. In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Wiley, 2006.
DOI: 10.1002/9780471740360.ebs0306
 66. Blijham P., Ter Laak H., Schelhaas H. et al. Relation between muscle fiber conduction velocity and fiber size in neuromuscular disorders. *J Appl Physiol* 2006;100(6):1837–41.
DOI: 10.1152/jappphysiol.01009.2005

67. Kemink S., Frijns J., Hermus A. et al. Body composition determined by six different methods in women bilaterally adrenalectomized for treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3991–9. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6143
68. Hosono O., Yoshikawa N., Shimizu N. et al. Quantitative analysis of skeletal muscle mass in patients with rheumatic diseases under glucocorticoid therapy – comparison among bioelectrical impedance analysis, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 2015;25:257–63. DOI: 10.3109/14397595.2014.935078
69. Martucci M., McIluff C., Shin C. et al. Quantitative ultrasound of muscle can detect corticosteroid effects. *Clin Neurophysiol* 2019;130(8):1460–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.709
70. Minetto M., Caresio C., Salvi M. et al. Ultrasound-based detection of glucocorticoid-induced impairments of muscle mass and structure in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):757–68. DOI: 10.1007/s40618-018-0979-9
71. Dunlap K., Steiner J., Hickner R. et al. The duration of glucocorticoid treatment alters the anabolic response to high-force muscle contractions. *J Appl Physiol* 2023;135(1):183–95. DOI: 10.1152/jappphysiol.00113.2023
72. Braith R., Welsch M., Mills R. et al. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Med Sci Sport Exerc* 1998;30(4):483–9. DOI: 10.1097/00005768-199804000-00003
73. Horber F., Scheidegger J., Grunig B. et al. Evidence that prednisone-induced myopathy is reversed by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(1):83–8. DOI: 10.1210/jcem-61-1-83
74. LaPier T. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17(2):76–84. DOI: 10.1097/00008483-199703000-00002
75. Yoshikawa N., Shimizu N., Uehara M. et al. The effects of bolus supplementation of branched-chain amino acids on skeletal muscle mass, strength, and function in patients with rheumatic disorders during glucocorticoid treatment. *Mod Rheumatol* 2017;27(3):508–17. DOI: 10.1080/14397595.2016.1213480
76. Ulla A., Uchida T., Miki Y. et al. Morin attenuates dexamethasone-mediated oxidative stress and atrophy in mouse C2C12 skeletal myotubes. *Arch Biochem Biophys* 2021;704:108873. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108873
77. Lee H., Kim Y., Nirmala F. et al. Chrysanthemum zawadskii Herbich attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy through the regulation of proteostasis and mitochondrial function. *Biomed Pharmacother* 2021;136:111226. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111226
78. Shang Y., Kuang M., Wang Z. et al. An ultrashort peptide-based supramolecular hydrogel mimicking IGF-1 to alleviate glucocorticoid-induced sarcopenia. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(31):34678–88. DOI: 10.1021/acsami.0c09973
79. Chen H., Ma J., Ma X. Administration of tauroursodeoxycholic acid attenuates dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;570:96–102. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.06.102
80. Lee M., Jeong H., Kim M.-J. et al. Nutrients against glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Foods* 2022;11(5):687. DOI: 10.3390/foods11050687
81. Труш В.В., Соболев В.И. Оценка эффективности β2-адреноагониста формотерола в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2019;(3):35–47. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47
- Trush V.V., Sobolev V.I. Efficacy of the β2-adrenergic agonist formoterol in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2019;63(3):35–47. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.35-47
82. Труш В.В., Соболев В.И. Эффективность α-липоевой кислоты в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в экспериментах на животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2021;84(12):20–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
- Trush V.V., Sobolev V.I. Efficiency of α-lipoic acid in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology* 2021;84(12):20–8. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-20
83. Труш В.В., Соболев В.И. Модуляция альфакальцидолом некоторых электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия* 2022;8(2):198–217.
- Trush V.V., Sobolev V.I. Modulation by alphacalcidol of some electrophysiological manifestations of steroid myopathy in model experiments on animals. *Uchenyye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya = Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry* 2022;8(2):198–217. (In Russ.).
84. Miyakoshi N., Sasaki H., Kasukawa Y. et al. Effects of a vitamin D analog, alfacalcidol, on bone and skeletal muscle in glucocorticoid-treated rats. *Biomed Res* 2010;31(6):329–36. DOI: 10.2220/biomedres.31.329
85. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14(1):122–8. DOI: 10.1111/ggi.12222
86. Wang X., Yang X., Wang R. et al. Leucine alleviates dexamethasone-induced suppression of muscle protein synthesis via synergy involvement of mTOR and AMPK pathways. *Biosci Rep* 2016;36(3):e00346. DOI: 10.1042/BSR20160096
87. Yamamoto D., Maki T., Herningtyas E. et al. Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve* 2010;41(6):819–27. DOI: 10.1002/mus.21621
88. Cochet C., Belloni G., Buondonno I. et al. The role of nutrition in the treatment of sarcopenia in old patients: From restoration of mitochondrial activity to improvement of muscle performance, a systematic review. *Nutrients* 2023;15(17):3703. DOI: 10.3390/nu15173703

Вклад авторов

С.А. Зайцевская: анализ и обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина: определение общей концепции статьи, руководство, работа с текстом, редактирование статьи на всех этапах ее подготовки;

К.В. Антонова, А.М. Нарбут: работа с текстом, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zaytsevskaya: analysis and review of publications on the topic of the article, writing the article;

N.A. Suponeva, D.A. Grishina: defining the general concept of the article, guidance, working with the text, editing the article at all stages of its preparation;

K.V. Antonova, A.M. Narbut: working with the text, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Зайцевская / S.A. Zaytsevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5363>

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

К.В. Антонова / K.V. Antonova: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

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

А.М. Нарбут / A.M. Narbut: <https://orcid.org/0000-0003-2026-5199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай

Л.С. Краева¹, Е.В. Фадеева²¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;²ОГАУЗ «Детская больница № 1»; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 4**Контакты:** Людмила Сергеевна Краева lskraeva@yandex.ru

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – тяжелое генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина (*DMD*), которые приводят к значительному снижению или полному отсутствию одноименного белка в мышечных волокнах. Заболевание проявляется у мальчиков с возраста 2–5 лет в виде прогрессирующей мышечной слабости, кардиомиопатии и дыхательной недостаточности. В результате прогрессирования пациенты теряют способность передвигаться к подростковому возрасту и погибают на 3-м десятилетии от сердечно-легочных осложнений. Однако своевременно начатая патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна позволяет продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. В связи с этим очень важны ранняя диагностика заболевания и раннее начало патогенетической терапии.

В статье описаны 2 клинических случая заболевания родных братьев с дебютом в 2 года и разным возрастом установления диагноза. Патогенетическая терапия в 1-м случае позволила продлить амбулаторность пациента и улучшить качество его жизни, а ранняя диагностика и начало патогенетической терапии во 2-м случае позволили избежать прогрессирования болезни и способствовали выработке новых моторных навыков. Представленные клинические случаи демонстрируют необходимость ранней диагностики заболевания еще до начала клинических проявлений.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин, патогенетическая терапия, Трансларна, аталурен

Для цитирования: Краева Л.С., Фадеева Е.В. Положительный опыт лечения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, вызванной нонсенс-мутацией: семейный клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2024;14(3):102–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

Positive experience in treating patients with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation: family clinical case

L.S. Kraeva¹, E.V. Fadeeva²¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia²Children's Hospital No. 1; 4 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia**Contacts:** Ljudmila Sergeevna Kraeva lskraeva@yandex.ru

Duchenne muscular dystrophy is a severe genetic disease caused by mutations in the dystrophin gene (*DMD*), which lead to a significant decrease or complete absence of the protein of the same name in muscle fibers. The disease manifests itself in boys from the age of 2–5 years in the form of progressive muscular weakness, cardiomyopathy and respiratory failure. As a result of progression, patients lose the ability to move by adolescence and die in the third decade from cardiopulmonary complications. However, timely pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy can prolong the life of patients and improve its quality. In this regard, early diagnosis of the disease and early initiation of pathogenetic therapy are very important.

The article describes two clinical cases of the disease in siblings with onset at 2 years of age and different ages of diagnosis. Pathogenetic therapy in the first case made it possible to prolong the patient's outpatient stay and improve

the quality of life, and early diagnosis and initiation of pathogenetic therapy in the second case avoided disease progression and contributed to the development of new motor skills. The presented clinical case demonstrates the need for early diagnosis of the disease even before the onset of clinical manifestations.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD gene, dystrophin, pathogenetic therapy, Translarna, ataluren

For citation: Kraeva L.S., Fadeeva E.V. Positive experience in treating patients with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation: family clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):102–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-102-107>

Мышечная дистрофия Дюшенна – тяжелое генетическое заболевание, при котором недостаточное количество дистрофина становится причиной прогрессирующей мышечной слабости, кардиомиопатии и дыхательной недостаточности. Заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене дистрофина (*DMD*), что приводит к снижению или полному отсутствию одноименного белка в мышечных волокнах [1, 2]. Поражая преимущественно мальчиков, мышечная дистрофия Дюшенна манифестирует в раннем детском возрасте, приводя к потере способности передвигаться самостоятельно к 10–12 годам, сердечно-легочным осложнениям и летальному исходу [3]. Основной характеристикой заболевания является прогрессирующая мышечная слабость, деградация мышц, начинающаяся в проксимальных, а затем и в дистальных отделах конечностей [4, 5].

Мышечная дистрофия Дюшенна – неуклонно прогрессирующее заболевание, в котором выделяют 5 стадий: бессимптомную, раннюю амбулаторную, позднюю амбулаторную, раннюю и позднюю неамбулаторную [6]. Установление диагноза обычно происходит на момент появления симптомов заболевания, таких как частые падения, трудности при подъеме по лестнице или беге [5]. При этом важно помнить о том, что даже на бессимптомной стадии заболевание можно заподозрить у мальчика с изменениями в биохимическом анализе крови, в частности при повышенной активности креатинфосфокиназы, необъяснимом повышении уровней трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) или семейном анамнезе [6]. Наличие в Российской Федерации бесплатной диагностической молекулярно-генетической программы (телефон горячей линии 8-800-100-1760), которая действует на всей территории страны, позволяет врачу из любого региона подтвердить или исключить жизнеугрожающий диагноз мышечной дистрофии Дюшенна.

Знание основных клинических и лабораторных симптомов заболевания, настороженность в отношении мальчиков с задержкой темпового развития и использование диагностической программы должны существенно сократить время на диагностический поиск, установление окончательного диагноза и сохранить качество жизни пациентов.

В данной публикации мы описываем семейный случай прогрессирующей мышечной дистрофии Дю-

шенна (ПМДД) у 2 братьев из Томской области, рожденных от близкородственного брака.

Пациенты – 2 брата из одной семьи с подтвержденным диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна. Пациентам проводились клиническая оценка состояния, неврологического статуса, исследование по оценочным шкалам (тест 6-минутной ходьбы (6MWT), тест подъема из положения лежа, тесты подъема/спуска на 4 ступеньки, шкала «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA)). Для лечения использован препарат патогенетической терапии Трансларна (аталурен) в порошках для перорального приема.

Клинический случай 1

Пациент А., 2011 г.р. (старший брат), рожден от 1-й беременности, 1-х родов в срок 40 нед. Оценка по шкале Ангар – 8/9 баллов. До года ребенок рос и развивался соответственно возрасту: начал держать голову с 2,5 мес, сидеть с 7 мес, пошел самостоятельно в 13 мес. Речь фразовая с 2 лет. С 3 лет (с 2014 г.) родители стали замечать у ребенка ухудшение походки, трудности при езде на велосипеде. Мальчик не мог прыгать, хуже поднимался по лестнице, появилась слабость в ногах. В возрасте 6 лет изменилась походка, ребенок стал нагружать передние отделы стоп, отмечалась псевдогипертрофия икроножных мышц. По данным биохимического анализа крови, проведенного в сентябре 2017 г., уровень креатинфосфокиназы составил 11 490 Ед/л (норма 30–200 Ед/л), в октябре 2017 г. – 5652 Ед/л. С учетом результатов анализов и клинических проявлений был заподозрен диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. Ребенок был направлен на молекулярно-генетическое исследование в Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра – поиск частых делеций и дупликаций в гене DMD (метод MLPA): делеций/дупликаций не выявлено. После чего было проведено секвенирование гена DMD в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова, по результатам которого выявлен нонсенс-вариант в 21-м экзоне гена DMD с.2665C>T, на уровне белка p.Arg.889Ter, в гемизиготном состоянии с формированием стоп-кодона UGA.

С 15 мая 2018 г. (7 лет) пациенту инициирована терапия глюкокортикостероидами. В июле 2019 г. ребенок был включен в клиническое исследование по изучению эф-



Рис. 1. Этапы диагностики и терапии мышечной дистрофии Дюшенна пациента А.

Fig. 1. Stages of diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy in patient A.

фективности и безопасности препарата Трансларна (аталурен) в Москве, последний визит в рамках исследования состоялся 28.03.2022.

С сентября 2022 г. (в возрасте 11 лет) было начато патогенетическое лечение препаратом Трансларна (аталурен) в стандартной дозе 40 мг/кг/сут, которое продолжается по настоящее время. Также ребенок получает регулярно курсы реабилитации: растяжки верхних и нижних конечностей, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику.

Этапы диагностики и терапии пациента приведены на рис. 1.

Объективный статус от 04.2024 (13 лет): повышенного питания, масса тела 65,3 кг, рост 149 см. Индекс массы тела – 29,41 кг/м², частота сердечных сокращений – 92–98 в минуту, артериальное давление – 130/75 мм рт. ст. Походка вперевалку. Нарушение осанки, грудной кифоз, поясничный гиперлордоз. На носках ходить может, на пятках – нет. Приседает и встает с помощью приемов Говерса. Бегаёт неуклюже. Прыгать на двух ногах может невысоко, на одной – не может. При подъеме по лестнице держится за перила, самостоятельная ходьба сохранена. Отмечаются эквинусная деформация стоп, контрактуры голеностопных суставов до 90°. Речь не изменена. Тонус в верхних конечностях снижен. Сила в проксимальных отделах рук – 4 балла, симптом вялых надплечий. Сила в мышцах предплечий – 4 балла, в дистальных отделах рук – 5 баллов. Рефлексы с рук низкие, равны. В ногах тонус снижен, легкое переразгибание в коленных суставах. Сила в проксимальных отделах ног – 3 балла, в стопах – 4 балла. Рефлексы коленные не вызываются, ахилловы рефлексы средней живости, равны. Патологические рефлексы отсутствуют. Чувствительность интактна. Тазовые функции не нарушены.

В динамическом наблюдении за пациентом применяется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов разных направлений: невролога, кардиолога,

эндокринолога, гастроэнтеролога, пульмонолога, офтальмолога и других с целью назначения и коррекции сопутствующей терапии, профилактики осложнений. Наблюдается кардиологом с диагнозом «кардиопатия у ребенка с ПМДД (снижение сократительной способности миокарда, легкая синусовая тахикардия)». Получает кардиопротективную терапию бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретики.

На фоне проводимой терапии улучшилась походка, ребенок стал меньше уставать, проходит большие расстояния. Нежелательных явлений во время терапии препаратом Трансларна выявлено не было.

Проведена оценка по функциональным шкалам. По шкале «Северная звезда» в динамике отмечается снижение функциональных возможностей пациента с 22 баллов (09.11.2021) до 19 баллов (29.04.2024).

При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечается постепенное снижение пройденного расстояния с 422 м (09.11.2021) до 363 м (29.04.2024).

При проведении тестов на подъем/спуск на 4 ступеньки отмечается стабильный результат: время подъема составило в динамике 12 с в 2021 г. и 11 с в 2022 и 2024 гг., время спуска оставалось стабильным в указанные годы – 12 с. Для подъема из положения лежа пациенту также требуется все больше времени – 5,3 с (09.11.2021), 6,5 с (15.08.2022) и 11,7 с (29.04.2024).

Клинический случай 2

Пациент Б., 2018 г.р. (младший брат), рожден от 4-й физиологической беременности, 3-х срочных родов. Роды в срок, масса тела при рождении 3650 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар – 9/9 баллов. Моторное развитие по возрасту, начало самостоятельной ходьбы с 13 мес. Речь по возрасту.

В возрасте 3 лет мать отметила у ребенка нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице и при-



Рис. 2. Этапы диагностики и терапии мышечной дистрофии Дюшенна пациента Б.

Fig. 2. Stages of diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy in patient B.

седании. С учетом наследственного анамнеза была проведена ДНК-диагностика (поиск ранее выявленного в семье патогенного варианта), подтвержден nonsense-вариант в 21-м экзоне гена DMD c.2665C>T, на уровне белка p.Arg.889Ter, в гемизиготном состоянии с формированием стоп-кодона UGA, установлен диагноз ПМДД. С марта 2022 г. (в возрасте 3,6 года) начата терапия глюкокортикостероидами. С августа 2022 г. (4 года) иницирована патогенетическая терапия препаратом Трансларна (аталурен) в дозе 40 мг/кг/сут ежедневно.

Этапы диагностики и терапии пациента приведены на рис. 2.

Наследственный анамнез: у старшего брата ПМДД, средняя девочка здорова и не является носителем, мать детей является носителем варианта, отец здоров (рис. 3).

Объективный статус от 04.2024 (6 лет): масса тела 23 кг, рост 114 см, индекс массы тела – 17,62 кг/м². Походка утиная, слегка переваливается. Стопы вальгусные, плоскостопие. Суставы без деформаций. Псевдогипертрофия икроножных мышц. Бегает и прыгает неловко. На пятках и носках ходит. Может присесть и встать без использования приемов Говерса. С пола поднимается с использованием приемов Говерса. Речь не изменена. Тонус в руках снижен больше в проксимальных отделах. Сила в руках не изменена, 5 баллов во всех мышечных группах. Рефлексы с рук средней живости, равны. В ногах тонус снижен. Рефлексы коленные вызываются, ахилловы рефлексы снижены, равны. Патологические рефлексы отсутствуют. Наблюдается кардиологом с диагнозом «кардиопатия у ребенка с ПМДД, легкая синусовая тахикардия». Получает кардиопротективную терапию.

При проведении оценки по функциональной шкале «Северная звезда» отмечается улучшение функциональных возможностей пациента с приростом баллов в динамике от 26 (20.09.2022) до 31 (26.05.2023 и 30.04.2024).

При оценке по тесту 6-минутной ходьбы отмечается увеличение пройденного расстояния с 388 м (09.11.2021) до 393,5 м (29.04.2024).

При проведении тестов на подъем/спуск на 4 ступеньки также отмечается положительная динамика в виде уменьшения времени подъема с 3,2 с (09.2022) до 3 с (05.2023) и 2,5 с (04.2024), время спуска на 4 ступени сократилось с 3 с (09.2022) до 2,22 с (04.2024), время подъема из положения лежа – с 5,5 с (09.2022) до 3,61 с (04.2024).

Результаты оценки пациентов по шкалам на фоне терапии приведены в табл. 1.

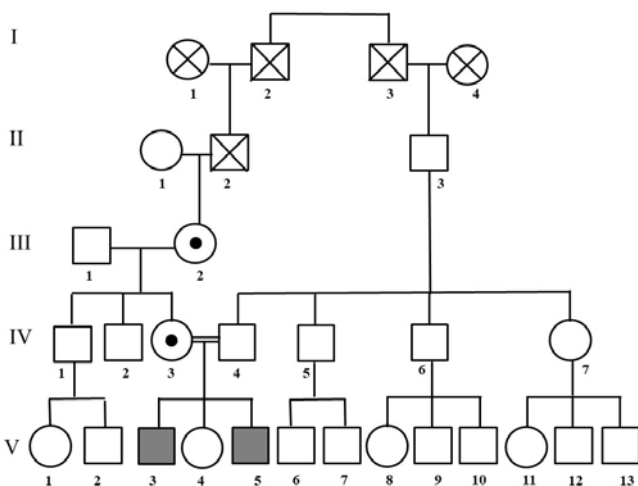


Рис. 3. Родословная семьи с 2 детьми с мышечной дистрофией Дюшенна. Тип наследования заболевания: X-сцепленный. IV,4 – отец пациентов, здоров; IV,3 – мать пациентов, носитель мутации; V,3 – пробанд, пациент А.; V,4 – дочь, здорова; V,5 – пробанд, пациент Б.

Fig. 3. Pedigree of a family with 2 children with Duchenne muscular dystrophy. Type of inheritance of the disease: X-linked. IV,4 – father of patients, healthy; IV,3 – mother of patients, mutation carrier; V,3 – proband, patient A.; V,4 – daughter, healthy; V,5 – proband, patient B.

Таблица 1. Оценка пациентов по шкалам на фоне терапии
Table 1. Assessment of patients according to scales during therapy

Оценочная шкала Rating scale	Пациент А. (13 лет) Patient A. (13 years old)			Пациент Б. (6 лет) Patient B. (6 years old)		
	09.11.2021	15.08.2022	29.04.2024	20.09.2022	26.05.2023	30.04.2024
Тест 6-минутной ходьбы, м 6-minute walk test, m	422	384	363	388	375	393,5
Подъем из положения лежа, с Lifting from a prone position, s	5,3	6,5	11,71	5,5	4,1	3,61
Подъем на 4 ступеньки, с Climbing 4 steps, s	12	11	11	3,2	3,0	2,49
Спуск на 4 ступеньки, с Descent 4 steps, s	12	12	12	3,0	2,5	2,22
Шкала «Северная звезда», баллы North Star Ambulatory Assessment, points	22	20	19	26	31	31

Несмотря на то, что между первыми симптомами/проявлениями болезни у старшего брата и установлением диагноза прошло около 3 лет, назначение патогенетической терапии препаратом Трансларна (аталурен) при ПМДД, вызванной нонсенс-вариантом, позволило до настоящего времени сохранить амбулаторность пациента. Учитывая семейный анамнез, младшему брату диагноз был установлен гораздо раньше, а патогенетическая терапия назначена с 4 лет. На фоне проводимого лечения у младшего брата отсутствует прогрессирование заболевания, мальчик научился бегать и прыгать, наблюдается нарастание мышечной силы и выносливости, увеличился темп ходьбы, отсутствуют контрактуры в голеностопных суставах.

Описанные клинические случаи демонстрируют важность ранней диагностики ПМДД, от которой

напрямую зависит своевременное назначение терапии, позволяющей продлить амбулаторность пациентов, увеличить время до развития осложнений основного заболевания и продлить жизнь пациента с сохранением ее качества. Настороженность врачей первичного звена в отношении детей мужского пола с нарушением моторных функций, отставанием в развитии, отклонениями в биохимическом анализе крови, в частности с повышением уровня креатинфосфокиназы, позволит сократить время до установления жизнеугрожающего диагноза ПМДД. Учитывая современные возможности терапии, вовремя установленный диагноз позволяет начать стандартную, а также эффективную патогенетическую терапию, применить мультидисциплинарный подход в ведении подобных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773_1/. Clinical guidelines "Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy". Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/773_1/. (In Russ.).
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
4. Fox H., Millington L., Mahabeer I., van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ* 2020;368:l7012. DOI: 10.1136/bmj.l7012
5. Mercuri E., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013;381:845–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61897-2
6. Swiderski K., Hardee J.P., Lynch G.S. Regenerative rehabilitation for Duchenne muscular dystrophy. In: *Regenerative Rehabilitation: From Basic Science to the Clinic*. Cham: Springer International Publishing, 2022. Pp. 85–119. DOI: 10.1007/978-3-030-95884-8_4

Вклад авторов

Л.С. Краева: написание статьи, обзор публикаций;
Е.В. Фадеева: получение данных, анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.S. Kraeva: writing the article, reviewing publications;
E.V. Fadeeva: obtaining data, analyzing the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.С. Краева / L.S. Kraeva: <https://orcid.org/0000-0002-1614-3749>
Е.В. Фадеева / E.V. Fadeeva: <https://orcid.org/0009-0003-6537-0993>

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- 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 подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Для каждого источника необходимо указать: фамилию и инициалы автором (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, 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.