Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби

Фенотипическая вариабельность TRPV4-ассоциированных нейропатий и нейронопатий

Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии

Резолюция Совета экспертов «Влияние ферментозаместительной терапии нового поколения на клинические исходы у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом»

ТОМ 13 2023

Издание Региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

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.

НМБ

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.*

2 ТОМ 13 '23

ОСНОВАН В 2011 Г.

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

Верстка **С.С. Крашенинникова**

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

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

Нервно-мышечные болезни. 2023. Том 13. № 1. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 90986

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

Тираж 7500 экз.
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна *(Москва, Россия)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Иллариошкин Сергей Николаевич, *д.м.н., профессор, 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)*

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

2 Vol. 13 '23

FOUNDED IN 2011

Founder: PH "ABV-Press"
Editorial office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build.15, 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 **N.A. Vilenkina**

Designer **S.S. Krasheninnikova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru

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

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77–44264 dated 17 March 2011).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2023. Volume 13. No 1. 1–80.

©PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane, 13 building 16.

7,500 copies. Free distribution.

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

Suponeva, Natalia A., *MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Director for 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, Dmitry S., *MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)*

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Illarioshkin, Sergey N., *MD, PhD, Professor, 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 European Sleep Research Society (ESRS), Head Sleep Medicine Center University Hospital Moscow State University (Moscow, Russia)*

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Т.А. Гремякова, С.Б. Артемьева, Е.Н. Байбарина, Н.Д. Вашакмадзе, В.И. Гузева, Е.В. Гусакова, Л.М. Кузенкова, А.Е. Лаврова, О.А. Львова, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, С.С. Никитин, А.В. Поляков, Е.Л. Дадали, А.Г. Румянцев, Г.Е. Сакбаева, В.М. Суслов, О.И. Гремякова, А.А. Степанов, Н.И. Шаховская

Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна 10

Д.С. Астафьева, Я.В. Власов, А.И. Стрельник, О.В. Чигарева, Е.А. Маркина, Т.И. Шишковская, Д.А. Смирнова, А.Я. Гайдук

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией: обзор эффективных параметров лечебных протоколов 20

О.Р. Исмагилова, Т.С. Бескоровайная, Т.А. Адян, А.В. Поляков

Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Ф. Муртазина, П.Н. Цабай, Г.Е. Руденская, Л.А. Бессонова, Ф.М. Бостанова, Д.М. Гусева, И.В. Шаркова, О.А. Щагина, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, Т.В. Маркова, А.С. Кучина, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали

Фенотипическая вариабельность *TRPV4*-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений 42

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, В.М. Кенис, Т.С. Нагорнова, С.С. Никитин

Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии 56

С.Н. Бардаков, Н.Н. Хромов-Борисов, А.Н. Бельских, И.В. Литвиненко, А.В. Слободяник

Маршевая невропатия медиального собственного пальцевого нерва среди военнослужащих 64

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Ф.А. Аббасов, Г.В. Земцова, П.А. Попов, К.И. Чехонацкая, Д.В. Кухно, М.М. Северова, М.В. Шмырева, А.А. Киндарова, Д.Ю. Щекочихин

Анти-SRP-ассоциированная некротизирующая миопатия: 2 клинических случая 72

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Резолюция Совета экспертов «Клинический мониторинг пациентов с болезнью Помпе с поздним началом. Влияние ферментозаместительной терапии нового поколения на клинические исходы у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом» 83

Contents

LECTURES AND REVIEWS

T.A. Gremyakova, S.B. Artemyeva, E.N. Baybarina, N.D. Vashakmadze, V.I. Guzeva, E.V. Gusakova, L.M. Kuzenkova, A.E. Lavrova, O.A. Lvova, S.V. Mikhaylova, L.P. Nazarenko, S.S. Nikitin, A.V. Polyakov, E.L. Dadali, A.G. Rumyantsev, G.E. Sakbaeva, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova, A.A. Stepanov, N.I. Shakhovskaya

Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy **10**

D.S. Astafyeva, Ya.V. Vlasov, A.I. Strelnik, O.V. Chigareva, E.A. Markina, T.I. Shishkovskaya, D.A. Smirnova, A.Ya. Gayduk

Repetitive transcranial magnetic stimulation use in neuropathic pain with comorbid depression: a review of efficient treatment protocols' parameters **20**

O.R. Ismagilova, T.S. Beskorovaynaya, T.A. Adyan, A.V. Polyakov

Molecular-genetic basis of Rubinstein–Taybi syndrome **31**

ORIGINAL REPORTS

A.F. Murtazina, P.N. Tsabay, G.E. Rudenskaya, L.A. Bessonova, F.M. Bostanova, D.M. Guseva, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, T.V. Markova, A.S. Kuchina, S.S. Nikitin, E.L. Dadali

Phenotypic variability in *TRPV4*-associated neuropathies and neuronopathies: a case series **42**

E.L. Dadali, T.V. Markova, V.M. Kenis, T.S. Nagornova, S.S. Nikitin

Clinical and genetic characteristics of primary hypertrophic osteoarthropathy **56**

S.N. Bardakov, N.N. Khromov-Borisov, A.N. Belskikh, I.V. Litvinenko, A.V. Slobodyanik

Marching neuropathy of the nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci among military personnel **64**

CLINICAL CASE

F.A. Abbasov, G.V. Zemtsova, P.A. Popov, K.I. Chekhonatskaya, D.V. Kukhno, M.M. Severova, M.V. Shmyreva, A.A. Kindarova, D.Yu. Schekochikhin

Anti-SRP antibody-associated necrotizing myopathy: 2 clinical cases **72**

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Resolution of the Expert Council "Clinical monitoring of patients with late-onset Pompe disease. Impact of next-generation enzyme replacement therapy on clinical outcomes in patients with late-onset Pompe disease" **83**

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19

CC BY 4.0

Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна

Т.А. Гремякова[1, 2], С.Б. Артемьева[3], Е.Н. Байбарина[4], Н.Д. Вашакмадзе[5], В.И. Гузева[6], Е.В. Гусакова[7], Л.М. Кузенкова[8], А.Е. Лаврова[9], О.А. Львова[10, 11], С.В. Михайлова[12], Л.П. Назаренко[13], С.С. Никитин[14], А.В. Поляков[14], Е.Л. Дадали[14], А.Г. Румянцев[15], Г.Е. Сакбаева[2], В.М. Суслов[6], О.И. Гремякова[1], А.А. Степанов[2], Н.И. Шаховская[16]

[1]Благотворительный фонд «Гордей»; Россия, 125466 Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29;
[2]ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;
[3]Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;
[4]ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»; Россия, 117198 Москва, ул. Академика Опарина, 4;
[5]ФГБНУ «Центральная клиническая больница Российской академии наук»; Россия, 117593 Москва, Литовский бульвар, 1А;
[6]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;
[7]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А;
[8]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
[9]Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; Россия, 603155 Нижний Новгород, ул. Семашко, 22;
[10]ГАУЗ СО «Детская городская больница № 9»; Россия, 620050 Екатеринбург, ул. Решетская, 51;
[11]ФГАОУ «Уральский государственный университет им. Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;
[12]Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;
[13]НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, Набережная реки Ушайки, 10;
[14]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[15]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;
[16]ГБУЗ МО «Психоневрологическая больница для детей с поражением ЦНС с нарушением психики»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1

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

Мышечная дистрофия Дюшенна – генетическое орфанное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин. В результате развивающегося и прогрессирующего повреждения и атрофии мышц дети теряют способность ходить, у них развиваются респираторные и кардиологические нарушения. При условии ранней диагностики медицинская помощь, направленная на максимально продолжительное сохранение амбулаторности пациента, при терапии глюкокортикостероидами и реабилитационных мероприятиях для предупреждения сердечно-легочных осложнений и остеопороза существенно меняет траекторию развития заболевания. Эффективность новых препаратов генной таргетной терапии миодистрофии Дюшенна, частично восстанавливающих синтез полноразмерного или редуцированного дистрофина, зависит от их своевременного и адекватного использования в сочетании с комплексной медицинской помощью, рекомендованной для данной нозологии.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, рекомендации, дистрофин, глюкокортикостероиды, витамин D, реабилитация, генотерапия

Для цитирования: Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Байбарина Е.Н. и др. Консенсус по концепции современной эффективной терапии мышечной дистрофии Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19

Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy

T.A. Gremyakova[1, 2], S.B. Artemyeva[3], E.N. Baybarina[4], N.D. Vashakmadze[5], V.I. Guzeva[6], E.V. Gusakova[7], L.M. Kuzenkova[8], A.E. Lavrova[9], O.A. Lvova[10, 11], S.V. Mikhaylova[12], L.P. Nazarenko[13], S.S. Nikitin[14], A.V. Polyakov[14], E.L. Dadali[14], A.G. Rumyantsev[15], G.E. Sakbaeva[2], V.M. Suslov[6], O.I. Gremyakova[1], A.A. Stepanov[2], N.I. Shakhovskaya[16]

[1]Charitable Foundation "Gordey"; 29 Sokolovo-Meshcherskaya St., Moscow 125466, Russia;

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

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

[4] V.I. Kulakov Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117198, Russia;

[5]Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences; 1A Litovskiy Bulvar, Moscow 117593, Russia;

[6]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

[7]Central State Medical Academy of the President Administration; Build. 1A, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

[8]National Medical Research Center for Children's Health; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospect, Moscow 119991, Russia;

[9]Volga Research Medical University, Institute of Pediatrics University Clinic; 22 Semachko St., Nizhny Novgorod 603155, Russia;

[10]Children's City Hospital No. 9; 51 Reshetskaya St., Yekaterinburg 620050, Russia;

[11]Ural State University named after B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

[12]Russian Children's Clinical Hospital; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

[13]Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia;

[14]N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

[15]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

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

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

Duchenne muscular dystrophy is a genetic orphan neuromuscular disease caused by a mutation in the *DMD* gene encoding the protein dystrophin. As a result of developing and progressive muscle damage and atrophy, childrenlose the ability to walk, develop respiratory and cardiac disorders. The core elements of good care standards are early diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, daily physical therapy, regular rehabilitation, glucocorticosteroids, and control of heart andlung function. The clinical effect of new targeted pathogenetic therapies for Duchenne muscular dystrophy, restoring synthesis of full or truncated dystrophin, depend on their appropriate combination with existing standards of care.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, recommendations, dystrophin, glucocorticosteroids, vitamin D, physical therapy, gene therapy

For citation: Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Baybarina E.N. et al. Consensus concept of modern effective therapy for Duchenne muscular dystrophy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):10–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-10-19

Введение

Миодистрофия Дюшенна (МДД) – «частое» редкое нервно-мышечное заболевание, «генетический убийца» мальчиков № 1 в мире: 1 из 3500–5000 мальчиков в мире рождается с МДД [1, 2]. Обычно мутация является наследственной; в трети случаев имеет место спонтанная мутация (*de novo*). Ген дистрофина *DMD* (Xp21.2-p21.1) – один из самых больших генов человека (2,2 Мб), содержит 79 экзонов [3]. Среди мутаций в ~65 % случаев встречаются крупные делеции, в ~10 % – дупликации, которые выявляются в экзонах 45–55 и 2–10 соответственно. Остальные случаи – результат точковых и малых мутаций, из которых 10–15 % составляют нонсенс-мутации (стоп-мутации) [4–6].

Белок дистрофин необходим для работы скелетных мышц, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обеспечивает механическую и структурную стабильность мембраны мышечных волокон при их сокращении. Он также является амортизатором нагрузок на мышечные волокна при их сокращении, его отсутствие приводит к постепенному разрушению мышечной ткани, которая составляет ~40 % массы тела человека. Изоформы белка дистрофина с меньшей молекулярной массой участвуют в работе различных органов и систем, включая клетки головного мозга [7, 8].

Течение МДД у конкретного больного зависит от совокупности экзо- и эндогенных факторов: типа и расположения мутации, генетических особенностей ребенка, возраста постановки диагноза, качества оказания медицинской помощи и ухода за ребенком в семье, а также наличия и доступности таргетной патогенетической терапии [9].

В зависимости от степени разрушения мышц и прогрессирования болезни в течении МДД имеются 3 основополагающих функциональных периода:

1) ребенок утрачивает способность ходить в возрасте 6–15 лет;
2) подросток/юноша утрачивает способность пользоваться руками в возрасте 15–30 лет;
3) ухудшение функций дыхательной и сердечной систем, в результате чего пациентам для существования требуется респираторная поддержка.

Медицинская помощь детям с МДД направлена на замедление прогрессирования симптомов заболевания, максимально продолжительное сохранение способности передвигаться самостоятельно с использованием современных реабилитационных средств, предупреждение и профилактику осложнений. Качественная и своевременная медицинская помощь на амбулаторной стадии болезни является залогом более доброкачественного течения болезни. С учетом того, что средний возраст постановки диагноза в развитых странах составляет 4,5 года, в распоряжении специалистов и семей имеется всего несколько лет, когда арсенал мероприятий по надлежащему уходу может быть максимально эффективен [10].

С внедрением в практику методов реабилитации, терапии глюкокортикостероидами (ГКС), доступной респираторной поддержки продолжительность жизни больных увеличилась на 10–15 лет, и ее среднее значение приближается к 30 годам. Смерть при МДД в большинстве случаев наступает от сердечной недостаточности [4].

Цель настоящей работы – обозначить ключевые составляющие практических показателей прогноза прогрессирования болезни и эффективности медицинской помощи, обобщить и сделать доступными для клинической практики опубликованные международные данные по оптимальному ведению пациентов с МДД, включая последние достижения патогенетической терапии.

В базах Medline, Embase и Cochrane проведены поиск и анализ рекомендаций по ведению больных МДД с 2018 г., новых информативных прогностических показателей течения болезни. Проанализированы международный опыт ведения детей с МДД и роль семей на примере российских и международных пациентских организаций.

В репрезентативном обзоре N. Ferizovic и соавт. (2022) [9] предложены 23 прогностических показателя тяжести прогрессирования МДД. Эндогенные показатели включают возраст мальчика при постановке диагноза, возраст манифестации симптомов, генетические модификаторы, тип и расположение мутации, рост, массу тела и индекс массы тела. Экзогенные показатели включают прием кардиологических препаратов, ГКС (возраст начала лечения, доза, продолжительность воздействия, фармакологический агент и режим приема (ежедневный или интермиттирующий)), новых патогенетических препаратов (аталурен, ATL1102, дрисаперсен, эдасалонексент, этеплирсен, идебенон, оксандролон, TAC-205, ваморолон, вилтоларсен), хирургию нижних конечностей и позвоночника, ортезы, респираторную поддержку. В отдельных исследованиях приводятся убедительные данные о важности профилактики и лечения остеопороза и роли витамина D [11, 12], реабилитации и регулярной умеренной физической активности [2, 13].

По итогам анализа нами сформулирована шестиуровневая концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД для практического клинического применения с момента постановки диагноза (см. рисунок).

Основной принцип ведения больных на ранних стадиях МДД – максимально сохранить способность мальчиков самостоятельно ходить, а также предупредить и замедлить развитие инвалидизирующих осложнений [2, 10]. Решение этой задачи возможно при максимально ранней диагностике и последующем применении комплекса мероприятий, включающего профилактику остеопороза, контрактур, сохранение объема движений в суставах (прежде всего голеностопного), своевременное и пациентоориентированное назначение ГКС, контроль и поддержку работы сердца и дыхательной системы. Появившаяся в последние годы патогенетическая таргетная генотерапия для определенных типов и локализаций мутаций гена *DMD* завершает пирамиду.

Рассмотрим отдельные компоненты представленной концепции.

Критерии и составляющие эффективной терапии больных миодистрофией Дюшенна

Criteria and components of effective therapy for patients with Duchenne muscular dystrophy

Ранняя диагностика

Ранняя диагностика МДД в возрасте 1–3 лет с определением локализации, типа и размера мутации является одним из основных прогностических факторов более благоприятного течения болезни. Точный генетический анализ позволяет выбрать патогенетический

препарат и начать таргетную терапию в комбинации с базовой медицинской помощью и соблюдением стандартов ухода за больным в семье.

Доступность диагностики сегодня в большинстве стран позволяет выявлять МДД в возрасте 4,5 года, а в Италии даже до 3 лет [14]. В России средний возраст установления диагноза в 2021 г. составил 6–7 лет [15]. MD STARnet определяет задержку установления диагноза МДД от момента, когда первые симптомы были озвучены врачу первичной медицинской помощи, до даты подтверждения диагноза в 2–5 лет [16]. Чем позже устанавливается диагноз, тем уже окно терапевтических возможностей, что может отрицательно и даже фатально сказаться на эффективности реабилитации, скорости появления осложнений и прогнозе течения болезни. Кроме того, семье требуется время для того, чтобы принять факт тяжелой болезни ребенка, получить и освоить необходимую информацию по уходу и лечению.

Ранняя диагностика и начало необходимых мероприятий – основа успеха в предотвращении развития контрактур, сохранении мышц, предупреждении остеопороза, эффективности патогенетического лечения [2, 10].

Витамин D – залог долгой ходьбы и качества жизни

Накоплено достаточно клинических и экспериментальных доказательств роли поддержания оптимального уровня витамина D при МДД на всем протяжении жизни пациента на течение болезни и качество жизни больного. После генетического подтверждения МДД необходимо немедленно определить в крови содержание витамина D (25(OH)D, кальцидиол) [2].

Клинические исследования (КИ) показывают, что по состоянию костной ткани и уровню витамина D пациенты с МДД практически не отличаются от пациентов с несовершенным остеогенезом [12]. Устранение дефицита витамина D приводит к нормализации сывороточных маркеров костной резорбции, уровня паратиреоидного гормона, увеличению минеральной плотности костной ткани, сокращению частоты переломов конечностей (с 7 до 2 раз) и отсутствию переломов позвонков [11].

Выявление малотравматичных/асимптомных переломов позвонков или переломов трубчатых костей у пациентов с МДД является признаком остеопороза и требует назначения антирезорбтивных препаратов. В качестве терапии 1-й линии рекомендуется внутривенное введение бисфосфонатов [2, 17, 18]. Это значительно снижает выраженность боли, способствует сохранению высоты позвонков [19] и статистически достоверно улучшает выживаемость больных МДД ($p = 0,005$) [20].

Для использования внутривенных бисфосфонатов, обладающих выраженным гипокальциемическим действием, принципиально наличие в крови оптимальных уровней витамина D и кальция [21]. Показано, что уровень витамина D в крови тесно связан с эффективностью проводимой антирезорбтивной терапии [22]. Шансы пациентов на благоприятный ответ на терапию бисфосфонатами и его сохранение в ходе лечения в 4,5 раза выше при уровне витамина D >33 нг/мл. Вероятность неудовлетворительного ответа на терапию бисфосфонатами в 4 раза выше у пациентов с уровнем витамина D <30 нг/мл [23].

Нежелательные эффекты бисфосфонатной терапии проявляются тем сильнее, чем больше дефицит витамина D_3 [24] и гипокальциемия [25]. Острофазный ответ, связанный с первым введением бисфосфонатов, модулируется уровнем витамина D: его нормализация приводит к снижению температуры тела и уровня С-реактивного белка [26]. Оптимальные уровни витамина D для терапии остеопороза при МДД важны не только с точки зрения профилактики декомпенсации кальциево-фосфорного обмена и повышения эффективности бисфосфонатного лечения, но и для снижения вероятности отдаленных осложнений данной терапии.

Контроль и нормализация уровня витамина D на протяжении всей жизни больного МДД позволяет предупредить и снизить выраженность проблем с осложнениями со стороны опорно-двигательного аппарата и когнитивной функции больных без лишних финансовых затрат и ненужных интервенций, улучшает качество жизни больных и семей. Международные руководства рекомендуют контролировать уровень витамина D 1–2 раза в год [2].

Сохранение суставов и мышц

Для МДД характерны прогрессирующая дегенерация и слабость мышц, постуральная компенсация, риск формирования прогрессирующих контрактур и деформации суставов, а также функциональные нарушения, вызванные недостаточностью дистрофина [2]. Усовершенствование методов медицинской помощи при МДД привело к продлению периода сохранения способности самостоятельно ходить, снижению распространенности тяжелых контрактур и деформаций (в том числе инвалидизирующего сколиоза).

В настоящее время выделяют 3 основные причины, по которым мальчики с МДД преждевременно теряют способность ходить:

1) переломы длинных трубчатых костей ног в результате остеопороза. Риск таких переломов многократно снижается при контроле уровней витамина D и кальция [11];
2) контрактуры голеностопного сустава и деформация стоп. Проблема решается проведением активных и пассивных ежедневных упражнений на растяжение мышц, использованием ортезов [2];

3) прогрессирующая мышечная слабость, в том числе и в результате скачка роста. Прием ГКС поддерживает мышцы и задерживает рост ребенка [27].

Ограничение объема движений в суставах, постоянное пребывание в статическом положении, дисбаланс и фиброзные изменения мышц снижают их растяжимость, эластичность и способствуют развитию контрактур суставов [2]. Международный опыт показывает, что контрактуры не являются обязательным атрибутом МДД, а чаще всего становятся следствием неправильного ухода за больным в семье. Упражнения на растяжение мышц и поддержание подвижности суставов позволяют предупредить или минимизировать контрактуры и деформации. Сохранность и поддержание функции суставов, в первую очередь голеностопного, обеспечивают несколько дополнительных лет самостоятельной ходьбы ребенка.

Даже после потери способности к самостоятельному передвижению мобильность голеностопного сустава и отсутствие деформации стопы дают возможность вертикализации больных, уменьшают боль от контрактур и позволяют больному носить обычную обувь.

Клинические исследования доказали, что если ребенок с МДД ходит до 10 лет, то с большой вероятностью прогрессирующий сколиоз не будет инвалидизирующим и операция на позвоночнике не потребуется. Если подросток с МДД в возрасте 13 лет и старше ходит, его легкие продолжают развиваться, и их объем увеличивается. Чаще всего такие пациенты не нуждаются в респираторной поддержке, или она требуется им гораздо позже. Длительность стадии самостоятельного передвижения больных МДД определяет продолжительность и качество их жизни [28].

На силу мышц и способность ходить влияют следующие прогностические показатели течения МДД: возраст появления симптомов МДД и диагноза, генетические модификаторы и тип мутации гена, прием ГКС, рост и масса тела больного, использование патогенетической терапии (аталурен и этеплирсен) [9].

Распространенная ранее точка зрения о необходимости и пользе максимального ограничения мышечной нагрузки у детей с МДД перестала быть актуальной с появлением результатов последних КИ. Показано, что отсутствие регулярной дозированной мышечной нагрузки ускоряет атрофию и жировое перерождение мышц, в то время как умеренная регулярная физическая активность их сохраняет [13]. Безопасные виды физических упражнений при МДД – плавание и безнагрузочные велотренажеры – способствуют развитию и стабилизации состояния больных.

Рекомендуется избегать упражнений, вызывающих эксцентрические сокращения мышц, упражнений с высоким сопротивлением и силовыми нагрузками [10]. Полезны субмаксимальные аэробные нагрузки без перенапряжения и с соблюдением режима нагрузка/отдых.

В международной практике реабилитолог – основной специалист, участвующий в судьбе пациента с МДД на всех стадиях течения болезни. Меняется подход к цели, предмету и проведению реабилитации: если в начале болезни это продление способности ребенка ходить самостоятельно, то после утраты способности ходить, ее цель – сохранить функцию рук, предупредить сколиоз, контрактуры и деформацию суставов, оптимизировать позиционирование больного в коляске, сохранить возможность вертикализации. На поздних стадиях болезни на первый план выходит дыхательная реабилитация [10].

«Золотой стандарт» терапии миодистрофии Дюшенна

Применение ГКС – краеугольный камень современного фармакологического лечения МДД. В многочисленных исследованиях показана способность ГКС замедлять прогрессирование МДД: увеличивается возраст самостоятельного передвижения, дольше сохраняются функциональные возможности рук, сила мышц, здоровье сердца и органов дыхания, повышается выживаемость, снижается риск развития инвалидизирующего сколиоза. Совокупность доказательств многочисленных исследований терапии ГКС при МДД подчеркивает значимость таких параметров терапии, как возраст начала лечения, дозы, продолжительность лечения, фармакологические агенты и режим их приема [9, 29–31]. За 15 лет наблюдений установлено, что терапия ГКС в 2 раза замедляет прогрессирование МДД, улучшает качество жизни больных МДД, снижает их смертность от всех причин на 76 % [31].

Эффективность терапии ГКС зависит также от генетических и физиологических особенностей детского организма, индивидуальной переносимости, адекватного подбора суточной дозы и режима приема, мониторинга и контроля побочных эффектов, своевременной коррекции параметров лечения. Назначать терапию ГКС рекомендуется ребенку старше 3 лет [32], не дожидаясь начала угасания моторных функций, как только естественное развитие моторных функций у ребенка выходит на плато [10]. В типичном случае у мальчика с МДД двигательные навыки продолжают развиваться до возраста 4–6 лет, хотя и более медленными темпами, чем у его здоровых сверстников. Более выраженный эффект на продолжительность самостоятельного передвижения оказывает начало приема ГКС до 7 лет [33, 34].

Наиболее часто рекомендуется самый изученный ежедневный режим приема преднизолона (0,75 мг/кг/сут) или дефлазакорта (0,9 мг/кг/сут). Существуют и другие схемы приема вышеуказанных препаратов, имеющие свои показания. При непереносимости ежедневной терапии ГКС возможен перевод ребенка на терапию по интермиттирующим схемам (через день, по выходным,

10 дней прием, 10 дней перерыв) с целью снижения выраженности побочных эффектов [2, 35–37].

Данные исследований и накопленный клинический опыт свидетельствуют о том, что дети легче переносят начало терапии ГКС при постепенном щадящем режиме увеличения доз ГКС [2]. Установлено также, что максимальную продолжительность периода самостоятельной ходьбы обеспечивает ежедневный прием ГКС в рекомендуемых дозах, но он же дает и максимальное количество побочных эффектов [38–42].

Больные МДД нуждаются в приеме ГКС в течение многих лет, что требует контроля побочных эффектов и своевременной коррекции терапии. Необходимо также учитывать влияние приема ГКС на эмоциональный фон ребенка и семью, использовать пациентоориентированный подход, выбирать режим и дозы препаратов, которые лучше всего обеспечивают баланс благоприятных и побочных эффектов.

По результатам опубликованных в последние годы многолетних исследований ГКС препаратом первого выбора при МДД является дефлазакорт [27, 34, 43]. Совокупность доказательств рандомизированных, проспективных, ретроспективных КИ и метаанализов свидетельствует о преимуществах дефлазакорта в сравнении с преднизоном/преднизолоном для замедления прогрессирования МДД по большинству параметров. Так, дефлазакорт обеспечивает достоверно более долгую возможность ходить, лучшую сохранность сердечной и легочной функций, более длительное функционирование рук и меньшую вероятность развития сколиоза. Прием дефлазакорта также ассоциируется с задержкой роста, меньшей общей массой тела и более высоким процентом безжировой массы тела больных МДД [27, 38, 40, 43–46].

Контроль и защита функции сердца

Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с МДД. Снижение содержания или полное отсутствие дистрофина в миокарде приводит к развитию кардиомиопатии. По мере развития болезни миокард перестает справляться с физиологическими потребностями, что проявляется симптомами сердечной недостаточности. Прогрессирование болезни повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий [2].

У пациентов, способных самостоятельно ходить, признаки и симптомы сердечной недостаточности часто малозаметны, и на них редко обращают внимание. Для максимального увеличения продолжительности и качества жизни важна опережающая стратегия ранней диагностики и лечения изменений сердца.

Выделено 5 прогностических показателей, влияющих на общую выживаемость при МДД: 1) назначение кардиопрепаратов; 2) прием ГКС; 3) установка системы вспомогательного кровообращения; 4) операции на позвоночнике; 5) необходимость в респираторной поддержке [9]. Из перечисленных показателей два напрямую, а остальные опосредованно связаны с работой сердца. Авторы констатируют бóльшую продолжительность жизни больных, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и их комбинацию с бета-блокаторами, отмечают влияние возраста начала лечения, приема ГКС (в том числе и длительности терапии ГКС), наличия респираторной поддержки.

Если фокусироваться на здоровье и функции сердца, то, согласно N. Ferizovic и соавт. (2022), определены следующие прогностические признаки тяжести МДД: индекс массы тела, прием ГКС и кардиопрепаратов, генетические модификаторы и тип мутации МДД, прием идебенона и респираторная поддержка [9].

Ретроспективные КИ использования ГКС при МДД обнаружили значительные преимущества их приема в отношении возникновения кардиомиопатии и снижения систолической функции [31, 47]. Дефлазакорт замедляет развитие дисфункции левого желудочка, оказывает более выраженное положительное влияние на сердце, чем преднизолон [48].

Независимо от возраста, назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с бета-блокаторами следует с появлением симптомов сердечной недостаточности или при уменьшении фракции выброса левого желудочка, изменении размеров камер сердца либо наличии фиброза миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии сердца или эхокардиографии). При отсутствии симптомов со стороны сердца медикаментозную профилактику кардиомиопатии назначают не позднее 10 лет [2].

Контроль и защита функций дыхательной системы

Осложнения со стороны органов дыхания с появлением и повсеместным использованием респираторной поддержки уступили первенство сердечной патологии и являются в настоящее время 2-й основной причиной смерти пациентов с МДД. Результаты КИ функций дыхания показывают, что первыми нарушаются показатели максимального давления вдоха и выдоха уже у пациентов 7–9 лет, тогда как показатели форсированной жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за секунду нарушаются позднее [2].

Выявлены следующие прогностические факторы, определяющие степень выраженности проблем с функциями дыхательной системы при МДД: генетические модификаторы, положение и тип мутации, прием ГКС, патогенетическая терапия (аталурен, этеплирсен, идебенон), респираторная поддержка и масса тела больного [9]. Установлено, что показатели форсированной жизненной емкости легких в зависимости от возраста и приема ГКС статистически выше у мальчиков на фоне терапии ГКС в возрастных группах 10–15 лет и старше [30].

Упреждающий подход к профилактике прогнозируемых осложнений со стороны органов дыхания предусматривает максимальное развитие функции легких на стадии МДД, когда ребенок может передвигаться самостоятельно, регулярную оценку функции дыхательной мускулатуры, своевременные упражнения на «растяжение» легких. На стадии потери способности ходить рекомендуется подключать помощь в откашливании, на более поздних стадиях болезни – неинвазивную искусственную вентиляцию легких в ночное время, а в дальнейшем и в дневное время. Это уменьшает риск развития респираторных осложнений, повышает качество и продолжительность жизни больных [2].

Патогенетическая терапия

В настоящее время повсеместно идут исследования новых препаратов для патогенетической терапии МДД. Десятки компаний работают над созданием универсальных и таргетных препаратов. Проходят 3-и фазы КИ универсальной генозаместительной терапии на основе AAV вирусов, несущих генетическую информацию для кодирования синтеза мини- и микродистрофина. В процессе исследований ряд малых молекул, оказывающих влияние на патологические процессы в мышцах при МДД для детей 2–3 лет или сразу после установления диагноза МДД [6].

Одобрены международными регуляторными органами и уже применяются в РФ таргетные препараты для прочитывания стоп-кодонов и пропуска экзонов 51, 53, которые назначают детям с МДД с раннего возраста. Совокупно они подходят ориентировочно для 40 % больных [6].

Таргетные препараты, корректирующие нарушение рамки считывания гена дистрофина путем пропуска определенных экзонов (51, 53, 45 и др.), обеспечивают синтез функционального укороченного белка дистрофина. Такой белок синтезируется при более доброкачественной форме дистрофинопатии – миодистрофии Беккера. Препараты для пропуска экзонов оказывают мультисистемное воздействие на больных, при длительном использовании продлевают способность к самостоятельной ходьбе на несколько лет, улучшают функции рук и дыхательной системы. КИ препаратов для пропуска экзонов (этеплирсен, голодирсен, казимерсен) проведены на когортах пациентов в возрасте от 6 мес до 23 лет, для препарата вилтоларсен – с 3 лет и старше [49–51]. Инструкции препаратов для пропуска экзонов не содержат возрастных и функциональных ограничений пациентов для начала, продолжения и отмены препаратов.

Еще один патогенетический препарат, аталурен, предназначен для лечения пациентов с МДД от 2 лет и старше, имеющих нонсенс-мутацию в гене дистрофина. Данный вид мутаций проявляется образованием преждевременных стоп-кодонов в матричной РНК. Аталурен действует на этапе трансляции белка в рибосоме и позволяет, в отличие от других препаратов, восстановить синтез полноразмерного белка дистрофина [52].

Все вышерассмотренные препараты дают клинический эффект при длительном приеме. Они не устраняют причину болезни, но замедляют скорость прогрессирования и развития симптомов, продлевают на несколько лет способность ходить, предупреждают инвалидизацию. Долгосрочных результатов применения новой терапии пока нет в связи с тем, что препараты только пришли в клиническую практику.

Необходимо особо отметить, что все применяемые сегодня генотерапевтические препараты (для пропуска экзонов, прочитывания стоп-кодонов) изучали на фоне постоянного приема пациентами ГКС как базовой терапии. По имеющимся на сегодня результатам, ГКС – важная составляющая разрабатываемой патогенетической терапии, необходимая для максимального проявления ее клинической эффективности [50–55, 57]. Так, показано, что аталурен в комбинации с ГКС задерживает прогрессирование МДД у больных: увеличивает возраст потери способности ходить, отсрочивает ухудшение сердечной функции, улучшает показатели функциональных тестов на время, легочной и сердечной функции (в сравнении с пациентами, получающими только ГКС) [50, 52].

В 2022 г. ведущими экспертами федеральных медицинских центров РФ совместно с благотворительным фондом «Гордей» предложены клинические критерии амбулаторности для облегчения принятия решений практическим врачам по назначению патогенетической терапии больным МДД [56]. В настоящее время благотворительный фонд «Круг добра» обеспечивает более 300 российских детей с МДД препаратами таргетной генотерапии (зарегистрированный в РФ аталурен и одобренные международными регуляторами этеплирсен, голодирсен и вилтоларсен). За 2021–2022 гг. фонд «Круг добра» выделил на их закупку около 8 млрд руб.

Начинают получать таргетную генотерапию дети раннего возраста (1–3 года) на предсимптомной стадии болезни, которым по возрасту и физическому состоянию не показана терапия ГКС [2]. Возможно, что раннее назначение генотерапии будет менять течение МДД в такой степени, что детям в дальнейшем терапия ГКС не понадобится или будет назначена в более позднем возрасте. Эффективность новых препаратов предстоит оценить в последующие годы их использования.

В настоящее время предлагаемая патогенетическая терапия не может заменить существующие стандарты медицинской помощи детям с МДД по разным причинам, включая позднюю диагностику болезни, и максимально эффективна не вместо, а вместе с ними [57].

Генотерапия МДД венчает пирамиду составляющих эффективной терапии этой болезни. Соблюдение

стандартов медицинской помощи – залог максимальной эффективности патогенетической терапии.

Учитывая запредельно высокую стоимость новых препаратов, целесообразно предпринимать все возможные меры для получения максимальных результатов терапии. Следует использовать весь арсенал инструментов, предложенных доказательной медициной для ведения и терапии больных МДД.

Заключение

Разработанные и апробированные международные практики оказания медицинской помощи детям с МДД не могут повернуть вспять развитие болезни, но достоверно замедляют и меняют траекторию ее развития. Эффект новых препаратов таргетной патогенетической терапии МДД, частично восстанавливающих синтез полноразмерного или редуцированного дистрофина, зависит от стадии болезни на момент назначения лечения и обязательного соблюдения стандартов медицинской помощи. На основании проанализированных данных КИ, публикаций, обзоров по изучению влияния различных методов оказания медицинской помощи при МДД сформулирована шестиуровневая концепция ключевых критериев и составляющих эффективной терапии больных МДД с момента установления диагноза для практического клинического применения.

Концепция включает в себя соблюдение комплекса условий: ранняя диагностика + контроль уровня витамина D + профилактика контрактур + своевременный старт приема дефлазакорта + реабилитация + надлежащая медицинская помощь (включая кардио- и респираторную поддержку). Это базис для приходящей в практику лечения МДД новой патогенетической терапии. Предложенный подход усиливает действие патогенетической терапии и является основой борьбы с тяжелейшим детским генетическим нервно-мышечным недугом. Предлагаемая концепция эффективной терапии МДД обеспечивает пациентоцентричную медицинскую помощь, замедляет темп течения болезни, позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений, а также эффективно использовать выделяемые на закупку новейших патогенетических препаратов средства. МДД из фатального неизлечимого заболевания на наших глазах превращается в патологию, поддающуюся лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. Orphanet J Rare Dis 2017;(12):79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3
2. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. 2018. Lancet Neurol 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Koenig M., Hofman E.P., Bertelson C.J. et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and afected individuals. Cell 1987;50:509–17. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90504-6
4. Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2020;15(1):141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
5. Romitti P.A., Da P., Zhu Y. et al. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. Pediatrics 2015;135(3):513–21. DOI: 10.1542/peds.2014-2044
6. Ricci G., Bello L., Torri F. et al. Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. Neurol Sci 2022;1–9. DOI:10.1007/s10072-022-06085-w
7. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 2002;82:291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
8. Doorenweerd N., Mahfouz A., van Putten M. et al. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy [published correction appears in Sci Rep 2018;8(1):4058]. Sci Rep 2017;7(1):12575. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5
9. Ferizovic N., Summers J., Ortiz de Zarate I.B. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis. PLoS One 2022;17(3):e0265879. DOI: 10.1371/journal.pone.0265879
10. 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;S1474-4422(18)30025-5.
11. Bianchi M.L., Morandi L., Andreucci E. et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. Osteoporos Int 2011;(22):529–39. DOI: 10.1007/s00198-010-1275-5
12. Bian Q., McAdam L., Grynpas M. et al. Increased rates of vitamin D insufficiency in boys with Duchenne muscular dystrophy despite higher vitamin D3 supplementation. Global Pediatric Health 2019;(6):1–7. DOI: 10.1177/2333794X19835661
13. Jansen M., van Alfen N., Geurts A.C.H. et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "No use is disuse". Neurorehabilit Neural Rep 2013;27(9):816–27. DOI: 10.1177/1545968313496326
14. D'Amico A., Catteruccia M., Baranello G. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: Critical issues and areas for improvements. Neuromuscul Disord 2017;27(5):447–51. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.02.006
15. Gremiakova T.A., Gremiakova O.I., Sakbaeva G.E. et al. Duchenne Muscular dystrophy diagnostic gaps in primary medical chain. 17 International Congress on Neuromuscular Diseases, Brussels, July 5–9, 2022. Abstr. eP04.01.06.
16. Bladen C.L., Salgado D., Monges S. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mut 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
17. Ward L.M., Konji V., Ma J. The management of osteoporsois in children. Osteoporos Int 2016;27:2147–79. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9

18. Bachrach L.K. Diagnosis and treatment of pediatric osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21:454–60. DOI: 10.1097/MED.0000000000000106
19. Sbrocchi A.M., Rauch F., Jacob P. et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int 2012;23:2703–11. DOI: 10.1007/s00198-012-1911-3
20. Gordon K.E., Dooley J.M., Sheppard K.M. et al. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics 2011;127:e353–358. DOI: 10.1542/peds.2010-1666
21. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;10(II):102–6. Pigarova E.A., Povalyaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The role of vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: novel insight into the known issue. RMJ. Medizinskoe obozrenie = Medical Review 2019;10(II):102–6. (In Russ.).
22. Carmel A.S., Shieh A., Bang H., Bockman R.S. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥33 ng/ml. Osteoporos Int 2012;23:2479–87. DOI: 10.1007/s00198-011-1868-7
23. Peris P., Martínez-Ferrer A., Monegal A. et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. Bone 2012; 51:54–8. DOI: 10.1016/j.bone.2012.03.026
24. Srivastava T., Dai H., Haney C.J. Serum 25-hydroxyvitamin D level and acute-phase reaction following initial intravenous bisphosphonate. J Bone Miner Res 2011;26:437–8. DOI: 10.1002/jbmr.290
25. Rosen C.J., Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. N Engl J Med 2003;348:1503, 1504. DOI: 10.1056/NEJM200304103481521
26. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res 2010;25:447–54. DOI: 10.1359/jbmr.09
27. Marden J.R., Freimark J., Yao Z. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: experience at a single, large care center. J Comp Eff Res 2020;9(3):177–89. DOI: 10.2217/cer-2019-017
28. McDonald C.M. Long-term benefits of glucocorticoids in Duchenne muscular dystrophy – a matter of function, quality of life, and death. Available at: https://pdf.sciencedirectassets.com.
29. Matthews E., Brassington R., Kuntzer T. et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2016;(5):CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub4
30. Henricson E.K., Abresch R.T., Cnaan A. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. Muscle Nerve 2013;48(1):55–67. DOI: 10.1002/mus.23808
31. Schram G., Fournier A., Leduc H. et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol 2013;61(9):948–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.008
32. Gloss D., Moxley R.T., Ashwal S., Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2016;86(5):465–72. DOI: 10.1212/WNL.000000000000233
33. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. Muscle Nerve 2013;48(3):343–56. DOI: 10.1002/mus.23902
34. McDonald C.M., Sajeev G., Yao Z. et al. Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials. Muscle Nerve 2020;61(1):26–35. DOI: 10.1002/mus.26736
35. Manzur A.Y., Kuntzer T., Pike M., Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3
36. Connolly A.M., Zaidman C.M., Golumbek P.T. Twice-weekly glucocorticosteroids in infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve 2019;59(6):650–7. DOI: 10.1002/mus.26441
37. Beenakker E.A., Fock J.M., Van Tol M.J. et al. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: A randomized controlled trial. Arch Neurol 2005;62(1):128–32. DOI: 10.1001/archneur.62.1.128
38. Ricotti V., Ridout D. A., Scott E. et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84(6):698–705. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303902
39. Quattrocelli M., Zelikovich A. S., Jiang Z. et al. Pulsed glucocorticoids enhance dystrophic muscle performance through epigenetic-metabolic reprogramming. JCI Insight 2019;4(24):e132402. DOI: 10.1172/jci.insight.132402
40. Quattrocellia M., Zelikovicha A.S., Salamonea I.M. et al. Mechanisms and clinical applications of glucocorticoid steroids in muscular dystrophy. J Neuromusc Disord 2021;8:39–52. DOI: 10.3233/JND-200556
41. Ten Dam K., de Groot I. J., Noordam C. et al. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/10 day off prednisone regimen. Neuromuscul Disord 2012;22(6):500–4. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.01.005
42. Crabtree N.J., Adams J.E., Padidela R. et al. Growth, bone health & ambulatory status of boys with DMD treated with daily vs. intermittent oral glucocorticoid regimen. Bone 2018;116:181–6. DOI: 10.1016/j.bone.2018.07.019
43. Biggara W.D., Skalskyb A., McDonalds C.M. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. J Neuromuscular Dis 2022;9:463–76. DOI 10.3233/JND-210776
44. Griggs R.C., Miller J.P., Greenberg C.R. et al. Efficacy and safety of deflazacort vs. prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2016;87(20):2123–31. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003217
45. Kim S., Campbell K.A., Fox D.J. et al. STARnet. Corticosteroid treatments in males with Duchenne muscular dystrophy: Treatment duration and time to loss of ambulation. J Child Neurol 2015;30(10):1275–80. DOI: 10.1177/0883073814558120
46. Shieh P.B., McIntosh J., Jin F. et al. Deflazacort versus prednisone/prednisolone for maintaining motor function and delaying loss of ambulation: A post HOC analysis from the ACT DMD trial. Muscle Nerve 2018;58(5):639–45. DOI: 10.1002/mus.26191
47. Barber B.J., Andrews J.G., Lu Z. et al. Oral corticosteroids and onset of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr 2013;163(4):1080–4.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.060
48. Sanchez M.J., Scott W., Pessana F. et al. Comparison of the effect of three steroid regimens on cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Cardiol 2005;26(6):768–71. DOI: 10.1007/s00246-005-0909-4
49. Frank D.E., Schnell F.J., Akana C. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2020;94:e2270–e2282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233
50. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N.J. et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. Comp Eff Res 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/cer-2019-0171
51. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystro-

phy amenable to exon 53 skipping a phase 2 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
52. Campbell C., Barohn R.J., Bertini E. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. J Comp Eff Res 2020;9(14):973–84. DOI: 10.2217/cer-2020-0095
53. Servais L., Mercuri E., Straub V. et al. Long-term safety and efficacy data of golodirsen in ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a first-in-human, multicenter, two-part, open-label, phase 1/2 trial. Nucleic Acid Ther 2022;32(1):29–39. DOI: 10.1089/nat.2021.0043
54. Rivera S.R., Jhamb S.K., Abdel-Hamid H.Z. et al. Medical management of muscle weakness in Duchenne muscular dystrophy. PLoS One 2020;15(10):e0240687. DOI: 10.1371/journal.pone.0240687
55. Mendell J.R., Goemans N., Lowes L.P. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 2016;79(2):257–71. DOI: 10.1002/ana.24555
56. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):10–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
Gremyakova T.A., Artemyeva S.V., Vashakmadze N.D. et al. The concept of "ambulatory" and "non-ambulatory" in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
57. Waldrop M.A., Flanigan K.M. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Curr Opin Neurol 2019;32(5):722–7. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000739

Вклад авторов
Т.А. Гремякова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение финальной статьи;
С.С. Никитин: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, утверждение финальной статьи;
О.А. Львова, О.В. Гузева, С.В. Михайлова, Л.П. Назаренко, А.В. Поляков, Е.Л. Дадали, А.А. Степанов, Н.И. Шаховская: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;
С.Б. Артемьева, Е.В. Гусакова, Л.М. Кузенкова, А.Е. Лаврова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.Е. Сакбаева, В.М. Суслов, О.И. Гремякова: сбор, анализ и интерпретация данных;
Е.Н. Байбарина, В.И. Гузева, А.Г. Румянцев: утверждение финальной статьи.

Authors' contributions
T.A. Gremyakova: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing the article, approval of the final version of the article;
S.S. Nikitin: development of the concept and design of the study, writing the article, approval of the final version of the article;
O.A. Lvova, O.V. Guzeva, S.V. Mikhaylova, L.P. Nazarenko, A.V. Polyakov, E.L. Dadali, A.A. Stepanov, N.I. Shakhovskaya: development of the concept and design of the study, writing the article;
S.B. Artemyeva, E.V. Gusakova, L.M. Kuzenkova, A.E. Lavrova, N.D. Vashakmadze, G.E. Sakbaeva, V.M. Suslov, O.I. Gremyakova: collection, analysis and interpretation of data;
E.N. Baybarina, V.I. Guzeva, A.G. Rumyantsev: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Т.А. Гремякова / T.A. Gremyakova: https://orcid.org/0000-0001-7317-3971
С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: https://orcid.org/0000-0002-8876-7462
Е.Н. Байбарина / E.N. Baybarina: https://orcid.org/0000-0002-6262-3559
Н.Д. Вашакмадзе / N.D. Vashakmadze: https://orcid.org/0000-0001-8320-2027
В.И. Гузева / V.I. Guzeva: https://orcid.org/0000-0002-7712-1754
А.Е. Лаврова / A.E. Lavrova: https://orcid.org/0000-0002-0447-214X
О.А. Львова / O.A. Lvova: https://orcid.org/0000-0002-2280-3096
С.В. Михайлова / S.V. Mikhaylova: https://orcid.org/0000-0002-2115-985X
Л.П. Назаренко / L.P. Nazarenko: https://orcid.org/0000-0002-1861-433X
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: https://orcid.org/0000-0002-0105-1833
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: https://orcid.org/0000-0001-5602-2805
Г.Е. Сакбаева / G.E. Sakbaeva: http://orcid.org/0000-0002-3651-851X
А.А. Степанов / A.A. Stepanov: http://orcid.org/0000-0001-7634-5783
В.М. Суслов / V.M. Suslov: http://orcid.org/0000-0002-5903-8789
О.И. Гремякова / O.I. Gremyakova: https://orcid.org/0000-0001-8607-1819
Н.И. Шаховская / N.I. Shakhovskaya: https://orcid.org//0000-0003-3117-636X
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: https://orcid.org/0000-0003-3292-2758
А.Г. Румянцев / A.G. Rumyantsev: https://orcid.org/0000-0002-1643-5960
Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: https://orcid.org/0000-0002-9562-3774

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 funding.

Статья поступила: 06.02.2023. **Принята к публикации:** 13.03.2023.
Article submitted: 06.02.2023. **Accepted for publication:** 13.03.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30

CC BY 4.0

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией: обзор эффективных параметров лечебных протоколов

Д.С. Астафьева[1], Я.В. Власов[2], А.И. Стрельник[1, 3], О.В. Чигарева[1], Е.А. Маркина[1], Т.И. Шишковская[4], Д.А. Смирнова[1], А.Я. Гайдук[1, 5]

[1]Международный научно-образовательный центр нейропсихиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443016 Самара, ул. Нагорная, 78;
[2]кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443095 Самара, ул. Ташкентская, 159;
[3]кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443016 Самара, ул. Нагорная, 78;
[4]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34;
[5]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 121165 Москва, ул. Киевская, 20

Контакты: Арсений Янович Гайдук *a.j.gayduk@gmail.com*

По общемировым данным, нейропатическая боль встречается у 7 % населения и в 57–65 % случаев сопровождается коморбидной депрессией, что, в свою очередь, усугубляет течение болезни и ухудшает качество жизни пациентов. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) представляет собой неинвазивный нефармакологический метод терапии депрессии, также способный помочь пациентам облегчить восприятие нейропатической боли. Представлен обзор результатов применения протоколов рТМС, продемонстрировавших эффективность в терапии клинических состояний, сопровождающихся нейропатической болью с коморбидной депрессией.

Исследуя базы данных Scopus, Elsevier и PubMed, мы обнаружили 639 статей, из которых в соответствии с критериями включения были отобраны 23. Оценке подверглись данные о клинической эффективности рТМС в терапии нейропатической боли и коморбидной депрессии в зависимости от параметров протокола стимуляции, включая тип катушки, целевую зону мозга, продолжительность сеанса, частоту/количество сеансов в день/месяц, а также межсеансовые интервалы, число и частоту импульсов.

Протоколы, показавшие наибольшую эффективность, включали такие параметры, как использование катушки в форме восьмерки, направленной на первичную моторную зону (М1), применение рТМС в течение не менее 10 ежедневных сеансов, использование высокочастотной стимуляции (10–20 Гц) с интенсивностью 80–90 % от порога моторного ответа, с длительностью сессии от 7 до 40 мин и с общим количеством импульсов не менее 1500 за сеанс. Проведение дополнительной поддерживающей фазы лечения продлевало терапевтический эффект курса.

Результаты анализа данных литературы предполагают, что определенная комбинация параметров стимуляции может быть более эффективной для терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией, тем самым открывая новые возможности терапии для пациентов с резистентными состояниями, плохо поддающимися фармакологической коррекции. Рассмотрение параметров протоколов рТМС выявило необходимость дальнейшего изучения метода в лечении указанных клинических состояний не только в рамках репликации данных, но и для анализа таких дополнительных параметров, как последовательная или одновременная стимуляция нескольких областей мозга, угол поворота катушки, а также для уточнения времени поддерживающей фазы стимуляции.

Ключевые слова: депрессия, качество жизни, коморбидная депрессия, нейропатическая боль, транскраниальная магнитная стимуляция, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

Для цитирования: Астафьева Д.С., Власов Я.В., Стрельник А.И. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии нейропатической боли, сопровождающейся коморбидной депрессией: обзор эффективных параметров лечебных протоколов. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):20–30. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30

Repetitive transcranial magnetic stimulation use in neuropathic pain with comorbid depression: a review of efficient treatment protocols' parameters

D.S. Astafyeva[1], Ya.V. Vlasov[2], A.I. Strelnik[1, 3], O.V. Chigareva[1], E.A. Markina[1], T.I. Shishkovskaya[4], D.A. Smirnova[1], A.Ya. Gayduk[1, 5]

[1]International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Samara State Medical University; 78 Nagornaya St., Samara 443016, Russia;
[2]Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University; 159 Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia;
[3]Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Samara State Medical University; 78 Nagornaya St., Samara 443016, Russia;
[4]Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
[5]Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 20 Kievskaya St., Moscow 121165, Russia

Contacts: Arseniy Yanovich Gayduk *a.j.gayduk@gmail.com*

Neuropathic pain affects 7 % of the general population worldwide, it is often resistant to analgesic treatments and is complicated with depressive states in 57–65 % of this patients' cohort. Ongoing research of current therapeutic approaches, including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) use in neuropathic pain and depression, grants new data about the details of treatment protocols' designs. The aim of ourliterature review was to evaluate those parameters of the treatment protocols which proved significant efficacy in the management of the neuropathic pain with comorbid depression.

Focusing on the Scopus, Elsevier and PubMed databases search, we have found 639 peer-review articles. 23 studies have been included into the data analysis, whereas others were excluded based on their heterogeneous study design. Across the data analysis we evaluated such rTMS parameters as the type of a coil, type of stimulation area,locus of gained evoked motor potential, amplitude of stimulation, duration of session, frequency/number of sessions per day/month, tie duration between sessions, number and frequency of trains, amount and frequency of pulses containing and efficacy of treatment. Those studies that performed repetitive transcranial magnetic stimulation using the figure-of-8 coil over the M1 brain area, for 10 or more daily sessions with duration from 7 up to 40 minutes, of 10–20 Hz frequency, intensity 80–90 % of resting motor threshold and total pulses number over 1500 per session demonstrated the greater efficacy in pain level decrease and depression scores reduction among neuropathic pain patients with comorbid depression. Conducting an additional maintenance phase of treatment prolonged the therapeutic effect of the course.

Based on the data review, the parameters of the most efficient rTMS protocols' designs in management of patients with neuropathic pain and comorbid depression have been revealed. Further research requires investigation of other promising indicators of rTMS efficacy use in neuropathic pain with comorbid depression, such as stimulation over multiple brain areas, the duration/timing of additional maintenance phase of treatment, and the figure-of-8 coil orientation options.

Keywords: depression, quality oflife, comorbid depression, neuropathic pain, transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation

For citation: Astafyeva D.S., Vlasov Ya.V. , Strelnik A.I. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation use in neuropathic pain with comorbid depression: a review of efficient treatment protocols' parameters. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-20-30

По определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), боль – это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани, или с похожим на такое повреждение» [1]. Боль является одной из наиболее распространенных причин обращения в медицинское учреждение [2]. IASP определяет нейропатическую боль (НБ) как «боль, связанную с травмой или заболеванием, поражающим соматосенсорную систему» [3]. НБ поражает около 7 % населения в целом и часто демонстрирует резистентность к фармакологическому лечению с помощью препаратов с анальгетическим действием [4]. Кроме того, треть пациентов с диагнозом хронической боли страдают именно от НБ [5]. В исследовании F. Cherif и соавт. (2020) распространенность депрессии среди пациентов с НБ составила около 65,6 % [6]. Китайские исследователи зарегистрировали наличие коморбидной депрессии (КД) у 57,1 % пациентов с хронической болью [7]. M. Cheour и соавт. (2009) обнаружили, что распространенность КД среди пациентов с НБ составила 59 % [8]. КД может усугублять хроническую боль и препятствовать эффективным методам лечения, а также значительно ухудшает качество жизни пациентов [5], что требует поиска новых подходов к лечению.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) – это процедура неинвазивной магнитной стимуляции мозга с использованием повторяющихся ритмических паттернов, вызывающих фокальные электрические токи в коре головного мозга [9]. В странах Европейского союза рТМС одобрена для лечения депрессии и хронической боли в 2015 г. [10]. Согласно приказу Минздрава России от 29 декабря

2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации», аппараты для транскраниальной магнитной стимуляции входят в «Стандарт оснащения стационарного отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы», рТМС входит как в национальные рекомендации по лечению НБ [11], так и в национальные рекомендации по терапии рекуррентной депрессии [12]. В данном обзоре оцениваются эффективность рТМС в лечении НБ, сопровождающейся КД, и оптимальные параметры протокола лечения.

Поиск данных проводился в базах Scopus, Elsevier и PubMed с использованием комбинаций поисковых терминов «транскраниальная магнитная стимуляция и боль и депрессия» и «транскраниальная магнитная стимуляция и нейропатическая боль» на английском языке за период 2013–2023 гг. Нами выявлено 639 статей с доступным полным текстом, 23 из которых были включены в анализ. Критериями включения выступали: 1) использование транскраниальной магнитной стимуляции в терапии НБ и КД; 2) оценка изменений НБ и КД с помощью валидированных шкал; 3) плацебоконтролируемое исследование. Критериями исключения являлись: 1) иное, чем нейропатическое, происхождение боли; 2) отсутствие данных о параметрах рТМС и изменениях баллов НБ и КД после лечения. В ходе анализа мы оценивали эффективность терапии НБ и КД с использованием рТМС в зависимости от различных параметров протокола ее проведения, включая тип катушки, точку стимуляции, амплитуду стимуляции, продолжительность сеанса, количество сеансов в день/месяц, количество и частоту импульсов.

Основные исследования по эффективности рТМС при различных типах НБ представлены в таблице. В рекомендациях по применению рТМС для лечения различных неврологических и психиатрических состояний, включая НБ и депрессию, высокочастотная рТМС контралатеральной первичной моторной коры (М1) с использованием катушки в форме восьмерки (F-8-C) рассматривается как эффективный метод лечения НБ в контексте изучения постгерпетической невралгии [13]. Эффективность данного протокола подтверждена для НБ церебрального происхождения, ассоциированной с легкой черепно-мозговой травмой [9], и в случаях паранеопластической НБ (со снижением баллов по шкалам оценки и боли, и депрессии) [14]. Исследование H. Hodaj и соавт. (2020) доказало эффективность того же протокола высокочастотной рТМС у пациентов с хронической орофациальной, пудендальной и конечностной НБ, также со снижением баллов по шкалам оценки депрессивной симптоматики [15]. Y. Diao и соавт. (2022) также сообщают, что высокочастотная рТМС уменьшает боль у пациентов с орофациальной НБ [16]. Некоторые исследования показали эффективность протоколов рТМС в облегчении НБ при центральном постинсультном болевом синдроме, 2 из которых также продемонстрировали снижение баллов КД [17–19]. L. Li и соавт. (2022) сочли этот протокол перспективным для лечения НБ, возникающей вследствие травмы спинного мозга [20], однако метаанализ, проведенный B. Yu и соавт. (2020), продемонстрировал противоположные результаты [21]. M. Cervigni и соавт. (2018) обнаружили, что рТМС с помощью Н-катушки над областью М1 коры у пациентов с интерстициальным циститом снижает интенсивность хронической тазовой боли и связанные с ней нарушения мочеиспускания, однако без изменений выраженности КД [22]. В исследовании влияния рТМС на НБ при пояснично-крестцовой радикулопатии показано, что доля пациентов, отмечавших снижение интенсивности боли, по крайней мере на 30 % выше в группе получавших рТМС (43,4 %), чем в группе плацебо (17,3 %; $p = 0,023$), без улучшения по показателю КД во всех группах [23].

Только в 5 исследованиях рекомендованный протокол рТМС оказался эффективным для лечения как НБ, так и КД [14, 15, 17, 18, 24], остальные работы не показали снижения баллов по шкалам оценки депрессии (см. таблицу) [16, 19–23, 25–35]. В проведенном метаанализе также не обнаружено снижения сопутствующих симптомов КД при НБ [25]. Не получено убедительных доказательств того, что стимуляция исключительно зоны М1 при хронической боли помогает при депрессии [9]. Авторы считают, что рТМС зоны М1 служит перспективным инструментом в случаях, когда НБ первична в сочетании с депрессией, однако если депрессия является ведущим состоянием у пациента с НБ, то более эффективной является стимуляция дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) [9].

Существует ряд сообщений о положительных корреляциях между общим количеством импульсов, частотой и продолжительностью лечебного воздействия [23, 26–29]. Протоколы рТМС модифицировались в ряде исследований, проводился анализ эффективности стимуляции 5 и 10 Гц контралатеральной области М1 у пациентов с НБ, вызванной постгерпетической невралгией. Снижение баллов по визуально-аналоговой шкале в группе со стимуляцией 10 Гц было более выражено по сравнению с группой, где проводилась стимуляция 5 Гц ($p < 0,01$) [28]. Исследования высокочастотной рТМС, в которых использовались протоколы с меньшим количеством сеансов и импульсов, показали меньшую эффективность и меньшую стойкость терапевтического эффекта как для облегчения НБ, так и для КД [23].

Согласно выводам J.P. Lefaucheur и соавт. (2020), стимуляция других областей мозга, кроме области М1, не влияет на восприятие НБ [24, 30–33]. Тем не менее в последующих исследованиях показано, что и плацебо, и высокочастотная рТМС с использованием F-8-C зоны М1 имели положительный кратковременный эффект [19, 21]. Стимуляция вторичной

Параметры протоколов транскраниальной магнитной стимуляции, использованные в оригинальных исследованиях по терапии нейропатической боли и коморбидной депрессии

Summary of transcranial magnetic stimulation protocols parameters used for the neuropathic pain and its comorbid depression treatment

Авторы Authors	**Частота, Гц** Frequency, Hz	**Тип катушки** Type of the coil	**Область стимуляции** Area of stimulation	**Параметры курса** Parameters of the course	**Эффективность при нейропатической боли** Efficacy for neuropathic pain	**Эффективность при коморбидной депрессии** Efficacy for comorbid depression
Q. Pei et al. (2019)	5 и 10 5 and 10	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	15 сеансов. Группа 5 Гц: 80 % ПМО, 1500 импульсов, длительность 1 с, интервал 2,5 с. Группа 10 Гц: 80 % ПМО, 1500 импульсов, длительность 0,5 с, интервал 3 с 15 sessions. Group 5 Hz: 80 % RMT, 1500 pulses, duration 1 s, interval 2.5 s. Group 10 Hz: 80 % RMT, 1500 pulses, duration 0.5 s, interval 3 s	Снижение интенсивности боли в группе 10 Гц было значительно выше, чем в группе 5 Гц (p <0,01) The decrease in pain scores in the 10 Hz group was significantly stronger than in the 5 Hz group (p <0.01)	Разницы в баллах по шкале SDS между 3 группами нет (p = 0,296) No difference in SDS scores between the 3 groups (p = 0.296)
E.M. Khedr et al. (2015)	20	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	10 сеансов, 2000 импульсов, длительность 10 с, интервал 30 с, 80 % ПМО 10 sessions, 2000 pulses, duration 10 s, interval 30 s, 80 % RMT	80 % респондеров; среднее снижение боли 50 %; продолжительность эффекта <1 мес (p <0,01) 80 % of responders; average pain reduction 50 %; duration of effect less than 1 month (p <0.01)	Снижение баллов по HAM-D после 10-го сеанса и через 1 мес (p = 0,007) HAM-D depression reduction after the 10th session and after 1 month (p = 0.007)
H. Hodaj et al. (2020)	10	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	12 сеансов в течение 3 нед, 10 поддерживающих сеансов в течение 5 мес, 80 % ПМО, 2000 импульсов, длительность 5 с, интервал 25 с 12 sessions for 3 weeks, 10 maintenance sessions for next 5 month, 80 % RMT, 2000 pulses, duration 5 s, interval 25 s	Респондерами были более 2/3 пациентов; наблюдалось снижение показателей боли и депрессии в конце поддерживающей фазы (p <0,01) Responders were more than two-thirds of patients, there was a decrease in pain and depression scores at the end of the maintenance phase (p <0.01)	Значительное улучшение по HAD Significant improvement in HAD
H. Lin et al. (2018)	10	F-8-C, ориентированная на 45° кзади от средней линии F-8-C oriented 45° at posterior to the midline	Контралатеральная M1 Contralateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, 1000 импульсов, длительность 10 с, интервал 60 с, 90 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 1000 pulses, duration 10 s, interval 60 s, 90 % RMT	Снижение интенсивности боли достигло 66,7 % на максимальном уровне через 2 мес после последнего сеанса лечения Pain reduction reached 66.7 % at the maximum level 2 months after the last treatment	Уменьшение интенсивности депрессии по шкале HAM-D (p <0,01) Reduced depression scores in HAM-D (p <0.01)

Продолжение таблицы

Continuation of table

Авторы Authors	**Частота, Гц** Frequency, Hz	**Тип катушки** Type of the coil	**Область стимуляции** Area of stimulation	**Параметры курса** Parameters of the course	**Эффективность при нейропатической боли** Efficacy for neuropathic pain	**Эффективность при коморбидной депрессии** Efficacy for comorbid depression
C.G. Zhao et al. (2021)	10	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	18 сеансов в течение 3 нед, 1500 импульсов, длительность 1,5 с, интервал 3 с, 80 % ПМО 18 sessions over 3 weeks, 1500 pulses, duration 1.5 s, interval 3 s, 80 % RMT	У всех пациентов наблюдалось значительное снижение баллов по ВАШ ($p = 0,01$) All patients had a significant decrease in pain scores ($p = 0.01$)	У всех пациентов наблюдалось значительное снижение баллов по шкале HAM-D ($p = 0,01$) All patients had a significant decrease in HAM-D ($p = 0.01$)
J. Ojala et al. (2021)	10	F-8-C	Контралатеральная M1; контралатеральная S2 Contralateral M1; contralateral S2	10 сеансов в течение 2 нед, 5050 импульсов, длительность 10 с, интервал 50 с, 90 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 5050 pulses, duration 10 s, interval 50 s, 90 % RMT	Краткосрочные респондеры – 41 % пациентов в каждой группе; долгосрочные респондеры – 18 % для S2-стимулированных пациентов и 6 % для M1-стимулированных пациентов ($p = 0,001$) Short-term responders – 41 % of patients in each group; long-term responders – 18 % for S2-stimulated patients and 6 % for M1-stimulated patients ($p = 0.001$)	Не было уменьшения показателей депрессии по BDI There was no decrease in BDI
M. Cervigni et al. (2018)	20	H-катушка H-coil	M1 билатерально Bilateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, интервал 30 с, 110 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, interval 30 s, 110 % RMT	В фазе реальной стимуляции было обнаружено значительное общее снижение баллов по ВАШ ($p = 0,001$) In the real stimulation phase, a significant overall decrease was found for VAS ($p = 0.001$)	Баллы BDI без изменения BDI remained unchanged
R. Galhardoni et al. (2019)	10	Двойная коническая катушка Double-cone coil	Билатеральная передняя поясная кора Bilateral anterior cingulate cortex	15 сеансов в течение 3 нед, 1500 импульсов, длительность 10 с, интервал 50 с, 90 % ПМО 15 sessions over 3 weeks, 1500 pulses, duration 10 s, interval 50 s, 90 % RMT	Оценка по шкале NRS на 12-й неделе исследования существенно не отличалась между группами The NRS score at week 12 during the study did not differ significantly between the groups	Нет существенных изменений по шкале HAD после лечения с помощью активной ТМС HAD scores did not change significantly after treatment with real TMS

Продолжение таблицы

Continuation of table

Авторы Authors	**Частота, Гц** Frequency, Hz	**Тип катушки** Type of the coil	**Область стимуляции** Area of stimulation	**Параметры курса** Parameters of the course	**Эффективность при нейропатической боли** Efficacy for neuropathic pain	**Эффективность при коморбидной депрессии** Efficacy for comorbid depression
S.M. Ma et al. (2015)	10	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	10 сеансов в течение 2 нед, 1500 импульсов, длительность 5 с, интервал 3 с, 80 % ПМО 10 sessions over 2 weeks, 1500 pulses, duration 5 s, interval 3 s, 80 % RMT	50 % пациентов ответили на лечение; среднее снижение боли на 50 % продолжалось в течение 3 мес (p <0,01) 50 % of patients were found to be responding; average pain reduction of 50 % lasting for 3 months (p <0.01)	Оценка по шкале SDS не отличалась между группой ритмической ТМС и контрольной группой (p = 0.296) The SDS score did not differ significantly (p = 0.296)
N. Attal et al. (2016)	10	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	6 сеансов, 3000 импульсов, длительность 10 с, интервал 20 с, 80 % ПМО 6 sessions, 3000 pulses, duration 10 s, interval 20 s, 80 % RMT	Уровень ответа выше в группе ритмической ТМС (43,4 %), чем в группе мнимой стимуляции (17,3 %; p = 0,023) The response rate was significantly higher in the rhythmic TMS group (43.4 %) than in the sham stimulation group (17.3 %; p = 0.023)	Нет различий между ритмической ТМС и плацебо по шкале HAD No differences were found between rhythmic TMS and placebo on HAD
T. Nurmikko et al. (2016)	10	F-8-C, параллельно межполушарной срединно-сагиттальной линии F-8-C, perpendicular to central sulcus	Контралатеральная M1 Contralateral M1	5 ежедневных сеансов, 3–5 раз в неделю, 2000 импульсов, длительность 10 с, интервал 60 с, 90 % ПМО 5 sessions, 3–5 times per week, 2000 pulses, duration 10 s, interval 60 s, 90 % RMT	Снижение интенсивности боли по сравнению с исходным состоянием через неделю после последней процедуры (9–11 % по ВАШ); 30 % респондеров (>30 % облегчения боли) Reduction of pain score compared to initial condition one week after the last session (9–11 % on VAS); 30 % responders (>30 % pain relief)	Ни один цикл ритмической ТМС не вызвал значительных изменений в баллах по HAD No cycles of rhythmic TMS caused significant changes in HAD depression scores
K. Hosomi et al. (2020)	5	F-8-C	Контралатеральная M1 Contralateral M1	5 ежедневных сеансов, 50 импульсов, интервал 50 с, 90 % ПМО 5 daily sessions, 50 pulses, interval 50 s, 90 % RMT	Первичный результат, среднее снижение баллов по ВАШ не отличалось между группами (p = 0,58) The primary outcome, an average reduction in VAS did not differ significantly between the groups (p = 0.58)	Нет существенных различий по BDI между 2 группами Secondary outcomes had no significant differences in BDI scores between the two groups

Окончание таблицы

End of table

Авторы Authors	**Частота, Гц** Frequency, Hz	**Тип катушки** Type of the coil	**Область стимуляции** Area of stimulation	**Параметры курса** Parameters of the course	**Эффективность при нейропатической боли** Efficacy for neuropathic pain	**Эффективность при коморбидной депрессии** Efficacy for comorbid depression
T. Shimizu et al. (2017)	5	F-8-C, H-катушка F-8-C, H-coil	M1 билатерально Bilateral M1	5-дневный период, 17-дневный последующий период, 500 импульсов, интервал 50 с, 90 % ПМО 5-day stimulation period, 17-day follow-up period, 500 pulses, interval 50 s, 90 % RMT	ВАШ и SF-MPQ2-J показали значительное улучшение боли сразу после глубокой ТМС с H-катушкой по сравнению с плацебо (p <0,001 и 0,049) The VAS and SF-MPQ2-J score showed a significant improvement in pain immediately after deep TMS with the H-coil compared to placebo (p <0.001 and 0.049)	Ни один протокол стимуляции не менял показателей BDI None of the three types of stimulation caused any significant changes in BDI scores
R. Defrin et al. (2007)	5	F-8-C	Свод черепа Vertex cranii	10 ежедневных сеансов, 500 импульсов, длительность 10 с, интервал 30 с, 115 % ПМО 10 daily sessions, 500 pulses, duration 10 s, interval 30 s, 115 % RMT	Одинаковое снижение баллов по ВАШ (p <0,001) после имитации и каждого из 10 сеансов лечения, а также баллов по ВАШ и MPQ после окончания лечения Both real and imaginary rhythmic TMC caused similar, significant reductions in VAS scores (p <0.001) immediately after each of the 10 treatment sessions and in VAS and MPQ scores after the end of the treatment	Баллы по BDI были одинаково снижены в обеих группах BDI scores were similarly reduced in both groups

Примечание. *F-8-C – катушка в форме восьмерки; M1 – первичная моторная кора; S2 – вторичная соматосенсорная кора; ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; ПМО – порог моторного ответа; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; SDS – шкала самооценки депрессии; HAM-D – шкала Гамильтона для оценки депрессии; HAD – госпитальная шкала тревоги и депрессии; MPQ – опросник боли Мак-Гилла; SF-MPQ – краткая форма опросника боли Мак-Гилла; BDI – шкала депрессии Бека; NRS – числовая рейтинговая шкала.*

Note. *F-8-C – eight-shaped inductor; M1 – primary motor cortex; S2 – secondary somatosensory cortex; TMS – transcranial magnetic stimulation; RMT – resting motor threshold; VAS – Visual Analog Scale; SDS – Self-Rating Depression Scale; HAM-D – Hamilton Rating Scale for Depression; HAD – Hospital Anxiety and Depression Scale; MPQ – the McGill Pain Questionnaire; SF-MPQ – Short-Form McGill Pain Questionnaire; BDI – Beck Depression Inventory; NRS – The Numeric Rating Scale.*

соматосенсорной коры (S2) также имеет долгосрочный эффект в лечении НБ [19]. Показано, что рТМС была эффективнее в отношении НБ при воздействии на двигательную корковую зону руки, чем при стимуляции двигательной зоны лица, независимо от того, где локализовалась боль – в руке или на лице [34], что может быть связано с методическими особенностями, поскольку стимуляция представительства кисти проще технически [36]. A. Leung и соавт. (2020) рекомендовали высокочастотную рТМС левой ДЛПФК с использованием F-8-C у пациентов с НБ церебрального происхождения и тяжелой КД; в исследовании также была предусмотрена поддерживающая фаза [9]. H. Hodaj и соавт. (2020) использовали катушки F-8-C для контралатеральной рТМС области M1 у пациентов с орофациальной болью, болью в верхних конечностях или в половине тела, а у пациентов с пудендальной невралгией или болью в нижних конечностях – для рТМС в области свода черепа; они обнаружили уменьшение боли и снижение баллов по шкалам для оценки КД в конце поддерживающей фазы [15]. J. Ojala и соавт. (2021) использовали катушки F-8-C для сравнения эффектов высокочастотной рТМС, направленной на контралатеральную область M1 и на S2. Исследователи определили 41 % пациентов в каждой группе краткосрочными респондерами, в то время как 18 % пациентов со стимуляцией области S2 были долгосрочными респондерами, а со стимуляцией области M1 – только в 6 % случаев; сопутствующего снижения баллов по шкале для оценки уровня КД не наблюдалось ни в одной из групп [19]. Метаанализ показал, что высокочастотная рТМС с использованием F-8-C области ДЛПФК, M1 или шейных сегментов не влияла на восприятие боли у пациентов с травмой спинного мозга [21]. В ряде исследований оценивались эффекты протоколов рТМС с другими типами катушек. M. Cervigni и соавт. (2018) использовали H-катушку для двусторонней стимуляции области M1, со значительным снижением баллов интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале, но без улучшения баллов КД [22]. R. Galhardoni и соавт. (2019) изучали рТМС с использованием двойной конической и H-6 катушек для стимуляции поясной коры и островковой доли у пациентов с НБ, вызванной инсультом или поражением спинного мозга, и не обнаружили различий в показателях боли и КД по сравнению с контрольной группой [35]. Таким образом, данные, касающиеся стимуляции иных, чем M1, зон головного мозга, являются противоречивыми и неполными, что требует проведения дальнейших исследований, направленных на изучение применения различных типов катушек.

Среди проанализированных исследований также наблюдается вариабельность выбора ориентации F-8-C. E.M. Khedr и соавт. (2015) использовали F-8-C, ориентированную параллельно межполушарной среднесагиттальной линии [14], а H. Lin и соавт. (2018) – F-8-C, ориентированную на 45° кзади от средней линии [14, 17]. В обоих исследованиях сообщалось об эффективности высокочастотной рТМС при НБ с КД. В других работах не были отражены данные о выбранной ориентации катушки F-8-C.

В нескольких исследованиях также изучалась долгосрочная эффективность высокочастотной рТМС при НБ и КД [14, 15, 17, 19, 22, 26]. Эффекты высокочастотной стимуляции продолжались до 3 мес в исследовании с общим количеством импульсов 15 000 [26], хотя наиболее устойчивые терапевтические эффекты были достигнуты при проведении дополнительной 5-месячной поддерживающей фазы [15].

Анализ литературы позволил сделать вывод, что рекомендуемый протокол рТМС для НБ [13] не является достаточным для одновременной коррекции проявлений КД. Перспективным в терапии сочетания НБ с КД является применение модифицированных протоколов с увеличением количества сеансов рТМС и общего количества импульсов, а также введение поддерживающей фазы стимуляции после проведения основного курса с ежедневными сессиями [15, 18, 26]. Использование других типов катушек, кроме F-8-C, для стимуляции ДЛПФК, S2 или шейных сегментов без расширения протокола рТМС не повышает эффективность терапии НБ с КД [24, 30–33].

Проанализировав ряд оригинальных исследований и обзорных статей по применению рТМС для лечения НБ и КД, мы отметили разнообразие и неоднородность используемого оборудования, дизайна исследований и протоколов стимуляции, что затрудняет разработку рекомендаций стандартного протокола эффективного лечения НБ с КД. Тем не менее чаще всего использовалась катушка F-8-C с 2 вариантами ориентации: катушка располагалась параллельно межполушарной среднесагиттальной линии [14] или ее поворачивали под углом 45° [17]. К сожалению, многие исследования не сообщают об ориентации F-8-C, которая должна быть выбрана в качестве стандартной. В 2 исследованиях использовались двойная коническая катушка и H-катушка [29, 35]. Чаще всего для терапии НБ и КД стимуляции подвергалась область M1 головного мозга, контралатеральная месту боли [14, 15, 17–19, 23, 26–29]. Также оценивался эффект рТМС контралатеральной зоны S2 [19], билатеральной стимуляции M1 [22] и/или левой ДЛПФК [8]. Обычно применялись 10 сеансов рТМС в течение 2 нед [14, 17, 19, 22, 24, 26]. В одном из исследований использовались 2 фазы стимуляции: вводная фаза с 12 сеансами в течение 3 нед и поддерживающая фаза с 1 сеансом 1 раз в 2 нед в течение следующих 5 мес, что повысило и продлило эффективность курса [29]. Средняя продолжительность стимуляции за сеанс составляла от 7 до 50 мин [14, 19]. Количество импульсов за сеанс обычно составляло около 1500, в 1 исследовании пациенты получали

15 000 импульсов за сеанс [26]. Во всех исследованиях применялась высокочастотная рТМС (5–20 Гц). В большинстве случаев использовалась интенсивность стимула 80 % от порога моторного ответа (ПМО) [14, 15, 18, 23, 26, 28]. Область тела для получения моторных вызванных потенциалов для определения ПМО зависела от болевой зоны и соответствующих корковых областей представительства М1. Самая высокая кратковременная эффективность (до 1 мес при НБ) зарегистрирована в исследовании, в котором использовался протокол стимуляции контралатеральной М1 импульсами 20 Гц интенсивностью 80 % от ПМО в течение 7 мин, 10 пачками по 10 с, с 30-секундным интервалом между ними [14]. Лучшие долгосрочные результаты (длительность эффекта до 3 мес) получены в исследованиях с использованием 1 фазы рТМС контралатеральной М1 с использованием 10 ежедневных сеансов по 40 мин (300 пачек по 5 с, с 3-секундными паузами между ними; импульсы 10 Гц интенсивностью 80 % от ПМО) [26]. В то же время работа H. Hodaj и соавт. (2020) показала повышение эффективности рТМС на этапе поддерживающей терапии [15]. Эффективность терапии оказалась меньше для протоколов, использующих для стимуляции другие области мозга [35], более короткие сессии [23, 27, 29] или частоту стимуляции <5 Гц [28, 29]. Однако в некоторых исследованиях сообщалось об эффективном применении рТМС области S2 [19]. Больше половины проанализированных исследований не показали снижения баллов по психометрическим шкалам для оценки депрессии [16, 19–23, 25–35].

Анализ протоколов рТМС, примененных в лечении пациентов, страдающих НБ и КД, показал, что наиболее рекомендуемые и эффективные протоколы использовали катушку F-8-C, со стимуляцией контралатеральной области М1, с применением 10 или более ежедневных сеансов с частотой 10–20 Гц, интенсивностью 80–90 % от ПМО и с количеством импульсов не меньше 1500 за сеанс, а также с модификациями в виде увеличения количества сеансов и общего количества импульсов и/или с проведением поддерживающей фазы. Комбинированная стимуляция нескольких областей мозга, таких как S2 и ДЛПФК, может быть более перспективна, чем воздействие только на М1 [9, 19], однако малое число данных не позволяет сделать однозначные выводы. Проведение дополнительной поддерживающей фазы после основной фазы лечения может усилить и продлить терапевтический эффект транскраниальной магнитной стимуляции [9, 15]. Сравнение результатов нескольких исследований позволяет сделать вывод, что применение протоколов с меньшим количеством сеансов и общим числом импульсов обладает меньшим эффектом и меньшей продолжительностью терапевтического воздействия в отношении НБ с КД.

На наше исследование накладывают ограничения такие факторы, как малое число работ по исследованию рТМС в контексте одновременной терапии НБ и депрессии, а также неоднородный дизайн проанализированных исследований. Мы видим необходимость дальнейшего уточнения рекомендаций, касающихся параметров протоколов рТМС, нацеленных на одновременную терапию НБ и КД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain 2020;161(9);1976–82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
2. Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. Br J Anaesth 2013;111(1):13–8. DOI: 10.1093/bja/aet123
3. Murnion B.P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. Austral Prescr 2018;41(3):60–3. DOI: 10.18773/austprescr.2018.022
4. Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136(3):380–7. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.013.
5. Llorca-Torralba M., Camarena-Delgado C., Suárez-Pereira I. et al. Pain and depression comorbidity causes asymmetric plasticity in the locus coeruleus neurons. Brain 2022;145(1):154–67. DOI: 10.1093/brain/awab239
6. Cherif F., Zouari H.G., Cherif W. et al. Depression prevalence in neuropathic pain and its impact on the quality of life. Pain Res Manag 2020;2020:7408508. DOI: 10.1155/2020/7408508W
7. Wong W.S., Chen P.P., Yap J. et al. Chronic pain and psychiatric morbidity: a comparison between patients attending specialist orthopedics clinic and multidisciplinary pain clinic. Pain Med 2011;12(2):246–59. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01044.x
8. Cheour M., Ellouze F., Zine I., Haddad M. Evaluation de la depression par l'inventaire de beck chez des patients' souffrant de douleurs chroniques. L'information Psychiatrique 2009;85(4):335. DOI: 10.3917/inpsy.8504.0335
9. Leung A., Shirvalkar P., Chen R. et al. Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. Neuromodulation 2020;23(3):267–90. DOI: 10.1111/ner.13094
10. Brainsway's Deep TMS EU Cleared for Neuropathic Chronic Pain. Available at: https://www.brainsway.com/treatments/chronic-pain/.
11. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли 2018;4(58):5–41. Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal Of Pain 2018;4(58):5–41. (In Russ.)
12. Ахапкин Р.В., Букреева Н.Д., Вазагаева Т.И. и др. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство: Клинические рекомендации. Взрослые. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 89 с.

Akhapkin R.V., Bukreeva N.D., Vazagaeva T.I. et al. Depressive episode, recurrent depressive disorder: Clinical guidelines. Adults. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2021. 89 p. (In Russ.)
13. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). Clin Neurophysiol 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
14. Khedr E.M., Kotb H.I., Mostafa M.G. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: a randomized clinical trial. Eur J Pain 2015;19(4):519–27. DOI: 10.1002/ejp.576
15. Hodaj H., Payen J.F., Hodaj E. et al. Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Clin Neurophysiol 2020;131(7):1423–32. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.022
16. Diao Y., Xie Y., Pan J. et al. The effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with neuropathic orofacial pain: a systematic review of randomized controlled trials. Neural Plast 2022;2022:6131696. DOI: 10.1155/2022/6131696
17. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. Medicine (Baltimore) 2018;97(27):e11235. DOI: 10.1097/MD.0000000000011235
18. Zhao C.G., Sun W., Ju F. et al. Analgesic effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with acute central poststroke pain. Pain Ther 2021;10(2):1085–100. DOI: 10.1007/s40122-021-00261-0
19. Ojala J., Vanhanen J., Harno H. et al. A randomized, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation targeting M1 and S2 in central poststroke pain: a pilot trial. Neuromodulation 2022;25(4):538–48. DOI: 10.1111/ner.13496
20. Li L., Huang H., Yu Y. et al. Non-invasive brain stimulation for neuropathic pain after spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis. Front Neurosci 2022;15:800560. DOI: 10.3389/fnins.2021.800560
21. Yu B., Qiu H., Li J. et al. Noninvasive brain stimulation does not improve neuropathic pain in individuals with spinal cord injury: evidence from a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. Am J Phys Med Rehabil 2020;99(9):811–20. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001421
22. Cervigni M., Onesti E., Ceccanti M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic neuropathic pain in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Neurourol Urodyn 2018;37(8):2678–87. DOI: 10.1002/nau.23718
23. Attal N., Ayache S.S., Ciampi De Andrade D. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. Pain 2016;157(6):1224–31. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000510
24. Defrin R., Grunhaus L., Zamir D., Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2007;88(12):1574–80. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.025
25. Gao C., Zhu Q., Gao Z. et al. Can noninvasive brain stimulation improve pain and depressive symptoms in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2022;64(4):e203–e215. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2022.05.002
26. Ma S.M., Ni J.X., Li X.Y. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia. Pain Med 2015;16(11):2162–70. DOI: 10.1111/pme.12832
27. Nurmikko T., MacIver K., Bresnahan R. et al. Motor cortex reorganization and repetitive transcranial magnetic stimulation for pain – a methodological study. Neuromodulation. 2016;19(7):669-678. DOI: 10.1111/ner.12444.
28. Pei Q., Wu B., Tang Y. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at different frequencies for postherpetic neuralgia: a double-blind, sham-controlled, randomized trial. Pain Phys 2019;22(4):E303–E313.
29. Hosomi K., Sugiyama K., Nakamura Y. et al. A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. Pain 2020;161(2):351–60. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001712
30. Onesti E., Gabriele M., Cambieri C. et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. Eur J Pain 2013;17(9):1347–56. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00320.x
31. Shimizu T., Hosomi K., Maruo T. et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. J Neurosurg 2017;127(5):1172–80. DOI: 10.3171/2016.9.JNS16815
32. Yılmaz B., Kesikburun S., Yaşar E., Tan A.K. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. J Spinal Cord Med 2014;37(4):397–400. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000172
33. Kang B.S., Shin H.I., Bang M.S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2009;90(10):1766–71. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.04.008
34. André-Obadia N., Zyss J., Gavaret M. et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. Neurophysiol Clin 2018;48(3):143–69. DOI: 10.1016/j.neucli.2018.05.038
35. Galhardoni R., Aparecida da Silva V., García-Larrea L. et al. Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. Neurology 2019;92(18):e2165–e2175. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007396
36. Ayache S.S., Ahdab R., Chalah M.A. et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. Eur J Pain 2016;20(9):1413–22. DOI: 10.1002/ejp.864

Вклад авторов

А.Я. Гайдук, Д.А. Смирнова, Я.В. Власов: формулировка задачи обзора, оформление документов исследования, написание, редактирование и окончательное одобрение статьи;

О.В. Чигарева, Д.С. Астафьева, Т.И. Шишковская, А.И. Стрельник: сбор данных литературы, их систематизация и анализ, написание статьи.

Authors' contributions

A.Ya. Gayduk, D.A. Smirnova, Ya.V. Vlasov: formulation of the review task, paperwork for the study, writing, editing and final approval of the article; O.V. Chigareva, D.S. Astafyeva, T.I. Shishkovskaya, A.I. Strelnik: collection of literature data, its systematization and analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Д.С. Астафьева / D.S. Astafyeva: https://orcid.org/0000-0002-6694-5424
Я.В. Власов / Ya.V. Vlasov: https://orcid.org/0000-0002-9471-9088
А.И. Стрельник / A.I. Strelnik: https://orcid.org/0000-0001-9589-5289
О.В. Чигарева / O.V. Chigareva: https://orcid.org/0009-0005-5064-6234
Е.А. Маркина / E.A. Markina: https://orcid.org/0000-0002-1983-5476
Т.И. Шишковская / T.I. Shishkovskaya: https://orcid.org/0000-0002-9154-4104
Д.А. Смирнова / D.A. Smirnova: https://orcid.org/0000-0002-9591-4918
А.Я. Гайдук / A.Ya. Gayduk: https://orcid.org/0000-0002-4015-3162

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

Финансирование. Работа является частью комплексного лонгитюдного мультидисциплинарного проекта «Банк инновационных нейропсихиатрических исследований», реализуемого Международным научно-образовательным центром нейропсихиатрии, и поддержана грантом «Приоритет-2030» для ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 075-15-2023-241 от 13 февраля 2023 г.).
Funding. The work is part of a comprehensive longitudinal multidisciplinary project "Bank of innovative neuropsychiatric research", implemented by the International Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, and supported by a grant "Priority-2030" for Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia (No. 075-15-2023-241 dated February 13, 2023).

Статья поступила: 07.04.2023. **Принята к публикации:** 10.05.2023.
Article submitted: 07.04.2023. **Accepted for publication:** 10.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

CC BY 4.0

Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби

О.Р. Исмагилова[1], Т.С. Бескоровайная[1], Т.А. Адян[1, 2], А.В. Поляков[1]

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

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

Контакты: Ольга Раисовна Исмагилова *ismolga.mg@mail.ru*

Синдром Рубинштейна–Тейби – мультисистемная патология, характеризующаяся умственной отсталостью и задержкой физического развития в сочетании с набором фенотипических признаков, составляющих узнаваемую картину заболевания. В данном обзоре литературы освещены молекулярно-генетические основы и предполагаемый патогенез синдрома Рубинштейна–Тейби, рассмотрены вопросы гено-фенотипических корреляций и дифференциальной диагностики в группе хроматинопатий.

Ключевые слова: синдром Рубинштейна–Тейби, *CREBBP*, *EP300*

Для цитирования: Исмагилова О.Р., Бескоровайная Т.С., Адян Т.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):31–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

Molecular-genetic basis of Rubinstein–Taybi syndrome

O.R. Ismagilova[1], T.S. Beskorovaynaya[1], T.A. Adyan[1, 2], A.V. Polyakov[1]

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

[2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Olga Raisovna Ismagilova *ismolga.mg@mail.ru*

Rubinstein–Taybi syndrome is a multisystem pathology characterized by mental retardation and delayed physical development in combination with a set of phenotypic features, which make up a recognizable pattern of the disease. This review of theliterature highlights the molecular-genetic basis and the presumed pathogenesis of the Rubinstein–Taybi syndrome, considers questions of geno-phenotypic correlations and differential diagnosis in the group of pathologies called chromatinopathies.

Keywords: Rubinstein–Taybi syndrome, CREBBP, EP300

For citation: Ismagilova O.R., Beskorovainaya T.S., Adyan T.A., Polyakov A.V. Molecular-genetic basis of Rubinstein–Taybi syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):31–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

Введение

В 1963 г. J.H. Rubinstein и H. Taybi впервые описали нескольких пациентов со схожим фенотипом, что позволило предположить общность происхождения изменений, которые в последующем были объединены в синдром Рубинштейна–Тейби (СРТ) [1]. Основные проявления СРТ включают умственную отсталость, постнатальную задержку роста, микроцефалию, специфические лицевые дизморфизмы и широкие дистальные фаланги первых пальцев на руках и ногах. Изначально постановка диагноза СРТ основывается на ярких фенотипических признаках, но установление ответственных за его развитие генов, а также обнаружение сходных по клиническим проявлениям случаев в группе патогенетически близких нозологических форм сегодня создают обширную область для исследования молекулярно-генетических предпосылок подобной гетерогенности.

В настоящее время описаны 2 генетических варианта СРТ: тип 1 (СРТ-1; OMIM: 180849) и тип 2 (СРТ-2; OMIM: 613684), связанные с генами *CREBBP* и *EP300*, патогенные варианты в которых выявляются примерно в 50–55 и 5–8 % всех клинически определяемых случаев соответственно [2–4]. В подавляющем большинстве случаев мутации возникают *de novo*, однако описано несколько случаев аутосомно-доминантного наследования от родителей – пораженных или носителей мутации в мозаичной форме [5]. Частота встречаемости патологии в мире составляет 1:100 000–1:125 000 новорожденных [2].

Выявление транслокации при СРТ в 1991 г. позволило установить и подтвердить расположение поврежденного локуса в 16p13.3. В 1995 г. этот участок был клонирован и секвенирован, и его последовательность оказалась на 95 % гомологична выявленному ранее у мышей гену, кодирующему коактиватор белка, связывающего cAMP-зависимые элементы (*CREBBP*) и участвующего в регуляции транскрипции [6]. Продукт экспрессии гена *EP300* на длинном плече хромосомы 22 (22q13.2) и его ассоциация с онкогенным аденовирусом E1A были обнаружены еще в 1985 г. В 1994 г. ген был клонирован, и его последовательность оказалась высокогомологична таковой гена *CREBBP* [7].

Функции белков CBP и p300

Гены *CREBBP* (16p13.3) и *EP300* (22q13.2) – повсеместно экспрессирующиеся паралогичные гены, каждый из которых содержит по 31 экзону общей протяженностью около 150 и 88 т.п.о. соответственно. Белковые продукты генов – CBP и p300 – характеризуются высокой (>70 %) гомологией по доменам взаимодействия с транскрипционными факторами, имеют молекулярную массу примерно 26530 Da и состоят из 2442 и 2414 аминокислот соответственно. В составе каждого из белков выделяют 8 основных консервативных доменов, образующих сайты связывания для различных транскрипционных факторов и других регуляторных белков: домен взаимодействия с ядерным рецептором (NRID), CREB-связывающий домен (KIX), 3 гистидин-цистеин-богатых региона (CH1, CH2, CH3), отвечающих за взаимодействия белков, бромодомен (BRD), гистонацетилтрансферазный домен (HAT), а также домен, связывающий коактиватор ядерного рецептора (NCBD) (рис. 1) [8, 9]. Экзоны 4–5 соответствуют региону CH1, экзоны 8–10 образуют домен KIX, экзоны 17–18 – бромодомен; экзоны 21–23 и 30–31 кодируют домены PHD и CH3, вплотную примыкающие к домену HAT с 2 сторон. Наиболее протяженным является домен HAT, формируемый экзонами с 23-го по 30-й, вокруг которого образуется своеобразное функциональное «ядро» белка.

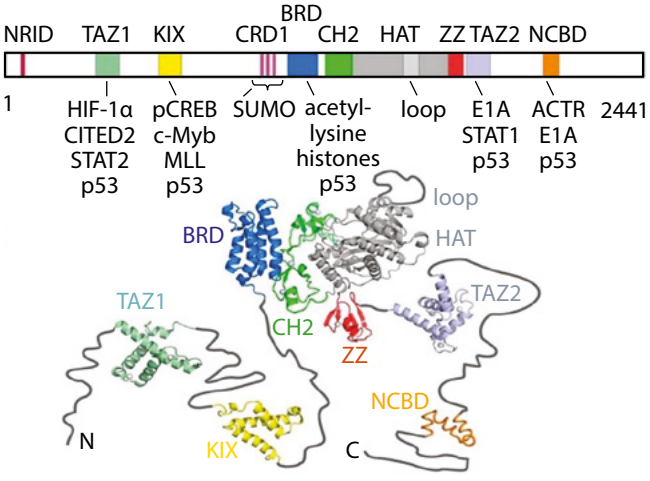


Рис. 1. *Схема доменной структуры белков на примере p300 с указанием основных сайтов связывания и взаимодействующих с ними факторов и трехмерная модель белка. По данным H.J. Dyson et al. (2016) [9]*

Fig. 1. *A schematic diagram of the domain structure of proteins on the example of p300 showing main binding sites and factors interacting with them, and 3D model of protein. According to H.J. Dyson et al. (2016) [9]*

CBP и p300 взаимодействуют более чем с 400 разными белками, являются коактиваторами транскрипции и были обнаружены в промоторах более чем 16 000 генов, в основном включенных в каскады регуляции метаболизма и онтогенеза, где они напрямую или через кофакторы участвуют в ремоделировании хроматина и регулируют транскрипционную активность этих генов, а также выступают в роли каркаса или связующего моста при объединении и стабилизации других молекул в комплексах инициации транскрипции [10, 11]. Множественные функции белков, вовлекаемых в транскрипционные сети, и накладываемые ими ацетильные метки, одной из самых частых среди которых является ацетилированный лизин в положении 27 гистона H3 (H3K27ac), позволяют идентифицировать области активной транскрипции по всему геному, однако механизмы участия белков в клеточных процессах остаются не до конца изученными и предполагают зависимость от контекста [12]. Несмотря на сходство последовательностей нуклеотидного и аминокислотного состава и доменной структуры, белки не являются полностью взаимозаменяемыми, демонстрируя некоторую функциональную избыточность относительно друг друга, что было показано в исследованиях мышиных моделей с разными комбинациями делетированных аллелей этих генов в гетеро- и гомозиготном состоянии, а также профилей экспрессии как у модельных животных, так и на клеточных культурах пациентов с СРТ с установленным генетическим дефектом в сравнении с тканями здоровых людей [13, 14].

Большинство белок-белковых взаимодействий CBP и p300 осуществляется 4 цинк-связывающими доменами. Области CH1 и CH3 представляют собой цинк-связывающие транскрипционные адаптеры (TAZ1 и TAZ2 соответственно). Оба домена имеют по 3 одинаковых мотива, но различаются по ориентации

4-й альфа-спирали, что, по-видимому, обусловливает специфичность связывания с разными белками [15, 16]. CH3 также включает еще 1 независимый мотив цинкового пальца (ZZ), участвующий в селективном ацетилировании гистонов, реализуя таким образом активаторную функцию белка [17]. Область CH2 содержит домен Really Interesting New Gene (RING), схожий с мотивом цинкового пальца растительного гомеодомена PHD, и бромодомен BRD. RING-домен выполняет функцию аутоингибитора, взаимодействуя с активным центром HAT-домена и блокируя его связывание с субстратом. Вариант PHD, представленный в белках CBP/p300, содержит в своей структуре 3 атома цинка и образует стабильную третичную структуру вместе с BRD, нацеленным на гистоны и играющим важную роль в образовании комплексов хроматина с регуляторными белками [18, 19]. BRD состоит из 4 спиралей, включающих атомы цинка, и 2 связывающих их попарно между собой петель, образующих сайты распознавания и связывания ацетилированных гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Вместе они обеспечивают узнавание и связывание, а также структурную интеграцию всех вовлеченных в процесс ацетилирования участков белка, в том числе аутоацетилирование регуляторной петли в домене HAT, освобождающее активный центр для взаимодействия с субстратом [20, 21]. Внутренне неупорядоченные регионы (intrinsically disordered regions, IDR), расположенные между стабильно свернутыми доменами в преимущественно свободном состоянии, характеризуются меньшей консервативностью аминокислотной последовательности. Потенциальная подверженность IDR широкому спектру конформационных изменений в зависимости от контекста позволяет предположить их важную роль в формировании функциональных различий между CBP и p300 [22]. Важно отметить функциональную целостность белкового продукта, при потере активности одного из доменов которого может снижаться или изменяться активность других доменов, обусловливая развитие патологии [23, 24].

Исторически первым описанным механизмом действия CBP было специфическое связывание его с фосфорилированной формой транскрипционного фактора CREBP (CRE-binding protein), который, в свою очередь, взаимодействует с регуляторными cAMP-зависимыми элементами (CREs). Домен KIX состоит из 2 коротких спирализованных мотивов G1 и G2 и 3 альфа-спиралей, 2 из которых – α1 и α3 – практически параллельны друг другу, а α2 расположена под углом около 55° относительно α1 и практически не контактирует с соседними областями белка [25]. Киназо-индуцируемый домен (KID) белка CREBP неупорядочен в свободном состоянии, но добавление фосфатного остатка к серину в 133-м положении способствует стабилизации и связыванию домена с α3-спиралью KIX, что переводит белок в активную форму [26]. В результате каскадной активации, запускаемой различными внеклеточными сигналами, CBP/p300 приобретают способность активировать транскрипцию более 100 генов-мишеней, осуществляя таким образом cAMP-регулируемую экспрессию генов [27]. Фактор CREB, взаимодействующий с CBP в области домена KIX, наиболее хорошо изучен и является коактиватором транскрипции, играющим важную роль в развитии нервной ткани. Нарушение взаимодействия данных белков тормозит дифференцировку и развитие нейронов, их миграцию на ранних стадиях формирования нервной системы, а также дифференцировку и интеграцию новых нейронов в уже сформировавшиеся нервные ткани, прерывая нейрогенез во взрослом возрасте, что может быть связано с наблюдающейся и у модельных организмов, и у пациентов с СРТ микроцефалией, гипоплазией мозолистого тела и мозжечка [28–30]. Влияние на морфологию нейронов подтверждается несколькими сообщениями с описаниями нейронов пациентов с СРТ, полученных после аутопсии и представленных более мелкими и менее дифференцированными клетками [31]. Исследования клеточных линий нейронов, полученных из плюрипотентных стволовых клеток пациентов с СРТ, показали изменение морфологии ветвей и снижение возбудимости нейронов, в то время как на уровне транскриптома на разных стадиях развития клеток происходило неравномерное изменение экспрессии модулируемых в норме генов, приводящее к нарушению регуляции нормальных процессов роста и дифференцировки [30, 32]. Дальнейшие исследования также выявили важную роль CBP/p300-опосредованной регуляции в каскадах посттранскрипционных изменений матричных РНК на протяжении всего жизненного цикла нейронов, в частности организации альтернативного сплайсинга и «контроля качества» имеющегося в клетке общего пула РНК [33, 34]. Альтернативный сплайсинг участвует в формировании специфического функционала отдельных клеток нервной системы по четко выверенной программе, нарушение которой приводит к дефектам передачи сигнала между нейронами и адекватного реагирования на динамические изменения вне- и внутриклеточной среды, что предполагается одним из механизмов формирования психических расстройств и расстройств аутистического спектра, в том числе у пациентов с СРТ [35].

HAT-домен имеет сложную структуру и состоит из центральной β-пластинки, включающей 7 β-цепей, окруженных 9 α-спиралями и несколькими петлями [36]. В активном центре расположены 2 неглубоких кармана P1 и P2, образованные преимущественно отрицательно заряженными аминокислотами, первый из которых содержит часть ингибитора лизин-ацетил-КоА, тогда как второй распознает субстрат фермента. HAT катализирует ковалентный перенос ацетильной группы от кофактора ацетил-кофермента А

на аминогруппу боковой цепи лизина, в результате чего увеличение атомной массы боковой цепи и потеря положительного заряда изменяют конформацию белкового продукта. Важную роль в домене HAT играет высокоосновная регуляторная петля, закрывающая активный центр от взаимодействия с субстратом в неактивном состоянии и требующая аутоацетилирования для его освобождения. Для CBP/p300, в отличие от других описанных ферментов с гистонацетилтрансферазной активностью, предполагается взаимодействие с субстратом по механизму Theorell-Chance («бей и беги»), при котором нет необходимости в специфическом сайте связывания, так как не образуется устойчивого трехкомпонентного комплекса между ферментом, субстратом и кофактором, а боковая цепь лизина покидает активный центр сразу после переноса на нее ацетильной группы. В области регуляторной петли также обнаружена неупорядоченная РНК-связывающая зона, которая может контролировать направленность ацетилирующей функции белка посредством связывания ее со специфичными транскриптами энхансерной ePHK, продуцируемой с определенных участков ДНК в зонах энхансеров как один из этапов их активации [37]. Кроме локус-специфичного связывания, показано стимулирующее воздействие ePHK на гистонацетилтрансферазную активность белка как в области энхансера, так и в области промотора, на который ориентирован данный энхансер. Возможность связывания CBP с различными РНК обеспечивает широкий профиль взаимодействия с целевыми локусами по всему геному.

Домен ацетилтрансферазы, в особенности – его способность ацетилировать коровые гистоны, повышая доступность ДНК для взаимодействий, считается ключевым компонентом этих белков, влияющим на транскрипционную активность [23, 38, 39]. CBP и p300 выполняют роль коактиваторов для многих транскрипционных факторов, связывающихся непосредственно с ДНК, а также принимающих участие в работе различных сигнальных путей, ацетилируя другие регуляторные белки [40]. Таким образом осуществляется контроль роста и дифференцировки клеток, репарации ДНК, запуск апоптоза и подавление опухолевого роста [41]. Так, наибольшая концентрация сайтов связывания для транскрипционных факторов в геноме приходится на энхансерные области, одной из отличительных особенностей которых при активации является повышенный уровень ацетилирования 27-го лизина на гистоне H3, осуществляемый CBP и p300, позволяющий детектировать их в геноме [37]. Недостаточность ацетилтрансферазной активности в настоящее время считается наиболее важным звеном в развитии СРТ [1]. Выявление у пациентов с СРТ снижения ацетилирования гистонов предполагает важную роль процессов в развитии, дифференцировке и правильном формировании нейронов и, соответственно, функциональной полноценности и пластичности нервной системы [42–44]. Показана важная роль HAT-активности CBP [45, 46] и p300 [47, 48] в регуляции экспрессии генов в процессе консолидации долговременной гиппокампозависимой пространственной памяти и распознавании объектов, в частности влияние CREB-опосредованной активации транскрипции [49]. Функциональная связь доменов внутри белка иллюстрируется нарушением долговременной памяти при прицельной инактивации KIX-домена и одновременным изменением экспрессии некоторых нижележащих относительно CREB в каскаде регуляторных генов, участвующих в процессах обучения, например генов семейства Nr4A [50–52].

Рассматривая изменения на молекулярном и клеточном уровне, можно отметить важную роль ацетилирования гистонов в процессах нейрогенеза [53]. Практически все проведенные эксперименты с применением ингибиторов гистондеацетилаз (HDACi) показали снижение пролиферативной активности обрабатываемых клеток с одновременным усилением дифференцировки нейронов [54, 55]. Анализ ацетилирования 4 нуклеосомных гистонов у пациентов с СРТ показывает снижение уровня общего ацетилирования по сравнению со здоровыми контрольными образцами, наиболее выраженное в ситуации гаплонедостаточности при полной делеции гена либо синтезе усеченного нефункционального продукта, что сопровождается умственной отсталостью, а также дегенерацией полушарий мозжечка [56–58]. В гемизиготных по p300 моделях выраженного снижения ацетилирования не было выявлено, что сочеталось с умеренным снижением когнитивного статуса и отсутствием характерных анатомических аномалий, что демонстрирует различное влияние мутаций в генах *CREBBP* и *EP300* на формирование фенотипа СРТ [13, 47].

В регуляции транскрипции также важна способность CBP и p300 взаимодействовать с негистоновыми белками, включенными во множество регуляторных каскадов на различных уровнях [59]. Несмотря на продолжающиеся исследования, многие нюансы участия многочисленных взаимодействий CBP и p300 в патогенезе СРТ остаются малоизученными, в том числе из-за сложности охвата сигнальных путей в исследованиях и многозадачности белков. Ацетилирование стабилизирует опухолевый супрессор p53 и обусловливает изменение конформации, открывая для взаимодействий его ДНК-связывающий домен и потенциируя таким образом его роль активатора транскрипции [10, 60]. Исследование образцов различных злокачественных опухолей обнаружило усиление экспрессии и активности CBP, тогда как снижение их связывают с остановкой клеточного роста и индукцией апоптоза, что делает CBP многообещающей мишенью для разработки таргетных противоопухолевых препаратов [61]. В исследовании J.H. Shim и соавт. была показана роль

CBP в каскаде PDK1-AKT-CREB/CBP как активатора в сигнальном пути BMP2, направляющем дифференцировку остеобластов и окостенение хряща. Модельные животные с нокаутированными генами *PDK1* и *CREBBP* демонстрировали схожие особенности фенотипа: задержку оссификации костей скелета и лицевого отдела черепа, крупные роднички, высокое арковидное небо и микрогнатию, что может свидетельствовать о связи между формированием скелетных аномалий у пациентов с СРТ и дезорганизацией BMP2-опосредованного пути без активирующего влияния CBP [62, 63]. В результате проведенного внутриутробно лечения мышей обеих модельных линий факторами дифференцировки BMP было отмечено уменьшение костных проявлений и лучший, чем у нокаутных по *CREBBP* мышей, профиль минерализации костей черепа и длинных трубчатых костей. Возможно, при дальнейших исследованиях этот путь будет рассмотрен как одна из потенциальных терапевтических мишеней при СРТ.

Определено, что *CREBBP* и *EP300* вовлечены в активируемые гипоксией и окислительным стрессом сигнальные пути, где участвуют в роли коактиваторов [64]. Для p300 установлена роль в регуляции экспрессии гена рецептора гуанилилциклазы-А/натрийуретического пептида (Npr1), играющего важную роль в поддержании давления в сосудах плаценты [65, 66]. Установлено, что гены имеют различные паттерны экспрессии в плаценте: CBP обнаруживается, начиная с I триместра, тогда как p300 в I триместре выявляется в значительно меньших количествах [67]. Снижение уровней CBP и p300 может ухудшать способность плаценты реагировать на состояние гипоксии, однако частичная неперекрываемость их функций, отражающаяся в разнице уровней экспрессии на разных сроках беременности, может быть ключом к пониманию патогенетических основ преэклампсии, которая встречается чаще при СРТ-2 по сравнению с СРТ-1 или средними для популяции показателями [68].

Значительный вклад в понимание патогенетических основ развития СРТ внесли исследования модельных объектов с различными вариантами повреждений гена и его белкового продукта. В результате были выделены 2 механизма дисфункции: гаплонедостаточность и доминантно-негативное влияние усеченного белка [69, 70]. E. Korzus и соавт. исследовали мышей, экспрессирующих белок, не имеющий гистонацетилтрансферазной активности, клетки которых *in vitro* продемонстрировали доминантно-негативный эффект [46]. Аналогично проявили себя мутации, вызывающие синтез усеченного белка, при этом фенотип мышей с экспрессией и «дикого», и поврежденного аллелей CBP оказался тяжелее, чем у мышей с полной делецией одного аллеля, за счет конкурентного связывания с субстратом и блокирования его от взаимодействия с функционально активным белком [10, 69].

Генетические дефекты

В настоящее время определены 2 гена: *CREBBP* и *EP300*, мутации в которых выявляются примерно в 50–55 и 5–8 % всех клинически определяемых случаев СРТ (рис. 2) соответственно [2–4].

При СРТ зарегистрирован широкий спектр мутаций – от малых, которые приводят к образованию преждевременного стоп-кодона, нарушению процессов сплайсинга или способности целого белка выполнять свои функции, до крупных делеций с потерей целого гена и прилежащих участков. На конец 2022 г. в базе The Human Gene Mutation Database (HGMD) описаны больше 500 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *CREBBP* (см. рис. 2) и 182 варианта в гене *EP300* (рис. 3), большинство из которых ассоциированы с фенотипом СРТ [71, 72]. Несколько вариантов связаны с выделенными в последние годы как отдельные синдромы аллельными вариантами: синдромом Менке–Хеннекама и микродупликационным синдромом 16p13.3, каждый из которых демонстрирует отличные от классического СРТ дизморфические черты в сочетании с задержкой развития. Часть вариантов в генах *CREBBP* и *EP300* была выявлена в крупных исследованиях полноэкзомного секвенирования у пациентов с такими общими направительными диагнозами, как «умственная отсталость с множественными врожденными аномалиями развития», «аномалии развития нервной системы», «умственная отсталость и задержка развития», приведенными либо без уточняющих характеристик, либо как предварительные диагнозы для установленного в результате исследования СРТ. Описаны несколько вариантов неясного клинического значения, обнаруженных при исследовании когорт пациентов с аномалиями развития почек, расстройствами аутистического спектра. В 2 случаях мутации в гене *EP300* с предсказанным усечением белка в области домена NCBD были выявлены при аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксии. Мутации в *EP300* также выявлялись у пациентов с предварительными клиническими диагнозами синдромов CHARGE и Корнелии де Ланге, фенотипы которых, вероятно, могут частично перекрываться. Предполагается, что относительно небольшое число обнаруженных мутаций в гене *EP300* по сравнению с *CREBBP* может быть связано либо с реально низкой частотой мутаций в этом гене, либо с недостаточной диагностируемостью СРТ-2 из-за отсутствия ярко выраженных фенотипических проявлений, либо с ошибками диагностики в случае сходства фенотипических особенностей пациентов с другими синдромами с врожденными пороками развития [73–75].

Около 35 % всех патогенных вариантов в гене *CREBBP* представлены делециями различного размера, от 1 до нескольких миллионов пар нуклеотидов с вовлечением рядом расположенных генов; крайне редко встречаются инверсии и транслокации с разрушением

гена. Чаще всего (до 40 %) обнаруживаются однонуклеотидные замены (см. рис. 2). В гене *EP300* также преобладают малые изменения (более 50 %), которые до 40 % представлены делециями, треть которых – крупные, включающие несколько экзонов гена; также описаны 2 случая полной делеции гена с фланкирующими областями и рядом расположенными генами общей протяженностью около 376 т.п.о. (см. рис. 3). Крупные перестройки с вовлечением гена *EP300* в настоящее время пока не обнаружены.

В литературе имеется несколько сообщений о выявлении мозаичных случаев СРТ, в том числе с развитием всех клинических признаков болезни у детей от родителей, имеющих патогенный вариант в мозаичном состоянии [5, 76, 77]. Соматический мозаицизм характеризуется более мягким течением, тогда как у потомков, унаследовавших поврежденный аллель, развивается классическая картина заболевания.

Аутосомно-доминантный тип наследования СРТ может отражать важность дозы CBP и p300 как «писателей» эпигенетического аппарата и критическую роль баланса между антагонистически уравновешивающими друг друга регуляторами транскрипции, а следовательно, влияние гаплонедостаточности на экспрессию множества генов-мишеней, находящихся под их контролем [78]. Так как мутации в генах *CREBBP* и *EP300* обнаруживаются только у части пациентов, демонстрирующих фенотип СРТ, вероятно влияние других механизмов, нарушающих контроль транскрипции генов в различных ее аспектах, молекулярная основа и патофизиология которых требует дальнейшего изучения [10, 79].

Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время не установлено какой-либо четкой зависимости между особенностями фенотипа и типом мутации. Предположение о том, что более тяжелые проявления могли бы соответствовать более крупным делециям, не нашло своего подтверждения, так как и точковые мутации, и небольшие делеции были описаны в сочетании с тяжелой умственной отсталостью и выраженными дизморфизмами [80]. Предполагается, что делеции с вовлечением большого числа генов, расположенных рядом с *CREBBP*, могут приводить к формированию несколько более сложного фенотипа с разнообразными пороками развития систем органов. При исследовании распределения мутаций по генам не обнаруживается каких-либо «горячих точек», однако критическая роль гистонацетилтрансферазной активности в патогенезе СРТ может быть более-менее подтверждена тем фактом, что мутации в доменах HAT, PHD и BRD несколько чаще приводят к более выраженной клинике и многочисленным аномалиям развития, тогда как не затрагивающие их мутации в некоторых случаях можно охарактеризовать более «мягким» фенотипом. Считается, что миссенс-мутации, расположенные близко к 3'-концу гена дистальнее доменов PHD и HAT, не повреждающие функцию ацетилирования белков, могут приводить к более «мягким» фенотипам с относительно сохранным интеллектом, однако в настоящее время описаны и противоречащие этому предположению случаи тяжелых клинических состояний при мутациях в дистальной области белков [73, 81, 82].

Интерес вызывают все чаще выявляемые отличия фенотипа СРТ-1 от фенотипа СРТ-2. Первые описанные пациенты с мутациями в *EP300* демонстрировали не отличающийся от СРТ-1 фенотип с ярко выраженными чертами, но продолжающееся выявление новых вариантов часто демонстрирует легкие и умеренные неврологические и фенотипические проявления у их носителей [3, 83]. Описание наследуемых мутаций *EP300*, которые из-за более «мягкого» фенотипа у родителей не привлекли внимания клиницистов ранее и были обнаружены только после обращения с унаследовавшими патогенный вариант детьми, позволяет предположить плохую выявляемость СРТ-2 как одну

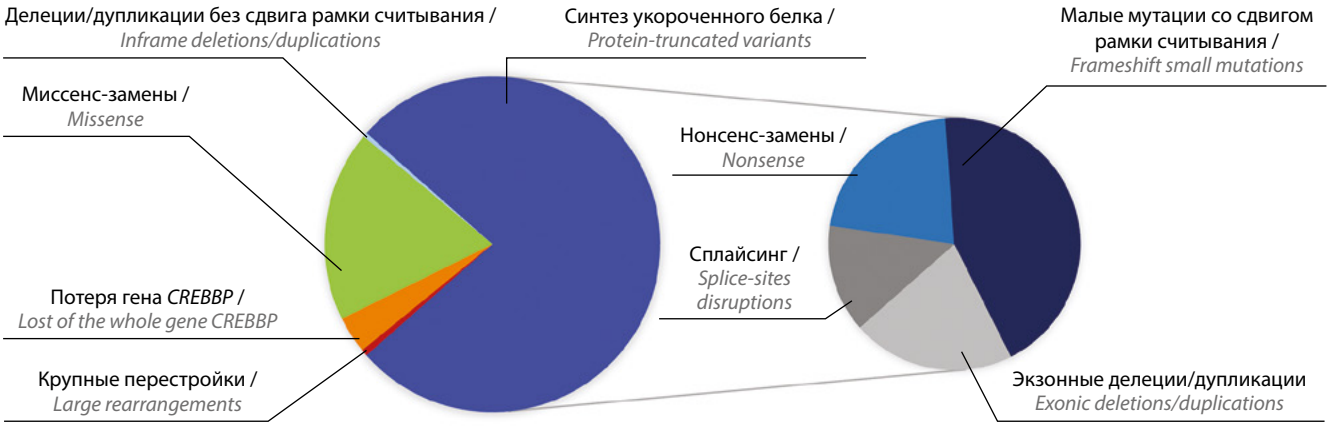


Рис. 2. *Спектр мутаций в гене CREBBP по данным базы HGMD*
Fig. 2. *Spectrum of mutations in a gene CREBBP. According to HGMD*

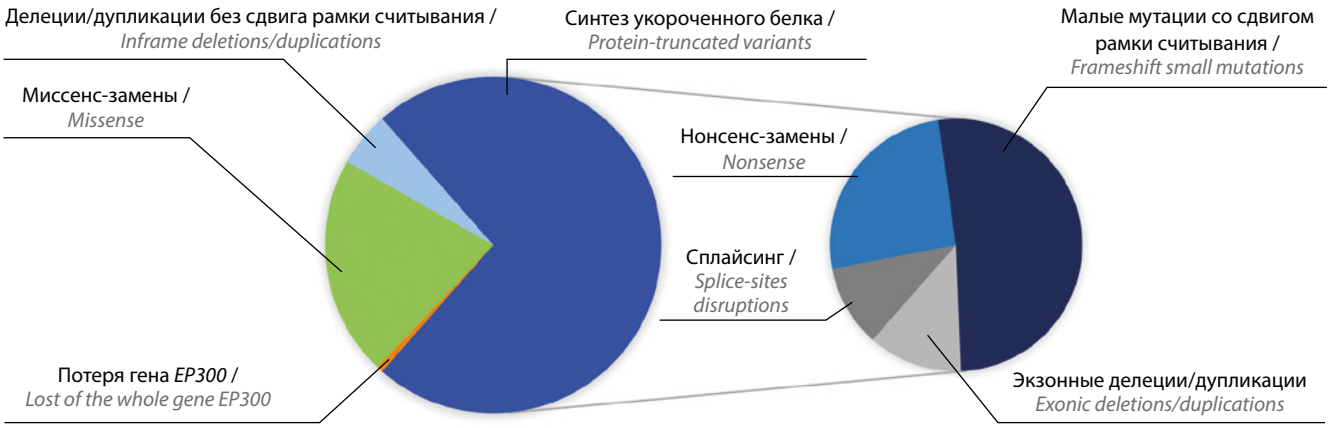


Рис. 3. *Спектр мутаций в гене EP300 по данным базы HGMD*
Fig. 3. *Spectrum of mutations in a gene EP300. According to HGMD*

из причин более низкой частоты обнаруживаемых при СРТ мутаций *EP300* по сравнению с мутациями *CREBBP* [82, 84, 85]. Не исключено, что мутации в *EP300* могут приводить к фенотипам, только частично пересекающимся с классической картиной СРТ, вызванного мутациями в *CREBBP*, таким образом ускользая от диагностики [82].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика СРТ осложняется тем, что выраженность проявлений и разные их сочетания могут варьировать в широких пределах и пересекаться с другими нозологическими формами. Целесообразным в клинической практике считается сравнение с синдромами Корнелии де Ланге, Флоатинг–Харбор, генитопателлярным синдромом, которые так же, как и СРТ, характеризуются задержкой физического развития, микроцефалией, умственной отсталостью, задержкой или отсутствием речи и некоторыми лицевыми дизморфизмами [86].

Синдром Флоатинг–Харбор (OMIM: 136140) проявляется пропорциональным снижением роста, задержкой окостенения скелета, выраженной задержкой речевого развития, легкой или умеренной умственной отсталостью и такими лицевыми проявлениями, как треугольное лицо, глубоко посаженные глаза, длинный нос с широким основанием и кончиком, свисающая колумелла, макростомия и низко расположенные уши, также нередки аномалии роста зубов и расширенные или короткие дистальные фаланги пальцев, клинодактилия [87]. При синдроме Флоатинг–Харбор обнаруживают мутации в дистальной области гена *SRCAP*, кодирующего SNF2-зависимый белок-активатор CBP, который является одним из компонентов запуска CREB-опосредуемой транскрипции. Синтезирующийся в результате усеченный белок с потерей связывающих ДНК мотивов характеризуется резким снижением эффективности CREB-опосредованной транскрипции и дисрегуляцией многих подконтрольных генов [88].

Синдром Корнелии де Ланге (OMIM: 122470) – мультисистемное поражение, включающее комплекс лицевых дизморфизмов (микроцефалия, низкая линия роста волос на лбу, арковидные брови и синофриз, короткий нос с развернутыми вперед ноздрями, длинный фильтр, тонкие губы и так называемый рыбий рот с опущенными углами губ), гирсутизм, пре- и постнатальную задержку физического развития, интеллектуальную недостаточность и различные аномалии развития верхних конечностей [89]. При синдроме Корнелии де Ланге примерно 80 % случаев связаны с мутациями в генах *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3* или *RAD21*, которые кодируют регуляторные и структурные компоненты когезинового комплекса, участвующего в расхождении хромосом при митозе, и ассоциированы с разными спектрами нарушения экспрессии других генов в составе путей контроля клеточного роста и пролиферации, и гене *HDAC8*, кодирующем фермент гистондеацетилазу [90]. Классический фенотип синдрома Корнелии де Ланге обычно не вызывает сомнений, однако недавно были описаны пациенты с фенотипом, подобным фенотипу синдрома Корнелии де Ланге, у которых были выявлены мутации в гене *EP300* [75, 91].

Генитопателлярный синдром (OMIM: 606170) характеризуется задержкой психомоторного и физического развития, микроцефалией, антимонголоидным разрезом глаз, широким носом с выступающей переносицей, микрогнатией, укорочением фаланг пальцев, сгибательными контрактурами нижних конечностей, отсутствием или гипоплазией надколенника и урогенитальными аномалиями, которые являются основными критериями, позволяющими заподозрить генитопателлярный синдром [92]. Кодируемая геном *KAT6B* ацетилтрансфераза функционирует в связке с другими белками, регулируя транскрипционную активность многих генов.

Примечательно, что вышеуказанные нозологии ассоциированы с повреждением генов эпигенетической регуляции, а также генов, кодирующих напрямую взаимодействующие с каскадами CBP/p300 белки, участвующие в модификации гистоновых и негистоновых белков и, таким образом, в процессах формирования и развития нервной системы с самых ранних сроков. Не так давно была выделена гетерогенная группа нозологий, получивших название хроматинопатий, или менделевских нарушений эпигенетического аппарата. В ней объединены более 60 синдромов, в основе которых лежит повреждение генов, белковые продукты которых отвечают за химическую модификацию ДНК или гистоновых белков и по функции подразделяются на пишущие, стирающие, считывающие или ремоделирующие соответственно [78, 93]. Развитие технологий массового параллельного секвенирования позволило расширить спектр исследуемых генов, в результате чего в последние годы у нескольких пациентов с фенотипом СРТ были обнаружены мутации в генах *ASXL1*, *KMT2A*, *KMT2D*, ассоциированных с уже известными нозологиями группы хроматинопатий, и некоторых других генах, роль которых пока неизвестна или связана с отличающимися от СРТ клиническими проявлениями [94, 95]. Фенотипическая схожесть таких из них, как синдромы Видемана–Штайнера, Кабуки, Боринга–Опитца, может быть следствием общего патогенетического эффекта со сдвигом равновесия в сторону более закрытого состояния хроматина и блокирования в норме экспрессирующихся генов. Так, продукт гена *KMT2A* является метилтрансферазой, специфически нацеленной на 4 лизин H3 субъединицы нуклеосомы (H3K4) и выполняющей роль активатора транскрипции генов; мутации в нем впервые были обнаружены у пациентов с диагностированным синдромом Видемана–Штайнера (OMIM: 605130) [96]. *KMT2D* активирует транскрипцию путем триметилирования той же аминокислоты H3K4, и нарушение его функции ассоциировано с синдромом Кабуки 1-го типа (OMIM: 147920) [97]. *ASXL1* кодирует белок-энхансер группы Polycomb, предполагается его роль в дифференцированном усилении транскрипции одних и ослаблении – других генов, участвующих в эмбриональном развитии; мутации в нем выявлены при синдроме Боринга–Опитца (OMIM: 605039) [98]. Все вышеперечисленные нозологии и СРТ клинически характеризуются такими общими признаками, как отставание физического развития, умственная отсталость, аномалии конечностей и частично схожие дизморфические черты лица, вариабельность которых может, вероятно, в большей или меньшей степени имитировать фенотипы, близкие по патогенетическому механизму, обусловленному дефектами разных генов одной регуляторной системы. Однако клиническая переоценка обследованных пациентов после проведенного молекулярно-генетического исследования позволяет выявить также особенности, характерные для каждого из синдромов в отдельности, но не для СРТ: контрактуры и буфтальм при мутациях в *ASXL1*, выворот латеральной трети нижнего века при мутациях в *KMT2D*, несмотря на преобладание признаков, позволивших в первую очередь предполагать СРТ [94].

Перекрытие фенотипов в группе хроматинопатий иллюстрируется также выявлением мутаций гена *KMT2A* у пациентов с первоначальными диагнозами синдромов Коффина–Сирис, Корнелии де Ланге и Кабуки или обнаружением мутаций в генах, ассоциированных с синдромом Корнелии де Ланге, при предполагаемом синдроме Видемана–Штайнера [99, 100].

Заключение

Молекулярная основа многих хроматинопатий была открыта только в последнем десятилетии, и продолжающиеся исследования, в том числе демонстрирующие как функциональную перекрываемость сетей, в которых они задействованы, так и фенотипические пересечения, будут призваны лучше понять природу и характер их взаимодействий, а также последствия локальных и глобальных нарушений баланса эу- и гетерохроматина, которые в настоящее время считаются ключевым звеном патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roelfsema J.H., Peters D.J.M. Rubinstein–Taybi syndrome: clinical and molecular overview. Expert Rev Mol Med 2007;9(23):1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000415
2. Hennekam R.C.M., Stevens C.A., Van de Kamp J.J.P. Etiology and recurrence risk in Rubinstein–Taybi syndrome. Am J Med Gen 1990;37(S6):56–64. DOI: 10.1002/ajmg.1320370610
3. Negri G., Milani D., Colapietro P. et al. Clinical and molecular characterization of Rubinstein–Taybi syndrome patients carrying distinct novel mutations of the *EP300* gene. Clin Gen 2015;87(2):148–54. DOI: 10.1111/cge.12348
4. Spena S., Milani D., Rusconi D. et al. Insights into genotype–phenotype correlations from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein–Taybi syndrome patients. Clin Genet 2015;88(5):431–40. DOI: 10.1111/cge.12537
5. Bartsch O., Kress W., Kempf O. et al. Inheritance and variable expression in Rubinstein–Taybi syndrome. Am J Med Genet 2010;152A(9):2254–61. DOI: 10.1002/ajmg.a.33598.
6. Petrij F., Giles R.H., Dauwerse H.G. et al. Rubinstein–Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. Nature 1995;376(6538):348–51. DOI: 10.1038/376348a0
7. Arany Z.N., Sellers WR., Livingston D. M., Eckner R. E1A-associated p300 and CREB-associated CBP belong to a conserved family of coactivators. Cell 1994;77(6):799–800. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90127-9

8. Korzus E. Rubinstein–Taybi syndrome and epigenetic alterations. Adv Exp Med Biol 2017;978:39–62. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1_3.
9. Dyson H.J., Wright P.E. Role of intrinsic protein disorder in the function and interactions of the transcriptional coactivators CREB-binding protein (CBP) and p300. J Biol Chem 2016;291(13):6714–22. DOI: 10.1074/jbc.R115.692020
10. Park E., Kim Y., Ryu H. et al. Epigenetic mechanisms of Rubinstein–Taybi syndrome. Neuromolecular Med 2014;16(1): 16–24. DOI: 10.1007/s12017-013-8285-3
11. Ramos Y.F., Hestand M.S., Verlaan M. et al. Genome-wide assessment of differential roles for p300 and CBP in transcription regulation. Nucleic Acids Res 2010;38(16):5396–408. DOI: 10.1093/nar/gkq184
12. Kasper L.H., Qu C., Obenauer J.C., McGoldrick D.J., Brindle P.K. Genome-wide and single-cell analyses reveal a context dependent relationship between CBP recruitment and gene expression. Nucleic Acids Res 2014;42(18):11363–82. DOI: 10.1093/nar/gku827
13. Viosca J., Lopez-Atalaya J.P., Olivares R. et al. Syndromic features and mild cognitive impairment in mice with genetic reduction on p300 activity: differential contribution of p300 and CBP to Rubinstein–Taybi syndrome etiology. Neurobiol Dis 2010;37(1):186–94. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.10.001
14. McManus K.J., Hendzel M.J. Quantitative analysis of CBP-and P300-induced histone acetylations in vivo using native chromatin. Mol Cell Biol 2003;23(21):7611–27. DOI: 10.1128/MCB.23.21.7611-7627.2003
15. De Guzman R.N., Wojciak J.M., Martinez-Yamout M.A. et al. CBP/p300 TAZ1 domain forms a structured scaffold for ligand binding. Biochemistry 2005;44(2):490–97. DOI: 10.1021/bi048161t
16. De Guzman R.N., Liu H.Y., Martinez-Yamout M. et al. Solution structure of the TAZ2 (CH3) domain of the transcriptional adaptor protein CBP. J Mol Biol 2000;303(2):243–53. DOI: 10.1006/jmbi.2000.4141
17. Zhang Y., Xue Y., Shi J. et al. The ZZ domain of p300 mediates specificity of the adjacent HAT domain for histone H3. Nat Struct Mol Biol 2018;25(9):841–49. DOI: 10.1038/s41594-018-0114-9
18. Manning E.T., Ikehara T., Ito T. et al. p300 forms a stable, template-committed complex with chromatin: role for the bromodomain. Mol Cell Biol 2001;21(12):3876–87. DOI: 10.1128/MCB.21.12.3876-3887.2001
19. Park S., Martinez-Yamout M.A., Dyson H.J., Wright P.E. The CH2 domain of CBP/p300 is a novel zinc finger. FEBS Lett 2013;587(16):2506–11. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.06.051
20. Park S., Stanfield R.L., Martinez-Yamout M.A. et al. Role of the CBP catalytic core in intramolecular SUMOylation and control of histone H3 acetylation. Proc Nat Acad Sci 2017;114(27):E5335–E5342. DOI: 10.1073/pnas.1703105114
21. Rack J.G., Lutter T., Bjerga G.E.K. et al. The PHD finger of p300 influences its ability to acetylate histone and non-histone targets. J Mol Biol 2014;426(24):3960–72. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.08.011
22. Ma L., Gao Z., Wu J. et al. Co-condensation between transcription factor and coactivator p300 modulates transcriptional bursting kinetics. Mol Cell 2021;81(8):1682–97.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.01.031.
23. Kalkhoven E., Roelfsema J.H., Teunissen H. et al. Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutations in Rubinstein–Taybi syndrome. Hum Mol Gen 2003;12(4):441–50. DOI: 10.1093/hmg/ddg039
24. Yuan L. W., Gambee J. E. Histone acetylation by p300 is involved in CREB-mediated transcription on chromatin. Bioch Biophys Acta 2001;1541(3):161–69. DOI: 10.1016/S0167-4889(01)00141-0
25. Radhakrishnan I., P rez-Alvarado G.C., Parker D. et al. Solution structure of the KIX domain of CBP bound to the transactivation domain of CREB: a model for activator: coactivator interactions. Cell 1997;91(6):741–52. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80463-8
26. Parker D., Jhala U.S., Radhakrishnan I. et al. Analysis of an activator: coactivator complex reveals an essential role for secondary structure in transcriptional activation. Mol Cell 1998;2(3):353–9. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80279-8
27. Bedford D.C., Kasper L.H., Fukuyama T. et al. Target gene context influences the transcriptional requirement for the KAT3 family of CBP and p300 histone acetyltransferases. Epigenetics 2010;5(1):9–15. DOI: 10.4161/epi.5.1.10449
28. Merz K., Herold S., Lie D. C. CREB in adult neurogenesis–master and partner in the development of adult-born neurons? Eur J Neuro Sci 2011;33(6):1078–86. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x
29. Ateca-Cabarga J.C., Cosa A., Pallar s V. et al. Brain size regulations by CBP haploinsufficiency evaluated by in-vivo MRI based volumetry. Sci Rep 2015;5:16256. DOI: 10.1038/srep16256
30. Alari V., Russo S., Terragni B. et al. iPSC-derived neurons of CREBBP-and EP300-mutated Rubinstein–Taybi syndrome patients show morphological alterations and hypoexcitability. Stem Cell Res 2018;30:130–40. DOI: 10.1016/j.scr.2018.05.019
31. Pogacar S., Nora N.F., Kemper T.L. Neuropathological findings in the Rubinstein–Taybi syndrome. R I Med J 1973;56(3):114–21.
32. Calzari L., Barcella M., Alari V. et al. Transcriptome analysis of iPSC-derived neurons from Rubinstein–Taybi patients reveals deficits in neuronal differentiation. Mol Neurobiol 2020;57(9):3685–701. DOI: 10.1007/s12035-020-01983-6
33. Lipscombe D., Soto E.J.L. Alternative splicing of neuronal genes: new mechanisms and new therapies. Cur Opin Neurobiol 2019;57:26–31. DOI: 10.1016/j.conb.2018.12.013
34. Larizza L., Calzari L., Alari V., Russo S. Genes for RNA-binding proteins involved in neural-specific functions and diseases are downregulated in Rubinstein–Taybi iNeurons. Neur Regener Res 2022;17(1):5–14. DOI: 10.4103/1673-5374.314286
35. Ajmone P.F., Avignone S., Gervasini C. et al. Rubinstein–Taybi syndrome: New neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2018;177(4):406–15. DOI: 10.1002/ajmg.b.32628
36. Wang L., Tang Y., Cole P.A., Marmorstein R. Structure and chemistry of the p300/CBP and Rtt109 histone acetyltransferases: implications for histone acetyltransferase evolution and function. Curr Opin Struct Biol 2008;18(6):741–47. DOI: 10.1016/j.sbi.2008.09.004
37. Bose D.A., Donahue G., Reinberg D. et al. RNA binding to CBP stimulates histone acetylation and transcription. Cell 2017; 168(1-2):135–49.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.020
38. Das C., Lucia M.S., Hansen K.C., Tyler J.K. CBP/p300-mediated acetylation of histone H3 on lysine 56. Nature 2009;459(7243):113–7. DOI: 10.1038/nature07861
39. Weinert B.T., Narita T., Satpathy S. et al. Time-resolved analysis reveals rapid dynamics and broad scope of the CBP/p300 acetylomeb. Cell 2018;174(1):231–244.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.033
40. Bannister A.J., Kouzarides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. Nature 1996;384(6610):641–3. DOI: 10.1038/384641a0
41. Kalkhoven E. CBP and p300: HATs for different occasions. Biochem Pharmacol 2004;68(6):1145–55. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.03.045
42. Zocchi L., Sassone-Corsi P. Joining the dots: from chromatin remodeling to neuronal plasticity. Curr Opin Neurobiol 2010;20(4):432–40. DOI: 10.1016/j.conb.2010.04.005
43. Borrelli E., Nestler E.J., Allis C.D., Sassone-Corsi P. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. Neuron 2008;60(6):961–74. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.012
44. Wang J., Weaver I.C., Gauthier-Fisher A. et al. CBP histone acetyltransferase activity regulates embryonic neural differentiation in the normal and Rubinstein–Taybi syndrome brain. Dev Cell 2010;18(1):114–25. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.10.023
45. Wood M.A., Kaplan M.P., Park A. et al. Transgenic mice expressing a truncated form of CREB-binding protein (CBP) exhibit deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory storage. Learn Mem 2005;12(2):111–9. DOI: 10.1101/lm.86605

46. Korzus E., Rosenfeld M.G., Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. Neuron 2004;42(6):961–72. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.06.002
47. Oliveira A.M.M., Wood M.A., McDonough C.B., Abel T. Transgenic mice expressing an inhibitory truncated form of p300 exhibit long-term memory deficits. Learn Mem 2007;14(9):564–72. DOI: 10.1101/lm.656907
48. Oliveira A.M.M., Estévez M.A., Hawk J.D. et al. Subregion-specific p300 conditional knock-out mice exhibit long-term memory impairments. Learn Mem 2011;18(3):161–9. DOI: 10.1101/lm.1939811
49. Vieira P.A., Korzus E. CBP-dependent memory consolidation in the prefrontal cortex supports object-location learning. Hippocampus 2015;25(12):1532–40. DOI: 10.1002/hipo.22473
50. Haettig J., Stefanko D.P., Multani M.L. et al. HDAC inhibition modulates hippocampus-dependent long-term memory for object location in a CBP-dependent manner. Learn Mem 2011;18(2):71–9. DOI: 10.1101/lm.1986911
51. Chatterjee S., Angelakos C.C., Bahl E. et al. The CBP KIX domain regulates long-term memory and circadian activity. BMC Biology 2020;18(1):1–23. DOI: 10.1186/s12915-020-00886-1
52. McNulty S.E., Barrett R.M., Vogel-Ciernia A. et al. Differential roles for Nr4a1 and Nr4a2 in object location vs. object recognition long-term memory. Learn Mem 2012;19(12):588–92. DOI: 10.1101/lm.026385.112
53. Lee S., Lee S. K. Crucial roles of histone-modifying enzymes in mediating neural cell-type specification. Curr Opin Neurobiol 2010;20(1):29–36. DOI: 10.1016/j.conb.2010.01.003
54. Hsieh J., Nakashima K., Kuwabara T. et al. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(47):16659–64. DOI: 10.1073/pnas.0407643101
55. Yu I.T., Park J.Y., Kim S.H. et al. Valproic acid promotes neuronal differentiation by induction of proneural factors in association with H4 acetylation. Neuropharmacology 2009;56(2):473–80. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.09.019
56. Barco A. The Rubinstein–Taybi syndrome: modeling mental impairment in the mouse. Genes Brain Behav 2007;6(Suppl 1):32–9. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00320.x
57. Lopez-Atalaya J.P., Ciccarelli A., Viosca J. et al. CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement. EMBO J 2011;30(20):4287–98. DOI: 10.1038/emboj.2011.299
58. López-Atalaya J.P., Gervasini C., Mottadelli F. et al. Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from patients with Rubinstein–Taybi syndrome. J Med Genet 2012;49(1):66–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100354
59. Dutto I., Scalera C., Prosperi E. CREBBP and p300 lysine acetyl transferases in the DNA damage response. Cell Mol Life Sci 2018;75(8):1325–38. DOI: 10.1007/s00018-017-2717-4
60. Reed S. M., Quelle D.E. p53 acetylation: regulation and consequences. Cancers (Basel) 2015;7(1):30–69. DOI: 10.3390/cancers7010030
61. Akinsiku O.E., Soremekun O.S., Soliman M.E.S. Update and Potential Opportunities in CBP [Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) Response Element-Binding Protein (CREB)-Binding Protein] Research Using Computational Techniques. Protein J 2021;40(1):19–27. DOI: 10.1007/s10930-020-09951-8
62. Zhang R., Edwards J.R., Ko S.Y. et al. Transcriptional regulation of BMP2 expression by the PTH-CREB signaling pathway in osteoblasts. PLoS One 2011;6(6):e20780. DOI: 10.1371/J.pone.0020780.
63. Shim J.H., Greenblatt M.B., Singh A. et al. Administration of BMP2/7 in utero partially reverses Rubinstein–Taybi syndrome-like skeletal defects induced by Pdk1 or Cbp mutations in mice. J Clin Invest 2012;122(1):91–106. DOI: 10.1172/JCI59466
64. Moslehi R., Mills J.L., Signore C. et al. Integrative transcriptome analysis reveals dysregulation of canonical cancer molecular pathways in placenta leading to preeclampsia. Sci Rep 2013;3:2407. DOI: 10.1038/srep02407
65. Kumar P., Pandey K. N. Cooperative activation of *Npr1* gene transcription and expression by interaction of Ets-1 and p300. Hypertension 2009;54(1):172–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133033.
66. Milani D., Pezzani L., Negri G. et al. Potential impact of fetal genotype on maternal blood pressure during pregnancy: the example of EP300. J Hypertens 2015;33(3):664–5. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000507
67. Van Uitert M., Moerland P.D., Enquobahrie D.A. et al. Meta-analysis of placental transcriptome data identifies a novel molecular pathway related to preeclampsia. PLoS One 2015;10(7):e0132468. DOI: 10.1371/J.pone.0132468
68. Fergelot P., Van Belzen M., Van Gils J. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300 mutations. Am J Med Genet 2016;170(12):3069–82. DOI: 10.1002/ajmg.a.37940
69. Oike Y., Hata A., Mamiya T. et al. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein–Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. Hum Mol Gen 1999;8(3):387–96. DOI: 10.1093/hmg/8.3.387
70. Coupry I., Roudaut C., Stef M. et al. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein–Taybi syndrome. J Med Gen 2002;39(6):415–21. DOI: 10.1136/jmg.39.6.415
71. QIAGEN Digital Insights. CREBBP. Available at: https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=CREBBP.
72. QIAGEN Digital Insights. EP300. Available at: https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=EP300.
73. Bartholdi D., Roelfsema J.H., Papadia F. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein–Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. J Med Gen 2007;44(5):327–33. DOI: 10.1136/jmg.2006.046698
74. Negri G., Magini P., Milani D. et al. From whole gene deletion to point mutations of EP300-positive Rubinstein–Taybi patients: new insights into the mutational spectrum and peculiar clinical hallmarks. Hum Mut 2016;37(2):175–83. DOI: 10.1002/humu.22922
75. Woods S.A., Robinson H.B., Kohler L.J. et al. Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet 2014;164A(1):251-258. PMID: 24352918. DOI: 10.1002/ajmg.a.36237.
76. Chiang P. W., Lee N.C., Chien N. et al. Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein–Taybi syndrome. Am J Med Genet A 2009;149A(7):1463–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32948
77. De Vries T.I., R Monroe G., van Belzen M.J. et al. Mosaic CREBBP mutation causes overlapping clinical features of Rubinstein–Taybi and Filippi syndromes. Eur J Hum Gen 2016;24(9):1363–6. DOI: 10.1038/ejhg.2016.14
78. Bjornsson H.T. The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. Gen Res 2015;25(10):1473–81. DOI: 10.1101/gr.190629.115
79. Pérez-Grijalba V., García-Oguiza A., López M. et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype–phenotype correlations of Rubinstein–Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. Mol Genet Genomic Med 2019;7(11):e972. DOI: 10.1002/mgg3.972
80. Bartsch O., Rasi S., Delicado A. et al. Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13. 3 deletion syndrome alias severe Rubinstein–Taybi syndrome. Hum Genet 2006;120(2):179–86. DOI: 10.1007/s00439-006-0215-0
81. Cohen J.L., Schrier Vergano S.A., Mazzola S. et al. EP300-related Rubinstein–Taybi syndrome: Highlighted rare phenotypic findings and a genotype–phenotype meta-analysis of 74 patients. Am J Med Genet A 2020;182(12):2926–38. DOI: 10.1002/ajmg.a.61883
82. Bartsch O., Labonté J., Albrecht B. et al. Two patients with EP300 mutations and facial dysmorphism different from the classic

Rubinstein–Taybi syndrome. Am J Med Genet A 2010;152A(1):181–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.33153
83. Solomon B.D., Bodian D.L., Khromykh A. et al. Expanding the phenotypic spectrum in EP300-related Rubinstein–Taybi syndrome. Am J Med Genet A 2015;167A(5):1111–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.36883
84. López M., Seidel V., Santibáñez P. et al. First case report of inherited Rubinstein–Taybi syndrome associated with a novel EP300 variant. BMC Med Gen 2016;17(1):1–5. DOI: 10.1186/s12881-016-0361-8
85. Hamilton M.J., Newbury-Ecob R., Holder-Espinasse M. et al. Rubinstein–Taybi syndrome type 2: report of nine new cases that extend the phenotypic and genotypic spectrum. Clin Dysmorphol 2016;25(4):135–45. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000143
86. Spena S., Gervasini C., Milani D. Ultra-rare syndromes: the example of Rubinstein–Taybi syndrome. J Pediatr Genet 2015;4(3):177–86. DOI: 10.1055/s-0035-1564571
87. Nowaczyk M.J.M., Nikkel S.M., White S.M. Floating–Harbor syndrome. GeneReviews®. University of Washington, Seattle, 2019.
88. Hood R.L., Schenkel L.C., Nikkel S.M. et al. The defining DNA methylation signature of Floating–Harbor syndrome. Sci Rep 2016;6:38803. DOI: 10.1038/srep38803
89. Deardorff M.A., Noon S.E., Krantz I. D. Cornelia de Lange syndrome. GeneReviews®. University of Washington, Seattle, 2016.
90. Schierding W., Horsfield J., O'Sullivan J.M. Low tolerance for transcriptional variation at cohesin genes is accompanied by functional links to disease-relevant pathways. J Med Genet 2021;58(8):534–42. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107095
91. Cucco F., Sarogni P., Rossato S. et al. Pathogenic variants in *EP300* and *ANKRD11* in patients with phenotypes overlapping Cornelia de Lange syndrome. Am J Med Genet A 2020;182(7):1690–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.61611
92. Lemire G., Campeau P.M., Lee B.H. KAT6B disorders. GeneReviews®. University of Washington, Seattle, 1993.
93. Allis C. D., Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. Nat Rev Genet 2016;17(8):487–500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59
94. Negri G., Magini P., Milani D. et al. Exploring by whole exome sequencing patients with initial diagnosis of Rubinstein–Taybi syndrome: the interconnections of epigenetic machinery disorders. Hum Genet 2019;138(3):257–69. DOI: 10.1007/s00439-019-01985-y
95. Di Fede E., Massa V., Augello B. et al. Expanding the phenotype associated to *KMT2A* variants: overlapping clinical signs between Wiedemann–Steiner and Rubinstein–Taybi syndromes. Eur J Hum Genet 2021;29(1):88–98. DOI: 10.1038/s41431-020-0679-8
96. Jones W.D., Dafou D., McEntagart M. et al. *De novo* mutations in MLL cause Wiedemann–Steiner syndrome. Am J Hum Genet 2012;91(2):358–64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.06.008
97. Ng S.B., Bigham A.W., Buckingham K.J. et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. Nat Genet 2010;42(9):790–93. DOI: 10.1038/ng.646
98. Hoischen A., van Bon B.W., Rodriguez-Santiago B. et al. *De novo* nonsense mutations in *ASXL1* cause Bohring–Opitz syndrome. Nat Genet 2011;43(8):729–31. DOI: 10.1038/ng.868
99. Bramswig N.C., Lüdecke H.J., Alanay Y. et al. Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin–Siris and Nicolaides–Baraitser syndromes. Hum Genet 2015;134(6):553–68. DOI: 10.1007/s00439-015-1535-8
100. Yuan B., Pehlivan D., Karaca E. et al. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. J Clin Invest 2015;125(2):636–51. DOI: 10.1172/JCI77435

Вклад авторов
О.Р. Исмагилова: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование статьи;
Т.А. Адян: руководство, редактирование статьи;
Т.С. Бескоровайная: редактирование статьи;
А.В. Поляков: редактирование статьи, окончательное утверждение версии статьи.
Authors' contributions
O.R. Ismagilova: review of publications on the topic of the article, writing and editing the article;
T.A. Adyan: guidance, editing the article;
T.S. Beskorovainaya: editing the article;
A.V. Polyakov: editing the article and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.Р. Исмагилова / O.R. Ismagilova: https://orcid.org/0000-0003-0640-9758
Т.А. Адян / T.A. Adyan: https://orcid.org/0000-0002-7714-9538
Т.С. Бескоровайная / T.S. Beskorovaynaya: https://orcid.org/0000-0001-5656-2561
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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.04.2023. **Принята к публикации:** 15.05.2023.
Article submitted: 14.04.2023. **Accepted for publication:** 15.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55

CC BY 4.0

Фенотипическая вариабельность TRPV4-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений

А.Ф. Муртазина, П.Н. Цабай, Г.Е. Руденская, Л.А. Бессонова, Ф.М. Бостанова, Д.М. Гусева, И.В. Шаркова, О.А. Щагина, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, Т.В. Маркова, А.С. Кучина, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали

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

Контакты: Айсылу Фанзировна Муртазина *aysylumurtazina@gmail.com*

TRPV4-ассоциированные нервно-мышечные болезни представляют собой клинический спектр состояний, в котором выделяют 3 фенотипические формы: болезнь Шарко–Мари–Тута 2С, дистальную наследственную моторную нейропатию 8-го типа (ДНМН8), скапуло-перонеальную спинальную мышечную атрофию (СПСМА). В настоящей публикации приводится описание 3 семей с ДНМН8 и 1 семьи с СПСМА, у которых ДНК-диагностика выявила варианты нуклеотидной последовательности в гене *TRPV4*, ранее описанные как патогенные. У осмотренных нами 3 пробандов установление клинической формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии. У больных отмечались легкие чувствительные нарушения в стопах, но при этом ни в одном из этих случаев не выявлено признаков вовлечения сенсорных волокон нервов рук и ног при электромиографии. С учетом преобладающих признаков вовлечения моторной порции периферической нервной системы по клиническим и электрофизиологическим данным этим больным установлен диагноз ДНМН8. Клинические признаки нарушения чувствительности расценены как не противоречащие диагнозу, так как известно, что легкие сенсорные нарушения могут отмечаться при разных формах дистальных моторных нейропатий. Клинические признаки СПСМА одной больной соответствовали ранее описанным в литературе. Сочетание поражения мышц плечевого пояса и перонеальной группы при наличии нейрогенного процесса по данным игольчатой электромиографии позволяет заподозрить данную форму болезни на клиническом этапе. Отличительными особенностями *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных болезней являются парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Однако, как показали наши наблюдения, эти нарушения не являются облигатными.

Ключевые слова: дистальная наследственная моторная нейропатия 8-го типа, болезнь Шарко–Мари–Тута 2С, скапуло-перонеальная спинальная мышечная атрофия, врожденная дистальная спинальная мышечная атрофия, *TRPV4*

Для цитирования: Муртазина А.Ф., Цабай П.Н., Руденская Г.Е. и др. Фенотипическая вариабельность *TRPV4*-ассоциированных нейропатий и нейронопатий: серия клинических наблюдений. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):42–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55

Phenotypic variability in TRPV4-associated neuropathies and neuronopathies: a case series

A.F. Murtazina, P.N. Tsabay, G.E. Rudenskaya, L.A. Bessonova, F.M. Bostanova, D.M. Guseva, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, T.V. Markova, A.S. Kuchina, S.S. Nikitin, E.L. Dadali

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

Contacts: Aysylu Fanzirovna Murtazina *aysylumurtazina@gmail.com*

TRPV4-associated neuromuscular diseases represent a clinical spectrum of neuropathies and motor neuron disorders. To date, 3 phenotypic forms are distinguished. There are Charcot–Marie–Tooth disease type 2C, distal hereditary motor neuropathy type 8 (DHMN8), scapulo-peroneal spinal muscular atrophy (SPSMA). Here we report 3 families with DNMN8 and one family with SPSMA. In all cases, DNA-analysis revealed single nucleotide variants in the *TRPV4* gene previously reported as pathogenic. In 3 probands, a combination of signs of both motor and motor-sensory neuropathies led to difficulties in the establishment of the clinical diagnosis. Patients had mild sensory disturbances in the feet, but in all of these cases nerve conduction study revealed normal sensory nerve action potentials. Considering the prevailing signs of motor neuropathy, these patients were diagnosed with DNMN8. Clinical signs of sensory disturbances are regarded as not contradicting the diagnosis, since they can be observed in various forms of distal motor neuropathies.

The clinical features of SPSMA in one patient corresponded to those previously described in theliterature. The involvement of the shoulder girdle muscles and the peroneal muscles and neurogenic changes in needle electromyography allow suspecting SPSMA clinically. A distinctive features of *TRPV4*-associated neuromuscular diseases are the vocal cords paresis, sensorineural hearingloss and respiratory failure, however they are not obligatory according to our clinical reports.

Keywords: distal hereditary motor neuropathy 8, Charcot–Marie–Tooth disease 2C, scapuloperoneal spinal muscular atrophy, congenital distal spinal muscular atrophy, TRPV4

For citation: Murtazina A.F., Tsabai P.N., Rudenskaya G.E. et al. Phenotypic variability in TRPV4-associated neuropathies and neuronopathies: a case series. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):42–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-42-55

Введение

Гетерозиготные варианты в гене *TRPV4* (transient receptor potential vanilloid 4 – ваниллоидный канал переменного рецепторного потенциала; OMIM: 605427) обусловливают спектр наследственных болезней скелета и периферической нервной системы с аутосомно-доминантным типом наследования. *TRPV4*-ассоциированные нервно-мышечные болезни включают 3 фенотипические формы: при поражении моторных и сенсорных волокон периферических нервов – болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2C (ШМТ2С; OMIM: 606071); при изолированном поражении моторных волокон – дистальную наследственную моторную нейропатию 8-го типа (ДНМН8; OMIM: 600175); при поражении мотонейронов спинного мозга – скапулоперонеальную спинальную мышечную атрофию (СПСМА; OMIM: 181405). ДНМН8 в ряде публикаций имеет другое название – «врожденная дистальная спинальная мышечная атрофия», что указывает на неоднозначность описанных фенотипических форм и затрудняет определение нозологической формы патологии [1–3]. Последнее, безусловно, связано с отсутствием однозначных клинических критериев диагностики нервно-мышечных болезней, особенно в случае *TRPV4*-ассоциированных нейропатий и нейронопатий, в связи с тем, что у одного и того же больного могут одновременно обнаруживаться клинические признаки поражения как периферических нервов, так и мотонейронов спинного мозга. Отмечена также выраженная межсемейная и внутрисемейная вариабельность возраста манифестации болезни и тяжести клинических проявлений [4–9]. К тому же в рамках одной семьи могут наблюдаться признаки поражения разных уровней нервно-мышечного аппарата, что приводит к диагностике разных нозологических форм у больных членов семьи [6, 8].

Белок TRPV4 является гомотетрамерным неселективным каналом, состоящим из 6 трансмембранных доменов и внутриклеточных N- и C-концов. Канал пропускает преимущественно катионы кальция и вовлечен во многие физиологические процессы, так как участвует в осмотической чувствительности и механочувствительности клеток. На активность TRPV4 влияют разные факторы. Канал становится активным при снижении осмотического давления в пределах физиологического диапазона, тем самым участвуя в регуляции осмотического давления в клетке [10–12]. Также TRPV4 активируется при нагревании, снижении pH эфирами цитрата и форболом [10, 11, 13, 14]. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению потенциала покоя. Активность канала, вероятно, также регулируется кальмодулинзависимым механизмом: кальмодулин связывается с TRPV4 и влияет на скорость кальциевого тока [10, 15].

В настоящее время в гене *TRPV4* описано более 50 вариантов, приводящих к развитию нервно-мышечных фенотипов, в большинстве своем являющихся миссенс-заменами [16]. Одним из описанных механизмов патогенного действия вариантов в гене *TRPV4* является гиперактивация канала, которая приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция и цитотоксическому поражению тел и отростков нейронов [17–22].

Несмотря на разобщенность клинических форм поражения скелетной и нервной ткани, описаны единичные случаи сочетания признаков обоих фенотипов. У больных *TRPV4*-ассоциированной нейро- или нейронопатией встречаются такие признаки поражения скелета, как низкорослость за счет укорочения длины тела, деформации позвоночника и крупных суставов, укорочение конечностей, брахидактилия, аномалии строения позвонков, метафизов и эпифизов костей [2–4, 22–27].

Цель настоящей **работы** – представить серию наблюдений, иллюстрирующих широкую вариабельность клинических проявлений нервно-мышечных болезней, вызванных патогенными вариантами в гене *TRPV4*, с обсуждением сложности их дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

Изучены клинико-генетические характеристики 6 больных женского пола из 4 неродственных семей. Возраст пациентов на момент осмотра составил от 8 до 35 лет. Диагноз установлен на основании неврологического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии (ЭМГ) и результатов молекулярно-генетического анализа.

Нейрофизиологическое обследование включало исследование проведения по периферическим нервам и игольчатую ЭМГ (оценка потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности). Обследование проводили на электромиографах "Keypoint" (Дания) и «Нейрософт» (Россия).

ДНК-диагностика включала секвенирование клинического экзома у 3 пробандов, таргетный поиск вариантов в гене *TRPV4* методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру в 1 случае. В 3 семьях проведены валидация и анализ сегрегации выявленных вариантов методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

У больных или их законных представителей получено письменное информированное согласие на проведение вышеперечисленных исследований и разрешение на анонимную публикацию результатов.

Результаты

У 5 больных из 3 семей установлен диагноз ДНМН8 и у 1 пациентки (4.1) – СПСМА (табл. 1). Первые 3 больные являются родственниками: мать (1.1) и 2 дочери (1.2, 1.3; рис. 1). В 2 случаях (2.1 и 4.1) известно о минимальных клинических признаках у одного из родителей со слов родственников, однако для осмотра родители этих пробандов были недоступны. У 1 пациентки (3.1) нет родственников с признаками болезни.

В семейном случае (рис. 1, *а*; пациентки 1.1, 1.2, 1.3) отмечается выраженная вариабельность тяжести клинических проявлений. У матери (пациентка 1.1) заболевание манифестировало в более позднем возрасте и протекает легче, чем у ее дочерей. Первые ее жалобы появились в возрасте 10 лет, когда развилась деформация стоп по типу полых. Заболевание прогрессировало очень медленно: пациентка обратилась впервые к врачу в связи с состоянием дочерей. При неврологическом осмотре в 35 лет выявлены атрофия мышц стоп и асимметричная гипотрофия мышц кистей (рис. 2, *а*), снижение силы дистальных мышц конечностей до 4 баллов по шкале Medical Research Council (MRC), отсутствие сухожильных рефлексов (СХР) с ног, тремор пальцев вытянутых рук, невозможность стоять на пятках. В остальном неврологический статус без особенностей. При активном расспросе пациентка указала, что ранее были эпизоды потери голоса, при обследовании выявляли парез правой голосовой связки.

У обеих дочерей (пациентки 1.2 и 1.3) заболевание манифестировало также с деформации стоп, однако в более раннем возрасте: с 15 мес у старшей и с рождения у младшей. В связи с контрактурами голеностопных суставов обеим проводилось этапное гипсование с ахиллотомией. У старшей дочери (пациентка 1.2) с 12 лет стали замечать быстропрогрессирующую деформацию позвоночника, которая через 5 лет потребовала хирургической коррекции (рис. 2, *б, в*). При осмотре девочки в 17 лет выявлены сколиотическая деформация позвоночника, эквиноварусная деформация стоп, атрофия мышц стоп и кистей, снижение силы разгибателей стоп и пальцев стоп слева до 2–3 баллов, справа до 0 баллов, мышц кистей рук – до 3 баллов, невозможность ходьбы на носках и пятках, неустойчивость в позе Ромберга, степпаж при ходьбе, снижение СХР с рук, отсутствие СХР с ног, снижение вибрационной чувствительности в ногах.

Наиболее тяжело заболевание протекало у младшей дочери (пациентка 1.3) в виде врожденной косолапости и задержки моторного развития, самостоятельно девочка пошла в возрасте 2 лет 5 мес (рис. 2, *г*). В 8 лет у нее выявлены атрофия и фасцикуляции мышц языка, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, эквиноварусная деформация стоп, атрофия мышц стоп

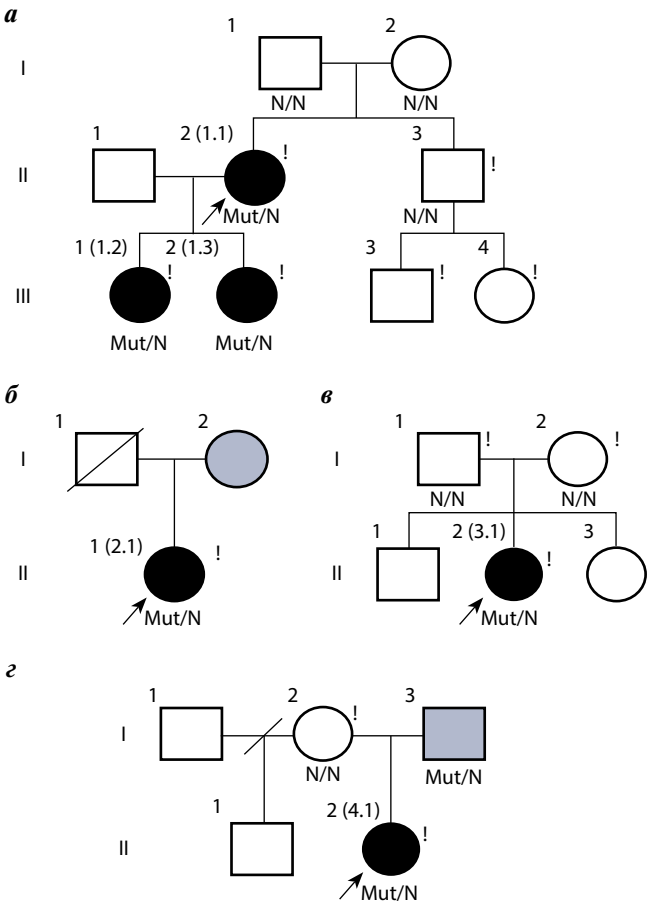


Рис. 1. *Родословные семей с вариантами в гене TRPV4: а – семья 1 (p.Arg316His); б – семья 2 (p.Arg316His); в – семья 3 (p.Arg232Cys); г – семья 4 (p.Arg269Cys). Пробанды указаны стрелкой. Номера пациенток, представленные в тексте, указаны в скобках рядом с порядковыми номерами на родословной. Генотипы подписаны у членов семей с проведенной ДНК-диагностикой. Восклицательным знаком обозначены лично осмотренные пациентки и их родственники*

Fig. 1. *Pedigrees of families with variants in the TRPV4 gene: a – family 1 (p.Arg316His); б – family 2 (p.Arg316His); в – family 3 (p.Arg232Cys); г – family 4 (p.Arg269Cys). Probands are indicated by arrows. Numbers of patients are indicated in brackets next to the order numbers in pedigree. Genotypes are signed for family members tested. Exclamation mark indicates examined patients and their relatives*

Таблица 1. *Клинические характеристики пациенток с TRPV4-ассоциированной нейро- или нейронопатией*

Table 1. *Clinical features of patients with TRPV4-associated neuro- or neuronopathies*

Семья Family	1			2	3	4
Пациентка Patient	1.1	1.2	1.3	2.1	3.1	4.1
Вариант в гене *TRPV4* (NM_021625.5) Variant in the *TRPV4* gene (NM_021625.5)	c.947G>A, p.Arg316His	c.947G>A, p.Arg316His	c.947G>A, p.Arg316His	c.947G>A, p.Arg316His	c.694C>T, p.Arg232Cys	c.805C>T, p.Arg269Cys
Диагноз Diagnosis	ДНМН8 dHMN8	ДНМН8 dHMN8	ДНМН8 dHMN8	ДНМН8 dHMN8	ДНМН8 dHMN8	СПСМА SPSMA
Возраст на момент осмотра, лет Age at the time of examination, years	35	17	8	18	10	8
Возраст дебюта (первый симптом) Age of onset (first symptom)	10 лет (деформация стоп) 10 years (foot deformity)	1 год 3 мес (деформация стоп) 1 year 3 months (foot deformity)	С рождения (деформация стоп) From birth (foot deformity)	5 лет (деформация стоп) 5 years (foot deformity)	5 лет (плоскостопие) 5 years (flat feet)	С рождения (мышечная гипотония) From birth (muscular hypotonia)
Моторное развитие Motor development	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	Задержка моторного развития (ходит с 2 лет 5 мес) Delayed motor developmen(walks from 2 years 5 months)	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age
Рост, см (SD) Height, cm (SD)	160 (–0,51)	162 (–0,13)	130 (+0,59)	157 (–0,92)	146 (+1,15)	129 (+0,2)
Атрофия мышц Muscle atrophy	Асимметричная мышц кистей, стоп Bilateral asymmetric atrophy of hand and foot muscles	Асимметричная, мышц кистей, голеней и стоп Bilateral asymmetric atrophy of hand, lower leg and foot muscles	Мышц голеней и стоп Bilateral atrophy of lower leg and foot muscles	Мышц кистей, стоп, голеней Bilateral atrophy of hand, lower leg and foot muscles	Мышц голеней и стоп Bilateral atrophy of lower leg and foot muscles	Мышц ног и плечевого пояса, избирательная Selective atrophy of shoulder girdle and leg muscles
Атрофия и фасцикуляции мышц языка Atrophy and fasciculations of the tongue muscles	–	+	+	+	+	+
Сила мышц шеи Strength of the neck muscles	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Слабость сгибателей шеи Weakness of neck flexors

Продолжение таблицы
Continuation of table

Сила мышц рук (шкала MRC) Strength of upper limb muscles	Плечевого пояса, предплечий и левой кисти – 5, правой кисти – 4 The shoulder girdle, forearms and left hand – 5, the right hand – 4	Плечевого пояса, предплечий – 5, кистей – 4 The shoulder girdle, forearms – 5 and hands – 4	Плечевого пояса, предплечий – 5, кистей – 4 The shoulder girdle, forearms – 5 and hands – 4	Плечевого пояса – 5, кистей и предплечий – 4 The shoulder girdle, forearms and hands – 4	Плечевого пояса, предплечий и кистей – 5 The shoulder girdle, forearms and hands – 5	Плечевого пояса избирательно – 4, предплечий и кистей – 5 Shoulder girdle selectively – 4, forearms and hands – 5
Сила мышц ног (шкала MRC) Strength of lower limb muscles	Бедер – 5, голеней и стоп – 3–4 Thighs – 5, lower legs and feet – 3–4	Бедер – 5, голеней – 4, стоп – 0 Thighs – 5, lower legs – 4, feet – 0	Бедер и голеней – 3, стоп – 1 Thighs and lower legs – 3, feet – 1	Бедер – 5, голеней – 3, мышц стоп – 2 Thighs – 5, lower legs – 3, feet – 2	Бедер – 5, голеней и стоп – 3 Thighs – 5, lower legs – 3, feet – 3	Бедер – 4, голеней и стоп – 0–1 Thighs – 4, lower legs and feet – 0–1
Приемы Говерса Gowers sign	–	–	+	–	–	+
Степпаж Steppage	–	+	+	–	–	–
Постуральный тремор пальцев рук Postural tremor of hand fingers	+	+	–	+	–	–
Сухожильные рефлексы с рук Arm tendon reflexes	Сохранены Normal	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	Снижены Reduced	Сохранены Normal	Сохранены Normal
Сухожильные рефлексы с ног Leg tendon reflexes	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent	Отсутствуют Absent
Деформация стоп Foot deformity	Эквиноварусная Talipes equinovarus	Эквиноварусная Talipes equinovarus	Эквиноварусная Talipes equinovarus	Эквиноварусная Talipes equinovarus	Полая стопа Pes cavus	Эквиноварусная Talipes equinovarus
Контрактуры Contractures	–	Ахилловых сухожилий Ankle tendon	Ахилловых сухожилий Ankle tendon	Ахилловых сухожилий, молоткообразная деформация пальцев стоп Ankle tendon contracture, hammer toe deformity	–	–

Продолжение таблицы
Continuation of table

Деформация позвоночника **Spinal deformity**	–	С-образный сколиоз IV степени с торсионными изменениями C-shaped scoliosis grade 4 with torsion changes	Кифосколиоз I степени, поясничный гиперлордоз Kyphoscoliosis grade 1, lumbar hyperlordosis	–	С-образный сколиоз I степени, кифоз грудного отдела позвоночника I степени C-shaped scoliosis grade 1, kyphosis of the thoracic spine grade 1	Поясничный гиперлордоз, кифоз грудного отдела позвоночника Lumbar hyperlordosis, thoracic spine kyphoscoliosis
Другие признаки поражения опорно-двигательного аппарата **Other musculoskeletal changes**	–	–	–	Неоднократные переломы 3–5 пальцев стоп и ключицы Repeated fractures of 3–5 toes and collarbone	Брахидактилия пальцев кистей; клинодактилия мизинцев кистей; гипоплазия II, IV, V пальцев стоп Hand brachydactyly; the 5th finger clinodactyly; hypoplasia of the 2nd, 4th, 5th toes	Вальгусная деформация тазобедренных суставов с нестабильностью Valgus deformity of the hip joints with instability
Сенсорные нарушения **Sensory disturbances**	Отсутствуют Absent	Снижение вибрационного чувства в стопах Decreased vibrational sensation in the feet	Отсутствуют Absent	Гиперестезия стоп Foot hyperesthesia	Гиперестезия стоп Foot hyperesthesia	Отсутствуют Absent
Парез голосовых связок в анамнезе **History of vocal cord paresis**	Парез правой связки Paresis of the right vocal cord	–	–	–	–	–
Дополнительные изменения **Additional changes**	–	Нефроптоз Nephroptosis	Нефроптоз Nephroptosis	–	Высокое нёбо, монголоидный разрез глаз, сандалевидная щель High palate, mongoloid incision of the eyes, sandal gap	–
Уровень КФК **CK level**	Нет данных No data	<200 Ед/л <200 U/l	<200 Ед/л <200 U/l	Нет данных No data	<200 Ед/л <200 U/l	340 Ед/л 340 U/l
ЭКГ **ECG**	Нет данных No data	Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome	Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome	Нет данных No data	Нет данных No data	Синдром ранней реполяризации Early repolarization syndrome

Окончание таблицы

End of table

Спирометрия **Spirometry**	Нет данных No data	Умеренные нарушения легочной вентиляционной функции на уровне центральных бронхов, умеренные рестриктивные нарушения Moderate respiratory dysfunction, moderate restrictive disorders	Умеренные нарушения легочной вентиляционной функции на уровне центральных бронхов Moderate respiratory dysfunction	Нет данных No data	Нет данных No data	Легкие нарушения легочной вентиляционной функции на уровне центральных бронхов Mild respiratory dysfunction
Проведение по нервам **Nerve conduction study**	Нет данных No data	Снижение М-волн с ног, нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs	Снижение М-волн с ног, нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs	Снижение М-волн с ног, нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs	Снижение М-волн с ног, нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs	Снижение М-волн с ног, нормальные сенсорные ответы Reduced amplitude of CMAPs in legs, normal SNAPs
Игольчатая ЭМГ **Needle EMG**	Нет данных No data	Нейрогенные изменения в дистальных мышцах рук и ног, единичная спонтанная активность Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, mild spontaneous activity	Нет данных No data	Нейрогенное поражение в дистальных мышцах рук и ног, спонтанной активности нет Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, no spontaneous activity	Нейрогенное поражение в дистальных мышцах рук и ног, спонтанной активности нет Neurogenic changes in upper and lower limb muscles, no spontaneous activity	Нейрогенное поражение в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног Neurogenic changes in upper and lower limb muscles

Примечание. *SD – коэффициент стандартного отклонения; MRC – шкала Medical Research Council; ЭКГ – электрокардиография; КФК – креатинфосфокиназа; ЭМГ – электромиография; СПСМА – скапуло-перонеальная спинальная мышечная атрофия; ДНМН8 – дистальная наследственная моторная нейропатия 8-го типа.*

Note. *SD – standard deviation; MRC – Research Council scale; ECG – electrocardiography; CK – creatine kinase; EMG – electromyography; SPSMA – scapulo-peroneal spinal muscular atrophy; dHMN8 – distal hereditary motor neuropathy type 8; CMAPs – compound muscle action potentials; SNAPs – sensory nerve action potentials.*

Рис. 2. *Фенотипические особенности больных из семьи 1: а – пробанд (1.1): атрофия мышц стоп и асимметричная гипотрофия мышц кистей, деформация стоп, неспособность стоять на пятках; б – старшая дочь пробанда (1.2): деформация стоп, асимметричная атрофия мышц голеней, стоп и кистей, неспособность стоять на носках и на пятках; в – рентгенограммы позвоночника в прямой и боковой проекциях до и после коррекции деформации позвоночника у старшей дочери; г – младшая дочь пробанда (1.3): поясничный гиперлордоз, деформация стоп, атрофия мышц стоп и голеней*

Fig. 2. *Clinical features of patients from the family 1: a – proband (1.1): atrophy of feet muscles and asymmetric hypotrophy of hands muscles, feet deformities, inability to stand on the heels; б – elder daughter of the proband (1.2): feet deformities, asymmetric atrophy of the legs, feet and hands muscles, inability to stand on tiptoe and heels; в – elder daughter's X-rays of the spine in frontal and lateral projections before and after correction of spine deformity; г – younger daughter of the proband (1.3): lumbar hyperlordosis, feet deformity, atrophy of legs and feet muscles*

мизинцев, высокого свода стоп, гипоплазии пальцев стоп, сандалевидной щели. В неврологическом статусе отмечены атрофия и фасцикуляции мышц языка, атрофия мышц стоп и голеней, снижение силы разгибателей пальцев стоп, отсутствие коленных и ахилловых рефлексов, гиперестезия стоп, неустойчивая походка с наклоном корпуса вперед (рис. 3). По данным стимуляционной ЭМГ снижены амплитуды моторных ответов ног при сохранной скорости распространения возбуждения (СРВ) по нервам, сенсорные ответы интактны. Игольчатая ЭМГ выявила нейрогенный уровень поражения в проксимальных и дистальных мышцах рук и ног. При пересмотре рентгенограмм данных, указывающих на патологические изменения позвонков и эпифизов, не получено. В результате ДНК-анализа выявлен вариант p.Arg232Cys в гене *TRPV4*, многократно описанный у больных с болезнью ШМТ2С. Анализ сегрегации установил возникновение варианта *de novo*.

У пациентки 4.1 в возрасте 8 лет установлен диагноз СПСМА в связи со скапуло-перонеальным распределением мышечной слабости. Девочка с рождения наблюдалась у невролога по поводу синдрома вялого ребенка. Раннее моторное развитие протекало без темповой задержки, однако, несмотря на проводимую реабилитацию, мышечная гипотония сохранялась. Девочка самостоятельно пошла в 1 год 1 мес. Родителями и окружающими сразу были отмечены

Рис. 3. *Фенотипические особенности пациентки 1.3: кифосколиоз, атрофия мышц стоп и голеней (а), брахидактилия, клинодактилия мизинцев (в), гипоплазия II, IV, V пальцев стоп, сандалевидные щели на стопах (в)*

Fig. 3. *Clinical features of the patient 1.3: kyphoscoliosis, atrophy of the muscles of the feet and legs (а), brachydactyly, clinodactyly of the 5th fingers (б), hypoplasia of the 2nd, 4th, 5th toes, sandal gaps on the feet (в)*

переваливающаяся походка, частые падения, трудности при подъеме по лестнице, невозможность приседать и подпрыгивать. До 3 лет девочка не могла поднять руки выше горизонтального уровня, с 5 лет начала развиваться деформация стоп. При осмотре в 8 лет обращали на себя внимание покатые плечи за счет приподнятых крыловидных лопаток, подмышечные кожные складки (рис. 4), избирательная атрофия отдельных мышц плечевого пояса: трапециевидной, подостной, надостной, двуглавой и трехглавой мышц при сохранной дельтовидной мышце с 2 сторон. Также отмечены атрофия мышц стоп, голеней, бедер, эквиноварусная деформация стоп, поясничный гиперлордоз, снижение силы сгибателей шеи, мышц плечевого пояса до 4 баллов по шкале MRC, проксимальных мышц ног до 3–4 баллов, дистальных – до 0–1 баллов, приемы Говерса при вставании с пола. Сухожильные рефлексы с рук живые, с ног не вызывались. Уровень креатинфосфокиназы максимально повышался до 340 Ед/л (в норме до 200 Ед/л). По результатам стимуляционной ЭМГ отмечено снижение амплитуды моторных ответов ног при нормальной СРВ по нервам, сенсорные ответы сохранны. Игольчатая ЭМГ выявила признаки нейрогенного поражения исследованных мышц. По данным рентгенографии тазобедренных суставов отмечается их вальгусная деформация с нестабильностью. При электрокардиографии выявлены признаки синдрома ранней реполяризации желудочков. При эхокардиографии патологических изменений не обнаружено. Методом полноэкзомного секвенирования выявлен ранее описанный как патогенный вариант p.Arg269Cys в гетерозиготном состоянии. Анализ сегрегации показал

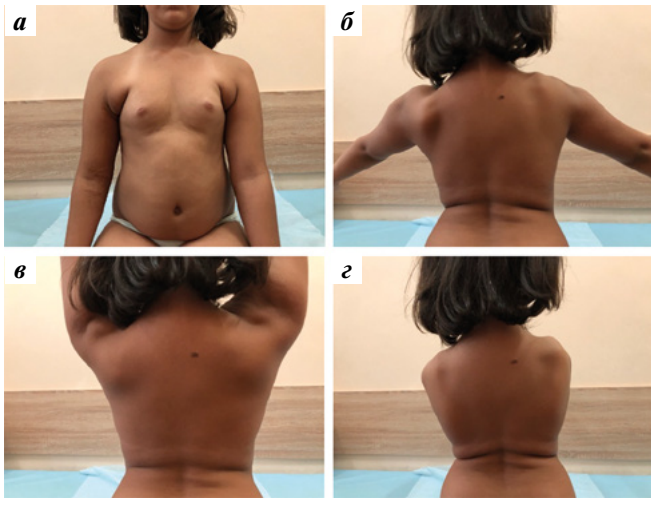


Рис. 4. *Фенотипические особенности пациентки 4.1: покатые плечи, подмышечные кожные складки (а), поясничный гиперлордоз (б–г); асимметричное приподнятое положение крыловидных лопаток при разведении рук в стороны (б), поднятии вверх (в) и вытягивании рук вперед (г)*

Fig. 4. *Clinical features of the patient 4.1. Sloping shoulders, axillary skin folds (а), lumbar hyperlordosis (б–г); asymmetric elevation of the winged scapulae when spreading the arms to the sides (б), raising them up (в) and stretching the arms forward (г)*

наличие этого же варианта у отца пробанда, который у врачей не наблюдается, жалоб не предъявляет. Кровь отца для анализа была прислана, отец для осмотра недоступен. Родственники при активном расспросе отметили наличие у него крыловидных лопаток.

Обсуждение

Нервно-мышечные болезни и скелетные дисплазии, обусловленные патогенными вариантами в гене *TRPV4*, характеризуются большим фенотипическим разнообразием [1, 17, 18, 28]. Недавно описана группа российских больных с наиболее распространенными формами скелетных дисплазий, ассоциированных с геном *TRPV4*: метатропной дисплазией и спондилоэпиметафизарной дисплазией типа Козловского [29]. В настоящей публикации мы приводим описание больных с разными формами *TRPV4*-ассоциированной нервно-мышечной патологии.

У всех больных в нашей выборке обнаружены миссенс-варианты, которые приводят к замене высококонсервативных аминокислотных остатков аргинина Arg232, Arg269 и Arg316, локализованных на выпуклых участках домена анкириновых повторов (ДАП) TRPV4 [30] (рис. 5). ДАП состоит из 6 анкириновых повторов, расположен в цитозольном N-конце белка и участвует в олигомеризации канала, встраивании его в цитоплазматическую мембрану, взаимодействии с регуляторными белками и цитоскелетом [30]. Показано, что поражение нервно-мышечного аппарата чаще связано с патогенными вариантами, затрагивающими высококонсервативные остатки аргинина, тогда как скелетные дисплазии развиваются при патогенных вариантах на вогнутых участках ДАП или в других белковых доменах [2]. Предполагается, что избирательное вовлечение костной или нервной ткани обусловлено дифференцированным нарушением межбелкового взаимодействия TRPV4, так как вогнутые и выпуклые участки ДАП связываются с разными белками и сигнальными молекулами [31].

Согласно данным литературы, ШМТ2С является самой распространенной формой *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных состояний. Впервые она была описана P.J. Dyck и соавт. в 1994 г. [32] как аутосомно-доминантная аксональная нейропатия, проявляющаяся атрофией и слабостью дистальных мышц конечностей, утратой чувствительности по типу перчаток и носков, нередко сопровождающаяся парезом голосовых связок и нейросенсорной тугоухостью [18]. В разных исследованиях по изучению структуры наследственных аксональных нейропатий показано, что варианты в гене *TRPV4* обусловливают от менее 1 % до 7 % случаев [24, 26, 27, 33]. Электрофизиологически ШМТ2С характеризуется снижением амплитуды как моторных, так и сенсорных ответов при нормальной

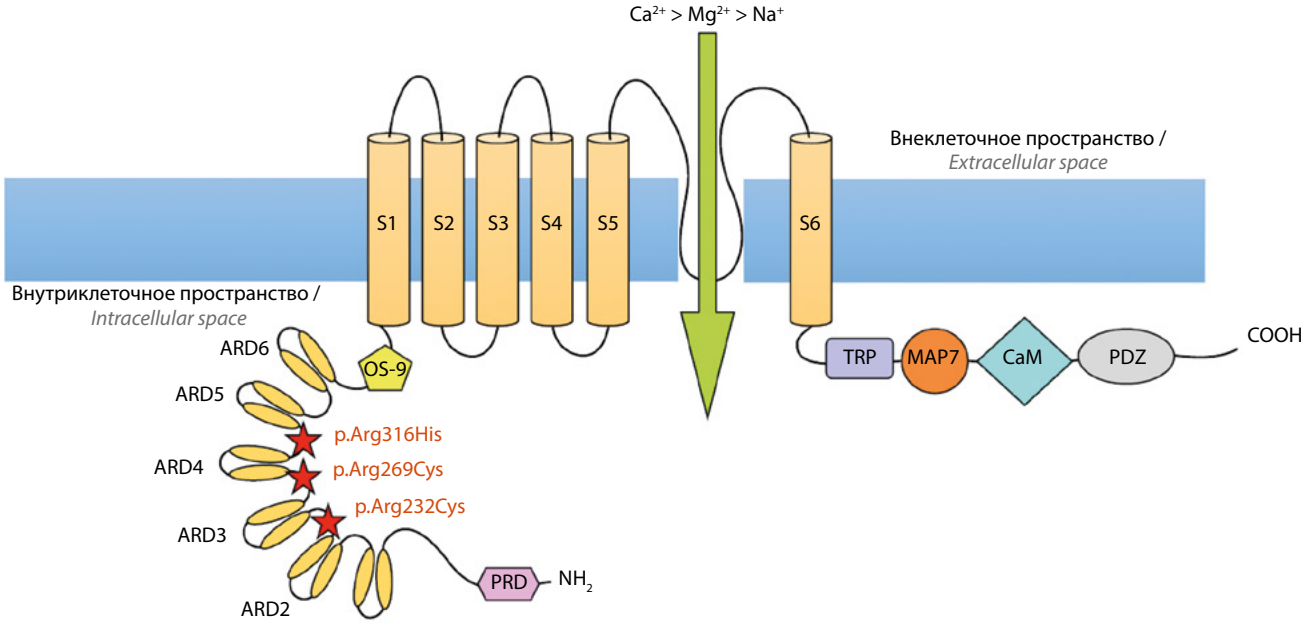


Рис. 5. *Схематическое изображение строения белка TRPV4 с указанием выявленных у больных мутаций. Зеленая стрелка указывает направление катионного тока через проницаемую пору. Красными звездочками обозначены локализации обнаруженных у больных патогенных вариантов в ДАП. PRD – пролин-богатый домен; ARD1-6 – домены анкириновых повторов 1–6; OS-9 – домен связывания лектина OS-9; S1-6 – трансмембранные сегменты 1–6; TRP – домен каналов семейства транзиторного рецепторного потенциала; MAP7 – домен связывания ассоциированного с микротрубочками белка 7; CaM – домен связывания кальмодулина; PDZ – домен PDZ*

Fig. 5. *Schematic representation of the structure of the TRPV4 protein, variants identified in patients are indicated. The green arrow shows the direction of the cation current through the permeable pore. Red asterisks indicate the locations of pathogenic variants in DAP found in patients. PRD – proline-rich domain; ARD1-6 – domains of ankyrin repeats 1–6; OS-9 – lectin binding domain OS-9; S1-6 – transmembrane segments 1–6; TRP – transient receptor potential family channels domain; MAP7 – microtubule-associated protein 7 binding domain; CaM – calmodulin binding domain; PDZ – PDZ domain*

или несколько сниженной СРВ по периферическим нервам [33].

Другая более редкая форма *TRPV4*-ассоциированной нейропатии – ДНМН8 – во многих публикациях носит название врожденной дистальной спинальной мышечной атрофии. Первые клинические описания этой формы действительно характеризовались врожденным проявлением симптомов [34, 35], но в настоящее время известны случаи дебюта ДНМН8 после периода нормального моторного развития [3, 6]. При антенатальной манифестации ДНМН8 приводит к акинезии плода и врожденному множественному артрогрипозу со слабостью мышц нижних конечностей, тазового пояса и туловища. В более легких случаях ДНМН8 проявляется слабостью и асимметричной атрофией исключительно дистальных мышц ног и рук. Как и при других *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных болезнях, у больных ДНМН8 описаны парезы голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и признаки скелетной дисплазии [36].

У осмотренных нами 3 пробандов установление формы заболевания вызвало затруднения в связи с сочетанием клинических признаков как моторной, так и моторно-сенсорной нейропатии. Так, у пациенток 1.2, 2.1 и 3.1 отмечались легкие чувствительные нарушения в стопах (снижение вибрационной чувствительности в пальцах стоп или гиперестезия стоп), но при этом ни в одном из этих случаев не выявлено признаков поражения сенсорных волокон нервов рук и ног при проведении стимуляционной ЭМГ. Также у этих больных наблюдались атрофия и фасцикуляции мышц языка, что в большей степени характерно для изолированной моторной патологии, а именно спинальной мышечной атрофии или дистальной моторной нейропатии. С учетом преобладающих признаков вовлечения моторной порции периферической нервной системы по клиническим и электрофизиологическим данным этим пациенткам установлен диагноз ДНМН8, а не ШМТ2С. Клинические признаки нарушения чувствительности расценены как не противоречащие диагнозу, так как, согласно данным литературы, легкие сенсорные нарушения могут отмечаться при разных формах дистальных моторных нейропатий [37].

Представленный семейный случай ДНМН8 (семья 1) служит ярким примером внутрисемейной вариабельности *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний [6, 9]. Наиболее легкое течение болезни отмечено у матери пробанда (1.1), у которой заболевание манифестировало в возрасте 10 лет и на момент осмотра в возрасте 35 лет проявлялось лишь легким поражением мышц стоп и кистей. Однако у ее дочерей, унаследовавших патогенный вариант, наблюдалась более тяжелая клиническая картина в виде дебюта в младенческом возрасте, а также рано развившегося сколиоза IV степени у старшей и задержки моторного развития с врожденной деформацией стоп у младшей дочери.

Третья форма *TRPV4*-ассоциированного нервно-мышечного фенотипа – СПСМА – впервые была описана еще в 1992 г. в большой семье из Канады как аутосомно-доминантная нейрогенная амиотрофия с преимущественным вовлечением мышц плечевого пояса и перонеальной группы [38]. Заболевание манифестирует с рождения или в раннем детском возрасте и характеризуется медленно прогрессирующим течением. Клинически СПСМА напоминает мышечную дистрофию Ландузи–Дежерина без вовлечения лицевой мускулатуры. Общими признаками этих 2 состояний являются асимметричные крыловидные лопатки, поясничный гиперлордоз, покатые плечи, атрофия грудных мышц с формирование кожных складок в области подмышечных впадин и степпаж, что наблюдалось у нашего пробанда 4.1. Одновременное вовлечение плечевой и перонеальной мускулатуры в сочетании с нейрогенными изменениями при проведении игольчатой ЭМГ могут навести на верный диагноз у этой группы больных. По данным литературы, у некоторых больных СПСМА также описаны врожденная аплазия большой грудной мышцы, асимметричное укорочение конечностей, парез голосовых связок, эвентрация диафрагмы, сколиоз и врожденный артрогрипоз [2, 38, 39].

У пациентки 4.1 с СПСМА и ее отца с минимальными клиническими проявлениями обнаружен патогенный вариант p.Arg269Cys, который ранее был описан в семьях с неполной пенетрантностью и разными фенотипическими признаками [6, 8]. Так, в одном из ранее опубликованных случаев пробанд 44 лет имела умеренную клинику СПСМА с парезом голосовых связок, ее старшая дочь страдала от врожденного артрогрипоза, ларингомаляции, недержания мочи и дыхательных нарушений, а 3 взрослых носителя данного варианта были асимптомны [6]. В другом семейном случае с данным патогенным вариантом болезнь протекала тяжелее у сына пробанда: у пробанда заболевание манифестировало в 12 лет со слабости мышц плечевого пояса, а у его сына – антенатально с врожденным артрогрипозом и нарушениями дыхания в неонатальном периоде [8].

Во всех наблюдавшихся нами семейных случаях (семьи 1, 2, 4) отмечено утяжеление симптоматики из поколения в поколение. Несмотря на то, что родителей 2 пробандов 2.1 и 4.1 не удалось осмотреть клинически, со слов родственников известно о минимальных проявлениях болезни в виде деформации стоп у матери больной 2.1 и крыловидных лопаток у отца пробанда 4.1. Ранее предполагалось, что особенностью *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний является антиципация клинических проявлений и более тяжелое течение заболевания у пациентов мужского пола [38, 40], однако недавние исследования опровергли это утверждение [4–6, 9, 41].

Как уже отмечено, сочетание конкретной формы скелетной дисплазии и нервно-мышечного поражения у одного и того же больного с патогенным вариантом в гене *TRPV4* встречается в единичных случаях [23, 42, 43]. Тем не менее довольно часто при *TRPV4*-ассоциированных нейро- или нейронопатиях отмечаются отдельные признаки поражения скелета. Иногда симптомы скелетного поражения в связи с их выраженностью выходят на первый план, что затрудняет дифференциальную диагностику. Так, пациентка 3.1 изначально наблюдалась у ортопедов, поскольку признаки скелетной патологии у нее были настолько же выражены, как и нервно-мышечные проявления, однако они не соответствовали ни одной из форм *TRPV4*-ассоциированной скелетной дисплазии. В результате исследования у пробанда была выявлена замена p.Arg232Cys, многократно описанная у больных нейро- или нейронопатиями [2, 7, 27, 36] и 1 раз – у больного с выраженной скелетной патологией [3]. У мальчика с врожденной косолапостью, переломами ключицы и бедра, кифозом, дисфонией и параличом ног при обследовании выявлены платиспондилия, брахидактилия, дисплазия головок бедренных костей – характерные признаки *TRPV4*-ассоциированных скелетных дисплазий. Примером сочетания нервно-мышечной и скелетной патологии в нашей выборке можно считать и пациентку 1.2, у которой рано развилась тяжелая форма кифосколиотической деформации позвоночника, потребовавшая хирургического вмешательства. Ранний сколиоз при болезни Шарко–Мари–Тута встречается редко и служит отличительным признаком также для ШМТ4С, обусловленной патогенными вариантами в гене *SH3TC2* [44].

В ряде работ показано, что при *TRPV4*-ассоциированных нейро- и нейронопатиях часто развиваются парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Учет в предварительной диагностике таких признаков, как парез голосовых связок, диафрагмы и/или признаков скелетной дисплазии, повышает долю подтвержденных *TRPV4*-ассоциированных форм у больных моторно-сенсорной нейропатией до 9–16 % [24, 36]. Эпизодический парез голосовых связок, проявлявшийся афонией при стрессе, был обнаружен только у 1 пациентки из нашей выборки. Остальных вышеперечисленных особенностей у наших пациенток не отмечалось, что затрудняло предположение *TRPV4*-ассоциированной нейро- или нейронопатии у пробандов на клиническом этапе.

Заключение

Таким образом, несмотря на выделение 3 разных клинических фенотипов *TRPV4*-ассоциированных нервно-мышечных заболеваний (ШМТ2С, ДНМН8 и СПСМА), многие больные имеют сочетание признаков разных форм. Выраженная внутри- и межсемейная вариабельность клинической картины затрудняет не только установление диагноза, но и определение уровня поражения нервно-мышечного аппарата на клиническом этапе обследования больного. Известно, что нередкими отличительными особенностями *TRPV4*-ассоциированных нейро- и нейронопатий служат парез голосовых связок, нейросенсорная тугоухость и дыхательная недостаточность. Однако, как показали наши наблюдения, эти нарушения не являются облигатными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Auer-Grumbach M., Olschewski A., Papic L. et al. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. Nat Genet 2010;42(2):160–4. DOI: 10.1038/ng.508
2. Zimon M., Baets J., Auer-Grumbach M. et al. Dominant mutations in the cation channel gene transient receptor potential vanilloid 4 cause an unusual spectrum of neuropathies. Brain 2010;133(Pt 6):1798–809. DOI: 10.1093/brain/awq109
3. Fiorillo C., Moro F., Brisca G. et al. TRPV4 mutations in children with congenital distal spinal muscular atrophy. Neurogenetics 2012;13(3):195–203. DOI: 10.1007/s10048-012-0328-7
4. Chen D.H., Sul Y., Weiss M. et al. CMT2C with vocal cord paresis associated with short stature and mutations in the *TRPV4* gene. Neurology 2010;75(22):1968–75. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4bb
5. Aharoni S., Harlalka G., Offiah A. et al. Striking phenotypic variability in familial TRPV4-axonal neuropathy spectrum disorder. Am J Med Genet A 2011;155A(12):3153–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.34327
6. Berciano J., Baets J., Gallardo E. et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. J Neurol 2011;258(8):1413–21. DOI: 10.1007/s00415-011-5947-7
7. Koutsis G., Lynch D., Manole A. et al. Charco–Marie–Tooth disease type 2C and scapuloperoneal muscular atrophy overlap syndrome in a patient with the R232C TRPV4 mutation. J Neurol 2015;262(8):1972–5. DOI: 10.1007/s00415-015-7800-x
8. Vill K., Kuhn M., Glaser D. et al. Long-term observations in an affected family with neurogenic scapuloperoneal syndrome caused by mutation R269C in the TRPV4 gene. Neuropediatrics 2015;46(4):282–6. DOI: 10.1055/s-0035-1554100
9. Jedrzejowska M., Debek E., Kowalczyk B. et al. The remarkable phenotypic variability of the p.Arg269HiS variant in the *TRPV4* gene. Muscle Nerve 2019;59(1):129–33. DOI: 10.1002/mus.26346
10. Garcia-Elias A., Lorenzo I.M., Vicente R. et al. IP3 receptor binds to and sensitizes TRPV4 channel to osmotic stimuli viaa calmodulin-binding site. J Biol Chem 2008;283(46):31284–8. DOI: 10.1074/jbc.C800184200
11. Kottgen M., Buchholz B., Garcia-Gonzalez M.A. et al. TRPP2 and TRPV4 form a polymodal sensory channel complex. J Cell Biol 2008;182(3):437–47. DOI: 10.1083/jcb.200805124
12. Donate-Macian P., Jungfleisch J., Perez-Vilaro G. et al. The TRPV4 channel links calcium influx to DDX3X activity and viral infectivity. Nat Commun 2018;9(1):2307. DOI: 10.1038/s41467-018-04776-7

13. Arniges M., Fernandez-Fernandez J.M., Albrecht N. et al. Human TRPV4 channel splice variants revealed a key role of ankyrin domains in multimerization and trafficking. J Biol Chem 2006;281(3):1580–6. DOI: 10.1074/jbc.M511456200
14. Takahashi N., Hamada-Nakahara S., Itoh Y. et al. TRPV4 channel activity is modulated by direct interaction of the ankyrin domain to PI(4,5)P(2). Nat Commun 2014;5:4994. DOI: 10.1038/ncomms5994
15. Strotmann R., Schultz G., Plant T.D. Ca2+-dependent potentiation of the nonselective cation channel TRPV4 is mediated by a C-terminal calmodulin binding site. J Biol Chem 2003;278(29):26541–9. DOI: 10.1074/jbc.M302590200
16. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M. et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. Hum Mutat 2003;21(6):577–81. DOI: 10.1002/humu.10212
17. Deng H.X., Klein C.J., Yan J. et al. Scapuloperoneal spinal muscular atrophy and CMT2C are allelic disorders caused by alterations in TRPV4. Nat Genet 2010;42(2):165–9. DOI: 10.1038/ng.509
18. Landoure G., Zdebik A.A., Martinez T.L. et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot–Marie–Tooth disease type 2C. Nat Genet 2010;42(2):170–4. DOI: 10.1038/ng.512
19. Fecto F., Shi Y., Huda R. et al. Mutant TRPV4-mediated toxicity is linked to increased constitutive function in axonal neuropathies. J Biol Chem 2011;286(19):17281–91. DOI: 10.1074/jbc.M111.237685
20. Klein C.J., Shi Y., Fecto F. et al. TRPV4 mutations and cytotoxic hypercalcemia in axonal Charcot–Marie–Tooth neuropathies. Neurology 2011;76(10):887–94. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2de3
21. Sullivan J.M., Zimanyi C.M., Aisenberg W. et al. Novel mutations highlight the key role of the ankyrin repeat domain in TRPV4-mediated neuropathy. Neurol Genet 2015;1(4):e29. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000029
22. Taga A., Peyton M.A., Goretzki B. et al. TRPV4 mutations causing mixed neuropathy and skeletal phenotypes result in severe gain of function. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(3):375–91. DOI: 10.1002/acn3.51523
23. Cho T.J., Matsumoto K., Fano V. et al. TRPV4-pathy manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three patients. Am J Med Genet A 2012;158A(4):795–802. DOI: 10.1002/ajmg.a.35268
24. Fawcett K.A., Murphy S.M., Polke J.M. et al. Comprehensive analysis of the TRPV4 gene in a large series of inherited neuropathies and controls. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(12):1204–9. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303055
25. Drew A.P., Zhu D., Kidambi A. et al. Improved inherited peripheral neuropathy genetic diagnosis by whole-exome sequencing. Mol Genet Genomic Med 2015;3(2):143–54. DOI: 10.1002/mgg3.126
26. Uchoa Cavalcanti E.B., Santos S.C.L., Martins C.E.S. et al. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic profile of patients from a large Brazilian neuromuscular reference center. J Peripher Nerv Syst 2021;26(3):290–7. DOI: 10.1111/jns.12458
27. Volodarsky M., Kerkhof J., Stuart A. et al. Comprehensive genetic sequence and copy number analysis for Charcot–Marie–Tooth disease in a Canadian cohort of 2517 patients. J Med Genet 2021;58(4):284–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106641
28. Dai J., Kim O.H., Cho T.J. et al. Novel and recurrent TRPV4 mutations and their association with distinct phenotypes within the TRPV4 dysplasia family. J Med Genet 2010;47(10):704–9. DOI: 10.1136/jmg.2009.075358
29. Маркова Т.В., Кенис В.М., Мельченко Е.В. и др. Клинико-генетические характеристики TRPV4-ассоциированных скелетных дисплазий у российских пациентов. Медицинская генетика 2022;21(4):25–37. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.04.25-37
Markova T.V., Kenis V.M., Melchenko E.V. et al. Clinical and genetic characteristics of TRPV4-associated skeletal dysplasias in Russian patients. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2022;21(4):25–37. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2022.04.25-37
30. Inada H., Procko E., Sotomayor M. et al. Structural and biochemical consequences of disease-causing mutations in the ankyrin repeat domain of the human TRPV4 channel. Biochemistry 2012;51(31):6195–206. DOI: 10.1021/bi300279b
31. McCray B.A., Diehl E., Sullivan J.M. et al. Neuropathy-causing TRPV4 mutations disrupt TRPV4-RhoA interactions and impair neurite extension. Nat Commun 2021;12(1):1444. DOI: 10.1038/s41467-021-21699-y
32. Dyck P.J., Litchy W.J., Minnerath S. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. Ann Neurol 1994;35(5):608–15. DOI: 10.1002/ana.410350515
33. Deng S., Feely S.M.E., Shi Y. et al. Incidence and clinical features of TRPV4-linked axonal neuropathies in a USA cohort of Charcot–Marie–Tooth disease type 2. Neuromolecular Med 2020;22(1):68–72. DOI: 10.1007/s12017-019-08564-4
34. Fleury P., Hageman G. A dominantly inherited lower motor neuron disorder presenting at birth with associated arthrogryposis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48(10):1037–48. DOI: 10.1136/jnnp.48.10.1037
35. Van der Vleuten A.J., van Ravenswaaij-Arts C.M., Frijns C.J. et al. Localisation of the gene for a dominant congenital spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs to chromosome 12q23–q24. Eur J Hum Genet 1998;6(4):376–82. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200229
36. Echaniz-Laguna A., Dubourg O., Carlier P. et al. Phenotypic spectrum and incidence of TRPV4 mutations in patients with inherited axonal neuropathy. Neurology 2014;82(21):1919–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000450
37. Rossor A.M., Kalmar B., Greensmith L. et al. The distal hereditary motor neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83(1):6–14. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300952
38. DeLong R., Siddique T. A large New England kindred with autosomal dominant neurogenic scapuloperoneal amyotrophy with unique features. Arch Neurol 1992;49(9):905–8. DOI: 10.1001/archneur.1992.00530330027010
39. McEntagart M. TRPV4 axonal neuropathy spectrum disorder. J Clin Neurosci 2012;19(7):927–33. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.12.003
40. Biasini F., Portaro S., Mazzeo A. et al. TRPV4 related scapuloperoneal spinal muscular atrophy: Report of an Italian family and review of the literature. Neuromuscul Disord 2016;26(4–5):312–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.02.010
41. Landoure G., Sullivan J.M., Johnson J.O. et al. Exome sequencing identifies a novel TRPV4 mutation in a CMT2C family. Neurology 2012;79(2):192–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825f04b2
42. Unger S., Lausch E., Stanzial F. et al. Fetal akinesia in metatropic dysplasia: The combined phenotype of chondrodysplasia and neuropathy? Am J Med Genet A 2011;155A(11):2860–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.34268
43. Faye E., Modaff P., Pauli R. et al. Combined phenotypes of spondylometaphyseal dysplasia–Kozlowski type and Charcot–Marie–Tooth disease type 2C secondary to a TRPV4 pathogenic variant. Mol Syndromol 2019;10(3):154–60. DOI: 10.1159/000495778
44. Муртазина А.Ф., Щагина О.А., Никитин С.С. и др. Современные клинико-генетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2019;13(1):55–69. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7
Murtazina A.F., Shchagina O.A., Nikitin S.S. et al. Current view on phenotypic and genetic features of autosomal recessive inherited peripheral neuropathies. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2019;13(1):55–69. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.7

Вклад авторов
А.Ф. Муртазина: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
П.Н. Цабай: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Е.Л. Дадали, Г.Е. Руденская: получение и анализ данных, написание статьи;
Л.А. Бессонова, Ф.М. Бостанова, Д.М. Гусева, И.В. Шаркова, О.А. Щагина, А.А. Орлова, О.П. Рыжкова, Т.В. Маркова, А.С. Кучина, С.С. Никитин: получение и анализ данных.
Authors' contributions
A.F. Murtazina: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
P.N. Tsabay: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
E.L. Dadali, G.E. Rudenskaya: obtaining and analyzing data, writing the article;
L.A. Bessonova, F.M. Bostanov, D.M. Guseva, I.V. Sharkova, O.A. Shchagina, A.A. Orlova, O.P. Ryzhkova, T.V. Markova, A.S. Kuchina, S.S. Nikitin: obtaining and analyzing data.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: https://orcid.org/0000-0001-7023-7378
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: https://orcid.org/0000-0003-3292-2758
П.Н. Цабай / P.N. Tsabay: https://orcid.org/0000-0001-5110-0827
Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: https://orcid.org/0000-0002-8244-9367
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: https://orcid.org/0000-0002-5946-4577
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: https://orcid.org/0000-0002-5337-1775
Д.М. Гусева / D.M. Guseva: https://orcid.org/0000-0003-3761-8595
И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: https://orcid.org/0000-0002-5819-4835
О.А. Щагина / OA. Shchagina: https://orcid.org/0000-0003-4905-1303
А.А. Орлова / A.A. Orlova: https://orcid.org/0000-0002-8831-1844
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: https://orcid.org/ 0000-0003-1285-9093
Т.В. Маркова / T.V. Markova: https://orcid.org/0000-0002-2672-6294
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: https://orcid.org/0000-0002-3153-7041
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: https://orcid.org/0000-0001-5602-2805

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты и родители пациентов младше 18 лет подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients and parents of patients under 18 years of age signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 17.04.2023. **Принята к публикации:** 16.05.2023.
Article submitted: 17.04.2023. **Accepted for publication:** 16.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63

CC BY 4.0

Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, В.М. Кенис, Т.С. Нагорнова, С.С. Никитин

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

Контакты: Елена Леонидовна Дадали *genclinic@yandex.ru*

Введение. Первичная гипертрофическая остеоартропатия – редкое генетически гетерогенное заболевание с 3 клиническими вариантами. Классический – сочетание гиперостоза, артропатии и пахидермии – и 2 варианта с поражением только костных структур или пахидермией. Идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение первичной гипертрофической остеоартропатии: *HPGD* (возраст дебюта до года) и *SLCO2A1* (дебют в пубертатном и юношеском возрасте), продукты которых участвуют в метаболизме простагландина Е2. Выявлены 2 рекуррентных варианта в гене *HPGD*: c.175_176delCT(p.Leu59fs) у пациентов из Европы и c.310_311delCT у пациентов из Китая. Клинико-генетических корреляций у пациентов с разными вариантами в идентифицированных генах не выявлено, что может быть обусловлено малым числом наблюдений. Анализ клинических проявлений у пациентов с вновь выявленными вариантами или ранее не идентифицированными сочетаниями вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии помогает пониманию патогенеза и прогноза течения болезни.
Цель работы – представить клинико-генетические характеристики 2 российских пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной вновь выявленным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*.
Материалы и методы. Клинический осмотр, рентгенография скелета и грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография. Подтверждение патогенности выявленных вариантов и уточнение типа болезни проводились с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру.
Результаты. Клинико-генетический анализ 2 неродственных пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной не описанным ранее сочетанием вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*, показал, что при вариантах изменений в гене *SLCO2A1* болезнь дебютирует в возрасте 14 лет с деформации пальцев, ногтей на кистях и стопах, с последующим присоединением жгучей боли в дистальных отделах рук и ног. В 33 года выявлены деформация пальцев кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол, увеличение коленных суставов, выраженная артралгия. Признаков пахидермии нет. Секвенирование нового поколения обнаружило 2 варианта в гене *SLCO2A1*: c.764G>A(p.Gly255Glu) в экзоне 6 и c.1333C>T(p.Arg445Cys) в экзоне 10. Эти варианты выявлены ранее в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами у пациентов с классическим фенотипом болезни, которых не было у наблюдаемого нами пациента. Особенностями случая были выраженный гипергидроз и жгучая боль в конечностях, расцененная как ноцицептивный болевой синдром в ответ на стимуляцию ноцицепторов скелетно-мышечных структур.
Деформация пальцев, ногтей кистей и стоп возникла у пациента с вариантами в гене *HPGD* в 6 мес. В 9 лет выявлены изменение формы, тугоподвижность и артралгия коленных и локтевых суставов без пахидермии. Выявленный вариант c.175_176delCT(p.Leu59fs) в этом гене часто обнаруживается у пациентов из стран Европы, а другой – c.1A>G(p.Met1?) – обнаружен впервые.
Выводы. Результаты позволяют считать, что при обнаруженных сочетаниях 2 вариантов в генах *HPGD* и *SLCO2A1* в спектре проявлений первичной гипертрофической остеоартропатии не будет наблюдаться пахидермии. Секвенирование экзома нового поколения является оптимальным методом диагностики.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия, гены *HPGD* и *SLCO2A1*, секвенирование экзома нового поколения

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Кенис В.М. и др. Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):56–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63

Clinical and genetic characteristics of primary hypertrophic osteoarthropathy

E.L. Dadali, T.V. Markova, V.M. Kenis, T.S. Nagornova, S.S. Nikitin

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

Contacts: Elena Leonidovna Dadali *genclinic@yandex.ru*

Background. Primary hypertrophic osteoarthropathy is a rare genetically heterogeneous disease with three clinical variants. The classic one is a combination of hyperostosis, arthropathy and pachyderma and two variants with damage

to only bone structures or pachyderma. Two genes responsible for the occurrence of primary hypertrophic osteoarthropathy have been identified: *HPGD* (debut age up to one year) and *SLCO2A1* (debut in puberty and adolescence), whose products are involved in prostaglandin E2 metabolism. Two recurrent variants were identified in the *HPGD* gene: c.175_176delCT(p.Leu59fs) in patients from Europe and c.310_311delCT in patients from China. There were no clinical and genetic correlations in patients with different variants in the identified genes, which may be due to a small number of observations. The analysis of clinical manifestations in patients with newly identified variants or previously unidentified combinations of variants in a compound-heterozygous state helps to understand the pathogenesis and prognosis of the course of the disease.

Aim. To present the clinical and genetic characteristics of two Russian patients with primary hypertrophic osteoarthropathy caused by a newly identified combination of nucleotide variants in a compound-heterozygous state in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes.

Materials and methods. Clinical examination, radiography of the skeleton and chest, electrocardiography, echocardiography. Confirmation of the pathogenicity of the identified variants and clarification of the type of disease was carried out using automatic Sanger sequencing.

Results. The clinical and genetic characteristics of two unrelated patients with primary hypertrophic osteoarthropathy caused by an undescribed combination of variants in the compound heterozygous state in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes were analyzed. In a patient with variants in the *SLCO2A1* gene, the disease debuts at the age of 14 with deformities of the fingers, nails on the hands and feet, followed by the addition of burning pain in the distal parts of the arms and legs. At the age of 33, the examination revealed deformity of the fingers of the hands and feet by the type of drumsticks and nails by the type of watch glasses, enlargement of the knee joints, pronounced arthralgia. There were no signs of pachyderma. The new generation sequencing revealed two variants in the *SLCO2A1* gene c.764G>A(p.Gly255Glu) in exon 6 and c.1333C>T(p.Arg445Cys) in exon 10. These variants were identified earlier in a compound-heterozygous combination with other variants in patients with the classical phenotype of the disease, which were not present in the patient we observed. A feature of the case was pronounced hyperhidrosis and burning pain in the extremities, which may be due to stimulation of nociceptors in the musculoskeletal structures.

Deformities of the fingers, nails of the hands and feet occurred in a patient with variants in the *HPGD* gene at 6 months. At the age of 9 years, a change in shape, stiffness and arthralgia of the knee and elbow joints without pachyderma were revealed. The identified variant with c.175_176delCT(p.Leu59fs) in this gene is often found in patients from European countries, and the other is c.1A>G(p.Met1?) discovered for the first time.

Conclusion. The results allow us to conclude that when we found combinations of two variants in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes, there will be no pachyderma in the spectrum of clinical manifestations of primary hypertrophic osteoarthropathy. Sequencing of the new generation exome is the optimal diagnostic method.

Keywords: hypertrophic osteoarthropathy, *HPGD* and *SLCO2A1* genes, new generation exome sequencing

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Kenis V.M. et al. Clinical and genetic characteristics of primary hypertrophic osteoarthropathy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63

Введение

Первичная гипертрофическая остеоартропатия (ПГО) – редкое, генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся значимым полиморфизмом клинических проявлений. Первое описание 2 братьев с генерализованным гиперостозом представил Фридрейх в 1868 г. [1]. В 1935 г. A. Touraine и соавт., анализируя семейные случаи, предположили существование наследственных вариантов болезни и выделили 3 ее формы: классическую, характеризующуюся периостозом, деформацией пальцев по типу барабанных палочек и пахидермией, и 2 неполные формы с изолированным периостозом или пахидермией [2]. Авторами предложено также обозначать семейные случаи как ПГО, в отличие от вторичной формы гипертрофической артропатии, возникающей в результате поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Помимо основных симптомов у ряда пациентов отмечались артралгия, акроостеолиз, гипергидроз и себорея [3]. В настоящее время идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение ПГО. Ген *HPGD*, локализованный на хромосоме 4q34.1, ответственен за возникновение только аутосомно-рецессивной формы болезни (OMIM: 259100) [4], в то время как варианты в гене *SLCO2A1*, картированном на хромосоме 3q22.1–q22.2, могут приводить к возникновению случаев с аутосомно-рецессивным (OMIM: 614441) и аутосомно-доминантным (OMIM: 167100) типами наследования [5, 6]. Продукты этих генов участвуют в процессах метаболизма простагландинов, оказывая основное влияние на простагландин Е2. Белковый продукт гена *SLCO2A1* транспортирует вновь синтезированный простагландин Е2 через клеточную мембрану, а продукт гена *HPGD* – фермент 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназа – осуществляет первый шаг его катаболизма в результате цитоплазматического окисления [3]. Нарушение функции этих белков приводит к увеличению концентрации простагландина Е2 в организме, что обусловливает возникновение каскада патологических реакций. Простагландин Е2 участвует в иммунной регуляции и ангиогенезе посредством влияния на функцию фактора роста эндотелия сосудов, обеспечивает воспалительный ответ на повреждение ткани, увеличивает экспрессию коллагена II типа и SOX9 и осуществляет увеличение костной массы за счет стимуляции дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в линию остеобластов [7]. С другой стороны, простагландин Е может участвовать в процессах резорбции кости, стимулируя активность остеокластов, что приводит к возникновению акроостеолиза у ряда пациентов с ПГО [8].

В последние годы предпринимаются попытки обнаружения клинико-генетических корреляций у пациентов

с разными вариантами в 2 генах. Так, W. Seifert и соавт. [9] наблюдали позднее появление симптомов ПГО у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *SLCO2A1*. Вместе с тем авторы отметили, что поражение суставов и пахидермия у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *SLCO2A1* были больше выражены по сравнению с гомозиготными или сложными гетерозиготными вариантами в гене *HPDG*. По мнению C.P. Diggle и соавт., акроостеолиз был выражен больше при вариантах в гене *HPGD* [10]. Исследование в выборке китайских пациентов позволило выявить рекуррентный вариант в гене *HPGD* – c.310_311delCT [3], а у пациентов из Европы – рекуррентный вариант c.175_176delCT [11]. Клинико-генетические особенности ПГО у российских пациентов до настоящего времени не изучены. В литературе имеется описание особенностей клинических проявлений только у 1 пациента с вариантом в гене *SLCO2A1* [12].

Цель работы – описание клинико-генетических характеристик 2 российских пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной вновь выявленным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*.

Материалы и методы

Осмотр пациентов и генеалогический анализ проводились по стандартной методике. Для уточнения диагноза запрашивались рентгенограммы разных отделов скелета. Молекулярно-генетическое подтверждение основывалось на результатах массового параллельного секвенирования таргетной панели 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Анализ проводился на секвенаторе Ion Torrent S5 со средним покрытием не менее 80x, таргетных областей с покрытием не менее 20x ≥90–94 %. Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора DNAEasy (QiaGen, Германия) согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit2.0 с использованием реактивов (Qubit BR, Qubit HS) по стандартному протоколу производителя. Для пробоподготовки использована методика, основанная на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК.

Валидация выявленных вариантов методами массового параллельного секвенирования у пробанда, генотипирование родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3500xl (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков соответствующих генов.

Клинико-генетические характеристики пациентов. Пациент 1 – мужчина 33 лет, обратился в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с жалобами на жгучие боли в кистях и стопах, повышенную потливость, деформацию пальцев кистей и стоп, опухание и болезненность коленных суставов. В возрасте 14 лет появились первые признаки болезни в виде деформации пальцев кистей по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол и сильной боли в дистальных отделах рук и ног и в коленных суставах. Предположен диагноз ревматоидного артрита, который в последующем не подтвердился.

При осмотре выявлены деформация пальцев кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол (рис. 1), увеличение в объеме коленных суставов, гипестезия в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, гипергидроз кистей и стоп. Боль усиливалась при давлении на кости конечностей, но не менялась при пассивных и активных движениях. Пахидермии не отмечено.

Рис. 1. *Деформация пальцев и ногтей кистей (а) и стоп (б) у пациента 1*

Fig. 1. *Deformity of the fingers and nails of the hands (a) and feet (б) in patient 1*

На рентгенограммах кистей и стоп выявлены признаки нарушения тубуляции (расширение метафизов) основных фаланг II–V пальцев кисти и первой пястной кости, I–V плюсневых костей (рис. 2, 3). На рентгенограммах кисти также отмечено расширение контуров мягких тканей дистальных фаланг пальцев. Увеличение объема дистальных фаланг было расценено как следствие хронического воспаления. Также выявлены многочисленные кортикальные гиперостозы коротких трубчатых костей. На рентгенограммах стоп определялось уменьшение размеров дистальных фаланг пальцев вследствие остеолиза. На рентгенограммах голеностопного сустава также определялись нарушения тубуляции (расширение метафиза и диафиза) большеберцовой кости и гиперостозы большеберцовой и малоберцовой костей, сопровождающиеся сужением щели и остеоартрозом голеностопного и таранно-ладьевидного суставов с рентгенологическими признаками их импинджмента (рис. 4). Со стороны коленного сустава отмечены нарушения тубуляции (расширение метафизов) бедренной и большеберцовой костей, гиперостозы трубчатых костей, сужение суставной щели в коленного сустава (рис. 5). Также выявлены гиперостоз и утолщение основной кости и пирамид височных костей на рентгенограмме черепа (рис. 6).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки не выявлено очаговых и инфильтративных изменений в легких, а также изменений размеров сердца. При электрокардиографии зарегистрированы синусовый ритм и неполная блокада правой ветви пучка Гисса. При эхокардиографии обнаружен пролапс митрального клапана без регургитации. Таким образом, на основании проведенных исследований не получено данных, указывающих

Рис. 2. *Рентгенограмма кисти в прямой проекции пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафизов) основных фаланг II–V пальцев и I пястной кости (белые стрелки); гиперостозы коротких трубчатых костей (красные стрелки); расширение контуров мягких тканей дистальных фаланг пальцев, не сопровождающееся костными разрастаниями (белые прерывистые линии)*

Fig. 2. *X-ray of the hand in the direct projection of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphyses) of the main phalanges of the II–V fingers and the I metacarpal bone (white arrows); hyperostosis of short tubular bones (red arrows); expansion of the contours of the soft tissues of the distal phalanges of the fingers, not accompanied by bone growths (white dashed lines)*

Рис. 3. *Рентгенограмма стопы в прямой проекции пациента 1. Нарушение тубуляции I–V плюсневых костей (белые стрелки); гиперостозы коротких трубчатых костей (красные стрелки); уменьшение размеров вследствие остеолиза дистальных фаланг пальцев (белые прерывистые линии)*

Fig. 3. *X-ray of the foot in the direct projection of patient 1. Violation of tubulation of I–V metatarsal bones (white arrows); hyperostosis of short tubular bones (red arrows); size reduction due to osteolysis of the distal phalanges of the fingers (white dashed lines)*

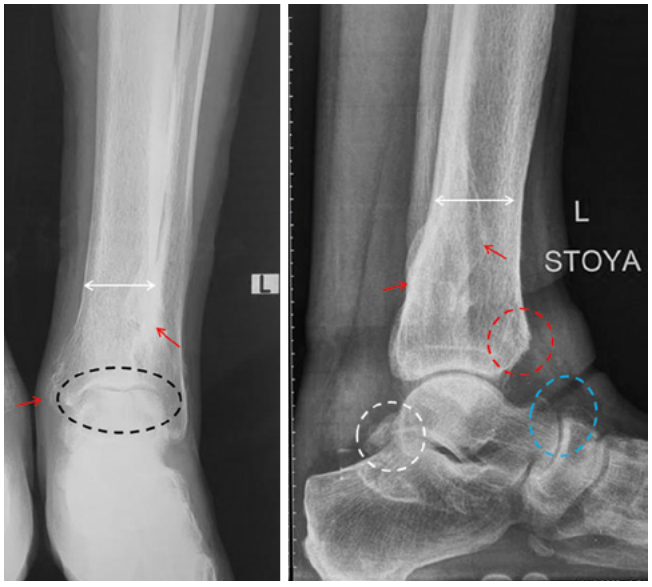


Рис. 4. *Рентгенограммы голеностопного сустава в прямой и боковой проекциях пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафиза и диафиза) большеберцовой кости (белые стрелки); гиперостозы трубчатых костей (красные стрелки); сужение щели и остеоартроз голеностопного сустава (черная прерывистая линия), передний импинджмент голеностопного сустава (красная прерывистая линия), задний импинджмент голеностопного сустава – os trigonum (белая прерывистая линия), остеофиты и сужение рентгеновской суставной щели таранно-ладьевидного сустава (синяя прерывистая линия)*

Fig. 4. *Ankle joint X-rays in frontal and lateral projections of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphysis and diaphysis) of the tibia (white arrows); hyperostosis of tubular bones (red arrows); narrowing of the gap and osteoarthritis of the ankle joint (black dashed line), anterior impingement of the ankle joint (red dashed line), posterior impingement of the ankle joint – os trigonum (white dashed line), osteophytes and narrowing of the x-ray joint space of the talonavicular joint (blue dashed line)*

на поражение бронхолегочной системы и сердца, при которых гипертрофическая артропатия является частым осложнением болезни. Предположено наличие у пациента ПГО моногенной этиологии.

При проведении массового параллельного секвенирования таргетной панели генов, ответственных за возникновение наследственных заболеваний скелета, выявлено 2 варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SLCO2A1*: c.764G>A(p.Gly255Glu) в экзоне 6 и c.1333C>T(p.Arg445Cys) в экзоне 10. При проведении валидации методом секвенирования по Сэнгеру у родителей пациента подтверждено наличие этих вариантов в гетерозиготном состоянии. Полученные результаты позволили установить диагноз ПГО 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Пациент 2 – мальчик 9 лет, единственный ребенок в семье. Родился от 2-й беременности, протекавшей на фоне многоводия, фетоплацентарной недостаточности, нефропатии, на сроке 35 нед, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 2360 г, длина тела – 48 см, оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. В родовом зале использовалась искусственная вентиляция легких мешком Амбу в течение 10 с. Переведен в отделение патологии новорожденных, где у него

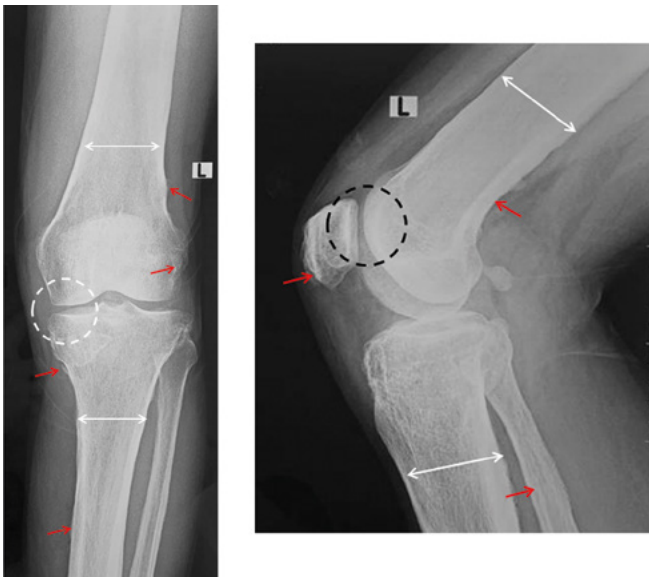


Рис. 5. *Рентгенограммы коленного сустава в прямой и боковой проекциях пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафизов) бедренной и большеберцовой костей (белые стрелки); гиперостозы трубчатых костей (красные стрелки); сужение суставной щели в медиальном отделе коленного сустава (белая прерывистая линия), остеофиты и сужение рентгеновской суставной щели феморопателлярного сустава (черная прерывистая линия)*

Fig. 5. *X-rays of the knee joint in frontal and lateral projections of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphyses) of the femur and tibia (white arrows); hyperostosis of tubular bones (red arrows); narrowing of the joint space in the medial part of the knee joint (white dashed line), osteophytes and narrowing of the x-ray joint space of the femoro-patellar joint (black dashed line)*

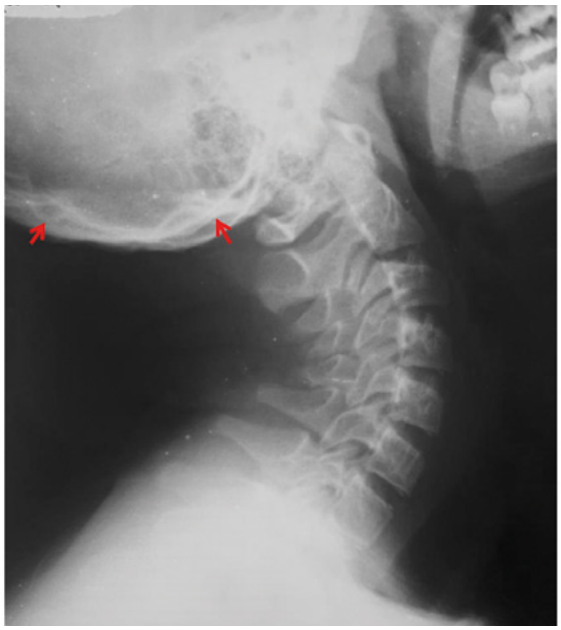


Рис. 6. *Рентгенограмма шейного отдела позвоночника и основания черепа в боковой проекции пациента 1. Гиперостоз и утолщение основной кости и пирамид височных костей (стрелки)*

Fig. 6. *X-ray of the cervical spine and base of the skull in the lateral projection of patient 1. Hyperostosis and thickening of the basilar bone and pyramids of the temporal bones (arrows)*

диагностированы двусторонняя пневмония, открытый артериальный проток. Ранее психомоторное развитие протекало по возрасту: голову держал с 3 мес, переворачивался с 5 мес, говорил отдельные слова с 1 года. В возрасте 6 мес у ребенка обнаружили деформацию ногтей по типу часовых стекол, тугоподвижность и увеличение размеров коленных и локтевых суставов. Отмечалось также позднее закрытие родничков, края которых имели звездчатую форму.

При осмотре ребенка в возрасте 9 лет: рост 132 см, масса тела 22,9 кг (2-й перцентиль), окружность головы 52 см. Сколиотическая осанка. Деформация кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол (рис. 7). Стопы и кисти увеличены в размерах, верхние конечности удлинены (рис. 8). Тугоподвижность в локтевых и коленных суставах, увеличение их объема и болезненность при пальпации.

При проведении эхокардиографии не выявлено изменений камер сердца, миокарда желудочков и клапанного аппарата; обнаружены дисплазия межпредсердной перегородки

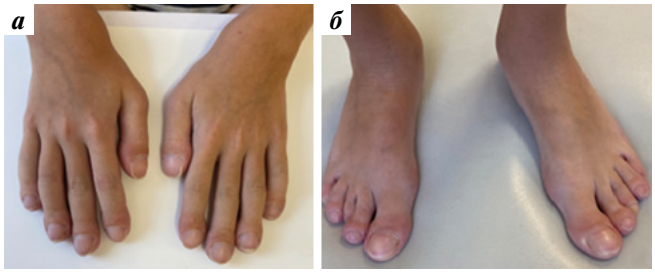


Рис. 7. *Деформация пальцев и ногтей кистей (а) и стоп (б) у пациента 2*

Fig. 7. *Deformity of the fingers and nails of the hands (a) and feet (б) in patient 2*

Рис. 8. *Внешний вид пациента 2 спереди (а) и в профиль (б)*

Fig. 8. *Appearance of patient 2 in front (a) and in profile (б)*

без признаков сброса, легочная регургитация I степени. Электрокардиография: синусовый ритм, нормальная электрическая ось сердца. При компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены множественные мелкие центролобулярные очаги неясного генеза в обоих легких. Рентгенограммы коленных суставов: нет изменений формы суставов, суставные поверхности конгруэнтны, суставные щели асимметричны, зоны роста без особенностей. Визуализировались поперечные полосы в метафизах, которые были расценены как следствие метаболических нарушений. При ультразвуковом исследовании локтевых суставов структурной патологии не выявлено. На рентгенограммах кистей выявлены признаки гипертрофической остеопатии фаланг и пястных костей. Не обнаружено пахидермии и патологии внутренних органов.

При проведении массового параллельного секвенирования таргетной панели генов, ответственных за скелетные дисплазии, зарегистрированы 2 варианта в гене *HPDG*: ранее описанный (NM_000860.6) c.175_176delCT(p.Leu59fs) и вновь выявленный вариант – мутация c.1A>G(p.Met1?), затрагивающая инициирующий кодон "start-loss" (NM_000860.6), в компаунд-гетерозиготном состоянии. В результате секвенирования по Сэнгеру у матери пациента обнаружена замена c.175_176delCT(p.Leu59fs) в гетерозиготном состоянии. Кровь отца ребенка была недоступна для исследования. Полученные результаты позволили установить диагноз ПГО 1-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Обсуждение

Первичная гипертрофическая остеоартропатия – редкое, генетически гетерогенное и клинически полиморфное заболевание, на долю которого приходится не более 5 % всех случаев гипертрофических остеоартропатий, которые чаще всего обнаруживаются в качестве осложнения бронхолегочных и кардиологических заболеваний, а также опухолевых процессов. В настоящее время идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение ПГО: *HPDG* и *SLCO2A*, продукты которых участвуют в метаболизме простагландина E2 и увеличивают его концентрацию в организме. Предполагается, что избыточная концентрация простагландина E2 стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в линию остеобластов, тем самым увеличивая клеточную массу. Известно, что простагландины являются основными медиаторами воспалительных реакций, вызывают локальное расширение сосудов и повышение их проницаемости. Клинические проявления болезни отличаются полиморфизмом. Показано существование различий в возрасте манифестации и тяжести течения ПГО, обусловленной вариантами в 2 известных генах, ответственных за возникновение болезни. У пациентов с вариантами в гене *HPDG* первые симптомы отмечаются в возрасте до 1 года, в то время как у пациентов с вариантами в гене *SLCO2A1* они возникают в пубертатном или юношеском возрасте [4, 9, 10]. Также описаны полная форма болезни, характеризующаяся сочетанием поражения костей и кожи, и неполная, при которой отмечается изолированный гиперостоз или пахидермия. Значимых клинико-генетических корреляций, позволяющих прогнозировать тяжесть течения и спектр клинических проявлений болезни, не обнаружено, что может быть связано с относительно малым числом наблюдений и значительным спектром сочетания вариантов в генах в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Под нашим наблюдением находились 2 российских пациента с ПГО, обусловленной ранее не описанным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *SLCO2A1* и *HPDG*, однако 3 из 4 выявленных вариантов в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами были описаны ранее. Так, обнаруженный нами у пациента 1 вариант c.764G>A(p.Gly255Glu) в гене *SLCO2A1* был выявлен ранее в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом со сдвигом рамки считывания c.1634delA у пациента из Китая с классической формой пахидермопериостоза [5]. Однако у наблюдаемого нами пациента этот вариант был выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом c.1333C>T(p.Arg445Cys), который расценивается как доброкачественный, так как с высокой частотой зарегистрирован в гетерозиготном состоянии, в том числе 6 раз в гомозиготном состоянии, по данным базы gnomAD (The Genome Aggregation Database, v.2.1.1). Учитывая, что варианты в гене *SLCO2A1* могут приводить к возникновению ПГО как с аутосомно-рецессивным, так и с аутосомно-доминантным типом наследования, в данном случае можно было бы предполагать наличие у наблюдаемого нами пациента аутосомно-доминантного типа наследования и в качестве патогенного рассматривать только вариант c.764G>A(p.Gly255Glu), однако отсутствие клинических проявлений у одного из родителей нашего пациента 1 и пациента, представленного в литературе [5], – носителей этого варианта в гетерозиготном состоянии – позволяет высказать предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования, при котором доброкачественный вариант обладает протективным действием и приводит к появлению заболевания с более легким течением, характеризующимся изолированным гиперостозом без пахидермии.

Особенностью клинических проявлений у пациента 1 было наличие жалоб на боль, которая была расценена как ноцицептивный болевой синдром вследствие стимуляции болевых рецепторов в скелетно-мышечных структурах факторами воспаления, участвующими в патогенезе болезни [13].

У пациента 2 с ПГО, обусловленной вариантами в гене *HPGD*, при осмотре в возрасте 9 лет также не было выявлено признаков пахидермии и клинические проявления ограничивались патологией костной системы. Как и в большинстве описанных случаев, первые клинические проявления этого генетического варианта ПГО отмечались в возрасте до 1 года и были более выражены, чем у пациента 1 с поздним возрастом манифестации и вариантами в гене *SLCO2A1*. Клинические проявления характеризовались артралгией и тугоподвижностью в крупных суставах верхних и нижних конечностей, увеличением размеров кистей и стоп и кифосколиозом. Однако признаков пахидермии, которые

наблюдались в 52 % описанных случаев ПГО, обусловленной вариантами в гене *HPGD*, у пациента на момент осмотра отмечено не было. При проведении массового параллельного секвенирования таргетной панели генов у пациента обнаружены 2 варианта в этом гене в компаунд-гетерозиготном состоянии, один из которых, c.175_176delCT(p.Leu59fs), достаточно часто обнаруживается у пациентов с ПГО из европейских стран, а другой, c.1A>G(p.Met1?), выявлен нами впервые. Необходимо отметить, что в этом же кодоне B. Yüksel-Konuk и соавт. в 2009 г. описали другой патогенный вариант c.1A>T(p.Met1Leu) в гомозиготном состоянии у 3 сибсов женского пола из Турции в возрасте от 23 до 34 лет, родившихся от кровнородственного брака [14]. Авторами проведена оценка патогенности выявленного варианта с использованием программы PolyPhen (http://genetics.bwh.harvard.edu/pph), на основании которой он был расценен как патогенный с высокой долей вероятности. Также была проведена оценка патогенности выявленного нами варианта с использованием программ SIFT, SIFT4G, Poliphen2_HDIV, FATHMM, PROVEAN, DEOGEN, которые оценивали этот вариант как вероятно патогенный.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что при обнаруженных нами сочетаниях 2 вариантов в генах *HPGD* и *SLCO2A1* в спектре клинических проявлений ПГО не будет наблюдаться пахидермия, а оптимальным методом диагностики заболевания является массовое параллельное секвенирование экзома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Friedrich N. Hyperostose des gesammtenskelettes. Virch Arch Pathol Anat 1868;43(1):446–513.
2. Touraine A., Solente G., Gole L. Un syndrome osteodermopathique: la pachydermieplicaturee avec pachyperiostose des extremites. Presse Med 1935;43:1820–4.
3. Lu Q., Xu Y., Li S. et al. Clinical and biochemical characteristics of 12 Chinese primary hypertrophic osteoarthropathy patients with *HPGD* mutations. Int J Biol Sci 2022;18(9):3908–17. DOI: 10.7150/ijbs.71261
4. Uppal S., Diggle C.P., Carr I.M. et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Gene 2008;40:789–93. DOI: 10.1038/ng.153
5. Zhang Z., Xia W., He J. et al. Exome sequencing identifies *SLCO2A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. Am J Hum Genet 2012;90:125–32. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.019
6. Xu Y., Zhang Z., Yue H. et al. Monoallelic mutations in *SLCO2A1* cause autosomal dominant primary hypertrophic osteoarthropathy. J Bone Miner Res 2021;36:1459–68. DOI: 10.1002/jbmr.4310
7. Cheng H., Huang H., Guo Z. et al. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. Theranostics 2021;11(18):8836–54. DOI: 10.7150/thno.63396
8. Liu Y., Wu Y., Tang H. et al. Case report: Novel homozygous *HPGD* variant leads to primary hypertrophic osteoarthropathy with intussusception and acro-osteolysis in a Chinese family. Front Pediatr 2023;11:1063244. DOI: 10.3389/fped.2023.1063244
9. Seifert W., Kuhnisch J., Tuysuz B. et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene *SLCO2A1* cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. Hum Mutat 2012;33(4):660–4. DOI: 10.1002/humu.22042
10. Diggle C.P., Carr I.M., Zitt E. et al. Common and recurrent *HPGD* mutations in Caucasian individuals with primary hypertrophic osteoarthropathy. Rheumatology (Oxford) 2010;49(6):1056–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq048
11. Bergmann C., Wobser M., Morbach H. et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing and palmoplantar hyperhidrosis caused by 15-PGHD/HPGD loss-of-function mutations. Exp Dermatol 2011;20:531–3. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01248.x
12. Фурсенко В.А., Гребенникова Т.А., Никитин А.Г., Белая Ж.Е. Пахидермопериостоз: особенности диагностики на примере клинического случая. Остеопороз и остеопатии 2017;20(2):52–7. DOI: 10.14341/osteo2017252-57
Fursenko V.A., Grebennikova T.A., Nikitin A.G., Belaya Zh.E. Pachydermoperiostosis: a case report. Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy 2017;20(2):52–7. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo2017252-57
13. Ribigan A.C., Bajenaru O.L., Antochi F.A., Bajenaru O.A. Nociceptive pain unmasking a serious pathology – paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy. Medicine 2019;98(23):e15900. DOI: 10.1097/MD.0000000000015900
14. Yüksel-Konuk B., Sırmacı A., Ayten G.E. et al. Homozygous mutations in the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene in patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Rheumatol Int 2009;30:39–43. DOI: 10.1007/s00296-009-0895-6

Вклад авторов
Е.Л. Дадали: осмотр пациентов, разработка дизайна исследования и написание статьи;
Т.В. Маркова: осмотр пациента, анализ результатов проведенных исследований;
В.М. Кенис: анализ рентгенограмм, редактирование статьи;
Т.С. Нагорнова: проведение молекулярно-генетической диагностики;
С.С. Никитин: редактирование статьи.
Authors' contributions
E.L. Dadali: examination of patients, development of study design and writing the article;
T.V. Markova: examination of the patient, analysis of the results of the studies;
V.M. Kenis: analysis of roentgenograms, editing the article;
T.S. Nagornova: conducting molecular genetic diagnostics;
S.S. Nikitin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of author
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: https://orcid.org/0000-0001-5602-2805
Т.В. Маркова / T.V. Markova: https://orcid.org/0000-0002-2672-6294
В.М. Кенис / V.M. Kenis: https://orcid.org/0000-0002-7651-8485
Т.С. Нагорнова / T.S. Nagornova: https://orcid.org/0000-0003-4527-4518
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: https://orcid.org/0000-0003-3024-4121

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».
Funding. The research was performed within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russia for N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center with usage of RCMG "Genome" NGS Core Unit.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент 1 и родители пациента 2 подписали информированное согласие на публикацию данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patient 1 and the parents of patient 2 signed written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 17.04.2023. **Принята к публикации:** 18.05.2023.
Article submitted: 17.04.2023. **Accepted for publication:** 18.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-64-71

CC BY 4.0

Маршевая невропатия медиального собственного пальцевого нерва среди военнослужащих

С.Н. Бардаков[1], Н.Н. Хромов-Борисов[2], А.Н. Бельских[1], И.В. Литвиненко[1], А.В. Слободяник[1]

[1]ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков *epistaxis@mail.ru*

Введение. Маршевая парестетическая дигиталгия является невропатией медиального подошвенного собственного пальцевого нерва (*nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci*) и в некоторых случаях осложняется формированием невромы Джоплина. Несмотря на общую популяционную редкость, маршевая парестетическая дигиталгия – частая патология у военнослужащих, спортсменов и туристов.
Цель исследования – оценить распространенность невропатии медиального собственного пальцевого нерва среди военнослужащих и определить возможные факторы, способствующие ее развитию.
Материалы и методы. Обследовано 125 военнослужащих Российской Федерации мужского пола, средний возраст – 37 (37–40) лет. Выполнены неврологический осмотр с детальной оценкой расстройств чувствительности в нижних конечностях, электронейромиография и ультразвуковое исследование нервов нижних конечностей.
Результаты. Выявлено 83 случая, или 66 (55–76) %, парестетической дигиталгии. Из них бессимптомных – 51 человек, или 61 (47–74) %. В 27 случаях, что составило 33 (21–47) %, нарушение чувствительности наблюдалось с 1 стороны. Максимальная площадь нарушения чувствительности на медиально-подошвенной поверхности больших пальцев стоп отмечена у 57 мужчин, или в 68 (55–80) % случаев. При этом у 14 (6–25) % обследуемых дополнительно вовлекался дистальный отдел II пальца стопы.
Выводы. Основным механизмом, приводящим к развитию маршевой парестетической дигиталгии, является хроническая микротравматизация медиального подошвенного собственного пальцевого нерва. В нашем исследовании не подтвердилась гипотеза о влиянии на вероятность развития парестетической дигиталгии вида обуви, среднесуточной продолжительности ношения и частоты ее снятия. Важной является информированность врачей о возможном развитии данной невропатии и ее доброкачественном течении.

Ключевые слова: маршевая невропатия, стопа, пальцевая невропатия, подошвенный нерв, компрессионные невропатии

Для цитирования: Бардаков С.Н., Хромов-Борисов Н.Н., Бельских А.Н. и др. Маршевая невропатия медиального собственного пальцевого нерва среди военнослужащих. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):64–71. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-64-71

Marching neuropathy of the nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci among military personnel

S.N. Bardakov[1], N.N. Khromov-Borisov[2], A.N. Belskikh[1], I.V. Litvinenko[1], A.V. Slobodyanik[1]

[1]S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
[2]V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov *epistaxis@mail.ru*

Background. Marcher's digitalgia paresthetica is a neuropathy of the medial plantar proper digital nerve (*nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci*) and in some cases is accompanied by the formation of Joplin's neuroma. Despite the general population rarity, marcher's digitalgia paresthetica is significantly common among the special military contingent, athletes and tourists.
Aim. To assess the prevalence of medial digital nerve neuropathy among military personnel and to identify possible factors contributing to its development.
Materials and methods. The study involved 125 male servicemen of the Russian Federation, with an average age 37 (37–40) years. A neurological examination was performed with a detailed assessment of sensory disorders in the lower extremities, electroneuromyography and ultrasound examination of the leg nerves.
Results. In 83 cases, or 66 (55–76) %, of digitalgia paresthetica were identified. Among them asymptomatic – 51 people, or 61 (47–74) %. In 27 cases – 33 (21–47) % – violation of sensitivity was observed on one side. The maximum

area of violation of the sensitivity of the innervation of the medial-plantar surface of the big toes was determined in 57 cases – 68 (55–80) %. At the same time, in 14 (6–25) % of the examined, the distal part of the second toe was additionally involved.

Conclusion. In our study, the hypothesis about the influence of the type of footwear, the average daily duration of wearing and the frequency of its forced removal on thelikelihood of developing paresthetic digitalgia was not confirmed. It is important that doctors are informed about the possible development of this neuropathy and its benign course.

Keywords: marching neuropathy, plantar nerve, foot, nerve entrapment neuropathies

For citation: Bardakov S.N., Khromov-Borisov N.N., Belskikh A.N. et al. Marching neuropathy of the nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci among military personnel. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):64–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-64-71

Введение

Медиальный подошвенный собственный пальцевой нерв (*nervus digitalis plantaris proprii medialis halluci*, NDPPMH) представляет собой терминальную ветвь медиального подошвенного нерва, который, в свою очередь, является ветвью большеберцового нерва. Средняя площадь поперечного сечения нерва составляет 0,8 (0,4–1,4) мм² [1]. NDPPMH располагается между коротким сгибателем большого пальца стопы (*m. flexor hallucis brevis*) медиально и коротким сгибателем пальцев латерально (*m. flexor digitorum brevis*). NDPPMH находится в среднем на 22 (19–27) мм латеральнее медиального края медиальной клиновидной кости [1, 2]. Нерв прободает подошвенную фасцию кзади от предплюсне-плюсневого сустава и проходит дистально в подкожном жировом слое (рис. 1). На уровне I плюснефалангового сустава среднее прямое расстояние между нервом и головкой I плюсневой кости и медиальной сесамовидной костью составляет 3 (1–8) и 4 (2–9) мм соответственно [1]. NDPPMH обеспечивает иннервацию короткого сгибателя большого пальца стопы, медиальной подошвенной поверхности первого плюснефалангового сустава и кожного покрова медиальной поверхности большого пальца стопы [3, 4].

Вследствие поверхностного расположения на опорной части стопы NDPPMH наиболее часто подвергается сдавлению в проекции I плюснефалангового сустава и вдоль большого пальца стопы [5, 6]. Компрессия NDPPMH в этой области может приводить к развитию невропатии NDPPMH, описанной E.W. Massey в 1978 г. как “digitalgia paresthetica” на стопах [7–10], или формированию невромы Джоплина (Joplin’s neuroma), описанной впервые в 1971 г. [3, 4, 11]. Среди военнослужащих невропатия NDPPMH описана как маршевая парестетическая дигиталгия (marcher’s digitalgia paresthetica) [10, 12].

Клинические проявления невропатии NDPPMH включают онемение и парестезии вдоль медиальной и подошвенной сторон диафиза I плюсневой кости и большого пальца стопы [11–13]. При развитии более редкого состояния – невромы Джоплина – также наблюдаются дизестезии, боль и положительный симптом Тинеля [3, 4]. В некоторых случаях возможно пропальпировать неврому по медиально-подошвенной стороне I плюснефалангового сустава [3–5].

Наиболее частой причиной развития компрессионно-ишемической невропатии (нейропраксии) NDPPMH являются многоповторные движения, сопровождающиеся микротравматизацией нерва в области I плюснефалангового сустава (сгибание, повороты,

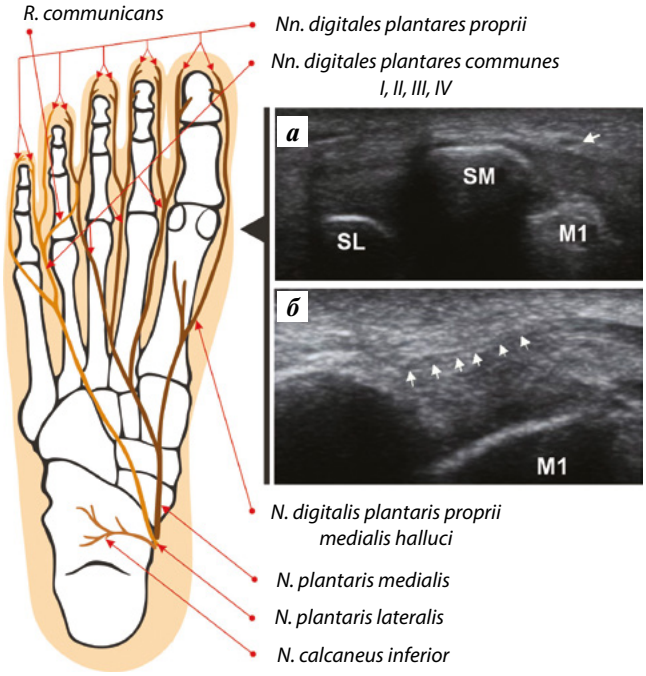


Рис. 1. *Схема дистальных ветвей большеберцового нерва на уровне стопы. Участок n. digitalis plantaris proprii medialis halluci, где наиболее часто возникает невропатия или неврома Джоплина (черный треугольник): а – поперечная сонограмма n. digitalis plantaris proprii medialis halluci в норме на уровне сесамовидных костей; площадь поперечного сечения нерва – 1 мм (SM – os sesamoideum mediale; SL – os sesamoideum laterale; M1 – os metatarsale 1); б – продольная сонограмма n. digitalis plantaris proprii medialis halluci на уровне головки I плюсневой кости в норме*

Fig. 1. *Scheme of the distal branches of the tibial nerve at the level of the foot. Plot n. digitalis plantaris proprii medialis halluci, where neuropathy or Joplin's neuroma most often occurs (black triangle): a – transverse sonogram of n. digitalis plantaris proprii medialis halluci is normal at the level of sesamoid bones; the cross-sectional area of the nerve is 1 mm; б – longitudinal sonogram n. digitalis plantaris proprii medialis halluci at the level of the head of the first metatarsal bone is normal*

удары) при таких видах физической активности, как бег, футбол, баскетбол, катание на лыжах и бальные танцы [4, 14]. Предрасполагающие анатомические факторы включают выступающий костный гребень I плюсневой кости, вальгусную деформацию переднего отдела стопы, гиперпронацию во время пропульсивной фазы ходьбы, наличие соединительнотканного тяжа, фиксирующего NDPPMH, или ганглиозной кисты I плюснефалангового сустава [3, 4, 15, 16]. Дополнительным внешним фактором, способствующим развитию невропатии, является ношение неправильно подобранной обуви [8, 15, 17, 18]. Реже невропатия или неврома NDPPMH является осложнением вальгусной пластики большого пальца стопы [3].

Повторяющаяся травма сегмента нервного ствола первоначально изменяет васкуляризацию, ускоряя пролиферацию соединительной ткани, демиелинизацию и последующую аксонопатию [4, 5, 19].

Дифференциальную диагностику следует проводить с артритом I плюснефалангового сустава, аваскулярным некрозом медиальной сесамовидной кости, сесамоидитом, бурситом и капсулитом большого пальца стопы («палец бегуна», Turf toe) [9, 10, 19, 20].

Инструментальная диагностика включает электронейромиографию (ЭНМГ) и визуализацию нерва с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии [2, 21–23]. Оперативное лечение – хирургический невролиз и транспозиция нерва от сесамовидной кости или удаление части сесамовидной кости для декомпрессии нерва [9].

Таким образом, невропатия NDPPMH, реже неврома, преимущественно развивается у спортсменов, туристов и военнослужащих [17, 24]. Среди военнослужащих маршевая парестетическая дигиталгия была описана только у стажеров подготовки израильских сил обороны (ЦАХАЛ) [12] и стажеров израильской пехоты [10], что свидетельствует о недостаточной изученности распространенности невропатии NDPPMH среди военнослужащих.

Цель исследования – оценить распространенность невропатии медиального собственного пальцевого нерва среди военнослужащих и определить возможные факторы, способствующие ее развитию.

Материалы и методы

Обследовано 125 военнослужащих мужского пола. Средний возраст составил 37 (37–40) лет, минимальный возраст – 22 года, максимальный – 65 лет. Проведен анализ расстройств чувствительности в области стоп методом нанесения раздражения по кожному покрову иглой. Перкуссией в проекции медиального собственного пальцевого нерва определяли наличие симптома Тинеля с целью уточнения возможного формирования невромы. Вибрационная чувствительность оценивалась на уровне дистальной фаланги большого пальца с помощью камертона 128 Гц. Выявленные области нарушения чувствительности обводили маркером и фотодокументировали. В ходе общесоматического обследования и опроса проанализировали возраст, длительность пребывания в условиях полевого лагеря, среднее время нахождения в обуви в течение суток, кратность снятия обуви в течение рабочего времени суток, тип обуви и носков, наличие в анамнезе отморожений стоп, наличие нарушений чувствительности в других пальцах стоп. Из исследования были исключены пациенты с заболеваниями, при которых возможно развитие поражения периферической нервной системы (радикулопатии, сахарный диабет, гипо-/гипертиреоз, патология желудочно-кишечного тракта, патология сердечно-сосудистой системы, осложненная хронической сердечной недостаточностью, хроническая алкогольная интоксикация и др.). Исследование проводилось в зимний период (декабрь–январь). Стимуляционная ЭНМГ с целью исключения полиневропатии («Нейрософт», Россия) проведена в 11 случаях, что составило 9 (4–17) %. УЗИ нервов нижних конечностей с помощью аппарата Chison Sonotouch 60 (Китай) выполнено в 10 случаях, что составило 8 (4–16) %.

Статистический анализ результатов проведен с использованием инструментов описательной и аналитической статистики, реализованных в программах Past (версия 4.09, Норвегия), LePAC (версия 2.20.6, Франция), StatXact8 (версия 8.0, США). Для сравнения 2 независимых выборок использован критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот исследуемого признака использовали точный критерий Фишера и Фишера–Фримена–Холтона. Оценку наличия тренда в серии частот анализируемого признака проводили с помощью критерия Кохрейна–Эрмитажа (CMLE) с расчетом отношения рисков. Оценку наличия связей между группами с бинарными характеристиками осуществляли с помощью коэффициента каппа Коэна (κ). При проверке статистических гипотез ориентировались на p <0,05 и 95 % доверительные интервалы.

Результаты

1. Встречаемость расстройств чувствительности. Среди 125 военнослужащих выявлены расстройства чувствительности по медиальной поверхности больших пальцев стоп в 83 случаях, что составило 66 (55–76) %. Расстройства чувствительности отсутствовали у 42 человек, или 34 (24–45) %. Среди 83 случаев у 11 военнослужащих –12 (5–22) % – определили онемение дистального отдела II пальца (рис. 2). Среди 83 пациентов с наличием нарушения чувствительности жалобы активно предъявляли 32 человека, что составило 39 (26–53) %. В ходе неврологического обследования симптом Тинеля, боль или иная патология не выявлены.

Следует отметить, что в 27 случаях – 33 (21–47) % – наблюдалось одностороннее нарушение чувствительности. Различий по частоте выявления

Рис. 2. *Варианты расположения и площадь чувствительных расстройств на стопе: а, б – минимальное вовлечение; в – умеренное; г, д – максимальное; е, и – максимальное вовлечение с распространением на дистальный сегмент II пальца; ж, к – изолированное вовлечение дистального сегмента II пальца, при так называемом мортоновском пальце; з – зона чувствительных расстройств при отморожении I степени («иммерсионная стопа»). Участки нарушения чувствительности обведены пунктирной линией*

Fig. 2. *Variants of the location and extent of sensory disorders on the feet: а, б – minimal involvement; в – moderate; г, д – maximum; е, и – maximum involvement with extension to the distal segment of the second finger; ж, к – isolated involvement of the distal segment of the second finger, with the so-called Morton's finger; з – zone of sensitive disorders in case of frostbite of the 1st degree ("immersion foot"). Areas of sensory impairment are circled with a dotted line*

нарушений чувствительности в зависимости от стороны не выявлено (точный критерий Фишера, $p = 0,58$): 12 случаев – 18 (9–33) % – в правой стопе и 15 случаев – 23 (12–37) % – в левой стопе.

По степени протяженности чувствительных расстройств статистически значимо преобладали пациенты с максимальной зоной онемения (критерий Фишера, $p = 0,001$): минимально выраженные чувствительные расстройства наблюдались в 9 случаях из 83, или 12 (5–22) %; умеренно выраженные – в 17 случаях из 83, или 17 (9–28) %; максимально выраженные – в 57 случаях из 83, или 68 (55–80) %, среди которых 11 пациентов – 14 (6–25) % – также имели дефект чувствительности во II пальце стопы.

Различий между пациентами с наличием и отсутствием чувствительных расстройств по возрасту, продолжительности службы в условиях полевого лагеря, среднему суточному времени ношения обуви, кратности снятия обуви в сутки не выявлено (*t*-критерий Стьюдента, $p = 0,21$; критерий Манна–Уитни, $p = 0,52$ и 0,61; критерий Пирсона $\chi 2$, $p = 0,26$). По частоте выявления жалоб пациенты с расстройствами чувствительности с 1 и с 2 сторон не различались (табл. 1).

По кратности снятия обуви в течение суток было выделено 3 группы: в 1-й группе кратность снятия обуви составила 0–1 раза; во 2-й группе – 2–3 раза; в 3-й группе – 4–8 раз. По частоте выявления нарушений чувствительности группы не различались (критерий Фишера–Фримена–Холтона, $p = 0,36$). Коэффициент сопряжения среди этих групп характеризовался слабой силой ($\kappa = -0,36$ (–0,70–0,02); $p = 0,04$). При оценке отношения рисков возникновения нарушений чувствительности тренд снижения относительного риска не выявлен (CMLE = 0,24 (–0,4–0,9); $p = 0,5$).

2. Отсутствие жалоб при наличии чувствительных расстройств. Среди 83 пациентов с наличием чувствительных расстройств жалобы не предъявлял 51 пациент, или 61 (47–74) %. Пациенты с отсутствием жалоб при наличии чувствительных расстройств, выявленных при неврологическом обследовании, не отличались по возрасту, продолжительности службы, среднесуточному периоду ношения обуви, кратности снятия обуви в течение суток от пациентов с наличием чувствительных расстройств (*t*-критерий Стьюдента, $p = 0,93$; критерий Манна–Уитни, $p = 0,43$ и 0,25; критерий Пирсона $\chi 2$, $p = 0,34$).

Среди пациентов без жалоб (51/83) статистически значимо чаще встречалось наличие чувствительных расстройств с 2 сторон – в 33 случаях, или 65 (47–80) %, чем односторонние нарушения, выявленные у 18 человек, или 36 (20–53) % (критерий Фишера, $p = 0,001$). Сочетание наличия жалоб и чувствительных расстройств характеризовалось коэффициентом согласованности слабой силы ($\kappa = 0,30$ (0,19–0,40); $p = 3 \times 10^{-6}$).

В то же время сопряженность по кратности снятия обуви в группе с наличием и без наличия чувствительных расстройств не выявила статистически значимой закономерности ($\kappa = -0,21$; $p = 0,17$).

3. Взаимосвязь чувствительных расстройств и типов обуви. Частота встречаемости нарушений чувствительности при ношении различных видов обуви статистически значимо не различалась (критерий Фишера–Фримена–Холтона, $p = 0,23$). Это также подтверждается наличием согласованности слабой силы между частотами использования различных видов обуви в группах с наличием чувствительных расстройств и без патологии ($\kappa = 0,2$ (–0,1–0,3); $p = 2,2 \times 10^{-9}$).

При оценке отношения рисков возникновения нарушений чувствительности выявлен тренд уменьшения относительного риска развития чувствительных расстройств (CMLE = –0,33 (–0,6–(–0,03)); $p = 0,03$) (табл. 2).

Ношение шерстяных носков статистически значимо не влияло на частоту развития чувствительных расстройств ($\kappa = 0,10$ (–0,06–0,28); $p = 0,3$).

Различий по частоте выявления случаев отморожений среди военнослужащих, использующих берцы (5/9) или резиновые сапоги (3/9), не выявлено (критерий Фишера, $p = 0,3$).

Пациенты, имеющие нарушение чувствительности в области медиальной поверхности большого пальца стопы и дистальной фаланги II пальца, не отличались

Таблица 1. *Характеристика исследуемых групп пациентов, n = 125*

Table 1. *Characteristics of the patient groups, n = 125*

Параметр Parameter	Нарушение чувствительности на стопе Loss of sensation in the foot			Военнослужащие, не имеющие чувствительных расстройств Military personnel without sensory disorders	*p**
	Всего пациентов Total number of patients	Число пациентов с нарушениями с 1 стороны Number of patients with disorders on one side	Число пациентов с нарушениями с 2 сторон Number of patients with disorders on two sides		
Число пациентов с чувствительными расстройствами, абс./отн., % (95 % доверительный интервал) Number of patients with sensory disorders, abs./rel., % (95 % confidence interval)	83 / 66 (55–76)	56 / 67 (53–79)	27 / 33 (21–47)	42 / 34 (24–45)	$1{,}0 \times 10^{-4}$*
Средний возраст, лет Average age, years	38 (36–40)	37 (35–40)	38 (35–41)	35 (33–38)	0,21*
Средний срок пребывания в полевом лагере, сут Average length of stay in the field camp, days	86 (62–109)	88 (62–109)	68 (43–120)	60 (49–106)	0,52*
Среднесуточное ношение обуви, ч Average daily shoe wear, hours	15 (16–17)	14 (14–15)	15 (15–17)	14 (14–16)	0,61*
Кратность снятия обуви, раз/сут The frequency of removing shoes, times/day	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–4)	0,23*
Пациенты, не имеющие жалоб, абс./отн., % (95 % доверительный интервал) Patients with no complaints, abs./rel., % (95 % confidence interval)	51 / 38 (28–49)	33 / 65 (47–80)	18 / 36 (20–53)	0	0,63**

**Статистическая значимость p при сравнении общего числа пациентов с чувствительными расстройствами и пациентов без патологии.*

***При сравнении частот наличия жалоб у пациентов с наличием расстройств чувствительности с 2 и с 1 стороны.*

**Statistical significance p when comparing the total number of patients with sensitive disorders and patients without pathology.*

***When comparing the frequencies of complaints in patients with sensitivity disorders on both and one side.*

по возрасту, сроку службы, среднесуточному времени нахождения в обуви (*t*-критерий Стьюдента, $p = 0{,}88$; критерий Манна–Уитни, $p = 0{,}93$ и $0{,}08$). Взаимосвязи между наличием онемения II пальца и перенесенным отморожением I–II степени не выявлено ($\kappa = 0{,}01$ ($-0{,}16$–$0{,}20$); $p = 0{,}3$).

При выполнении ЭНМГ у 11 исследуемых – 9 (4–17) % – амплитудные и скоростные характеристики проведения по большеберцовым, малоберцовым, икроножным нервам, медиальным подошвенным нервам (ортодромно) были не изменены. В ходе УЗИ у 10 пациентов – 8 (4–16) % – не выявлено признаков утолщения и изменения сонографической структуры NDPPMH (см. рис. 2).

Обсуждение

В проведенном исследовании частота встречаемости нарушений чувствительности по медиальной поверхности большого пальца стопы, составившая 66 (55–76) %, соответствовала частоте, выявленной у стажеров израильской пехоты – 47 (26–69) %, но была больше, чем у стажеров ЦАХАЛ – 7 (4–12) % и туристов Аппалачской тропы – 8 (4–12) % [12, 24]. Сходство частот развития парестетической дигиталгии среди стажеров ЦАХАЛ и туристов, вероятно, обусловлено тем, что выявление случаев проводилось на основании опроса жалоб [12, 24]. В нашем исследовании частота случаев с наличием жалоб была на 40 (25–54) % меньше, чем число пациентов, имеющих расстройства

Таблица 2. *Относительный риск развития чувствительных расстройств в зависимости от вида обуви у военнослужащих*
Table 2. *The relative risk of developing sensory disorders depending on the type of footwear in military personnel*

Вид обуви Type of shoes	**Число пациентов с нарушением чувствительности, да/нет** The number of patients with impaired sensitivity, yes/no	**Отношение рисков, 95 % доверительный интервал** Hazard ratio, 95 % confidence interval
Берцы летние/демисезонные Summer/demi-season berets	19/5	Base line
Берцы зимние/сапоги резиновые Winter boots/rubber boots	18/6	0,7 (0,5–0,9)
Сапоги резиновые Rubber boots	12/6	0,5 (0,3–0,9)
Тактические ботинки/сапоги резиновые Tactical boots/rubber boots	8/4	0,4 (0,1–0,9)
Тактические ботинки Tactical boots	5/3	0,3 (0,1–0,9)
Калоши Galoshes	2/5	0,2 (0,1–0,8)
p	0,23	

чувствительности, выявленные при неврологическом осмотре. При этом сочетание наличия жалоб и объективных чувствительных расстройств характеризовалось коэффициентом согласованности слабой силы ($\kappa = 0{,}30$ (0,19–0,40); $p = 3 \times 10^{-6}$). В связи с этим в исследованиях, где применялся метод опроса, истинная частота нарушений чувствительности может быть снижена.

Одностороннее нарушение чувствительности наблюдалось нами в 33 (21–47) % случаев и не отличалось от частоты такового у стажеров ЦАХАЛ – 38 (15–66) % [12] и израильской пехоты – 25 (0–56) % [10]. Различий по частоте выявления нарушений чувствительности в зависимости от стороны не выявлено ни в одном из исследований [10, 12].

Несмотря на название нозологии, основными проявлениями маршевой парестетической дигиталгии являлись онемение и нарушение температурной чувствительности, реже – парестезии, выявляемые только на начальном этапе невропатии. Среди стажеров ЦАХАЛ первые проявления включали ощущение жжения, повышение болевой чувствительности, мышечные судороги и ночное усиление симптомов, наблюдаемое в 20–30 % случаев [12]. В нашем исследовании первые симптомы были отмечены уже с 11–14 сут пребывания в условиях полевого лагеря в осенне-зимний период, тогда как среди израильских стажеров ЦАХАЛ и пехоты парестетическая дигиталгия возникала в первые 1–4 нед (в среднем *(M)* 2 ± *SD* 0,86 нед) [12] и 1–7 нед базовой подготовки (в среднем 4,4 нед) [10] в условиях жаркого климата.

Чувствительные расстройства преимущественно наблюдались по медиально-подошвенной поверхности больших пальцев стоп с максимальной выраженностью у 68 (55–80) % пациентов, что соответствует ранее описанным клиническим случаям [7, 8] и результатам исследования стажеров ЦАХАЛ [12]. Однако в ранее представленном исследовании M. Stein и соавт. (1989) отмечено, что чувствительные расстройства могли вовлекать от 1 (чаще I палец) до 10 пальцев стоп [10]. Среди российского контингента военнослужащих вовлечение I пальца и дистального участка II пальца стопы наблюдалось только в 14 (6–25) % случаев. Среди них выявлен пациент с наличием онемения только в дистальном отделе II пальца стоп, при этом у пациента I палец был короче II пальца (палец Мортона). Данный случай подтверждает роль многократного компрессионного воздействия на развитие невропатии дистальных сенсорных ветвей.

Ни в одном из исследований симптом Тинеля не был выявлен среди специального контингента и туристов [10, 12].

Было показано, что маршевая парестетическая дигиталгия самопроизвольно купируется после устранения фактора многократной травматизации в ходе тренировок или после завершения похода у туристов в 97 (91–100) % случаев в течение нескольких недель или месяцев [12] (медиана – 30 сут) [24]. Среди стажеров израильской пехоты за 9 мес в 74 (35–100) % случаев симптомы регрессировали [10], однако в ряде случаев они сохранялись в течение нескольких лет [12]. Недостатком нашего исследования является отсутствие возможности наблюдения за исходом в выявленных случаях маршевой парестетической дигиталгии.

Ранее было показано, что пол, рост, масса тела, индекс массы тела, размер обуви, самооценка адекватности размера и подгонки обуви, а также физическая

подготовленность до призыва были одинаковыми среди имеющих чувствительные расстройства и здоровых лиц [12]. Однако среди туристов Аппалачской тропы женщины чаще испытывали парестезии, чем мужчины (отношение рисков 1,43; 95 % доверительный интервал 1,05–1,97; $p = 0,03$) [24]. Также в этом исследовании было показано, что парестезии чаще возникали у тех, кто проходил пешком более 2000 миль (3219 км) (относительный риск 1,3; 95 % доверительный интервал 1,1–1,6; $p = 0,01$) [24]. В то же время существует мнение об отсутствии зависимости развития парестетической дигиталгии от продолжительности маршевой нагрузки [10]. Это подтверждается тем, что у 74 (35–100) % стажеров израильской пехоты симптомы, возникшие между 1–7 нед обучения, исчезли в течение 9 мес, несмотря на постепенное увеличение маршевой подготовки [10]. Различий по возрасту среди военнослужащих с наличием чувствительных расстройств и без таковых не выявлено как в нашем исследовании, так и среди израильских стажеров [12]. При этом исследуемые нами пациенты был старше (38 (36–40) лет) израильских военнослужащих (19 (18–22) лет) [12]. Однако путешественники, имеющие парестезии, были на 8 лет ($M = 30 \pm SD$ 11 лет) моложе тех, у кого чувствительных расстройств не развилось [24]. Рутинное использование поливитаминов также не оказывало профилактического действия на развитие парестетической дигиталгии [24].

Проверяемая гипотеза о влиянии типа обуви на частоту развития парестетической дигиталгии не была подтверждена в нашем исследовании. Однако выявлена тенденция к снижению частоты развития парестезий в группе военнослужащих, использующих более мягкую обувь (тактические ботинки и калоши). Среди стажеров израильской пехоты также не было обнаружено существенных различий между группами военнослужащих, носившими кроссовки и ботинки, хотя это недостаточно убедительно из-за небольшого размера выборки [10]. В американской армии более масштабные сравнения частоты выявления травм нижних конечностей при ношении стандартных армейских ботинок и кроссовок тоже не показали различий [18]. В нашем исследовании показано, что среднесуточное время ношения обуви и частота снятия обуви в течение суток не влияли на развитие парестетической дигиталгии.

Одним из методов объективизации невропатии NDPPMH является стимуляционная ЭНМГ. В ранее проведенных исследованиях выявлено снижение или отсутствие амплитуд сенсорных потенциалов при дистальной стимуляции NDPPMH у 50 (0–100) % стажеров ЦАХАЛ [12]. Дистальный потенциал был получен при стимуляции медиальной стороны основания большого пальца стопы с усреднением до 20 стимулов и регистрацией позади медиальной лодыжки в проекции большеберцового нерва [12]. Сходные изменения по данным ЭНМГ получены при исследовании невромы Джоплина [21, 25]. Кроме того, был предложен метод антидромной оценки сенсорных потенциалов NDPPMH, получаемых с помощью поверхностных электродов [22]. Однако существует мнение о том, что обязательное проведение ЭНМГ для диагностики невропатии или невромы NDPPMH не требуется [3]. Недостатком нашей работы являлось проведение ЭНМГ и УЗИ NDPPMH не всем военнослужащим, включенным в исследование.

Заключение

Таким образом, парестетическая дигиталгия является распространенным заболеванием среди военнослужащих, спортсменов и туристов. Важна информированность врачей о возможном развитии данного вида невропатии и ее доброкачественном характере течения.

Основным механизмом развития маршевой парестетической дигиталгии является многократная (хроническая) микротравматизация NDPPMH. Обратимость невропатии в ходе адаптации к тренировочному процессу (ходьбе/бегу) или при его завершении позволяет сделать вывод, что маршевая парестетическая дигиталгия является нейропраксией [10, 12, 24].

Ни один из ранее анализируемых факторов (пол, рост, масса тела, индекс массы тела, размер обуви, самооценка адекватности размера и подгонки обуви, физическая подготовленность до призыва) не показал в полной мере наличия ассоциации с развитием невропатии NDPPMH. Кроме того, в нашем исследовании не подтвердилась гипотеза о влиянии типов обуви, среднесуточной длительности ношения и частоты ее снятия [10, 12, 24].

Несмотря на то, что ни в одном из исследований не было предложено эффективных мер профилактики парестетической дигиталгии, снижение нагрузок и дистанции марша может повлиять на риск развития невропатии за счет уменьшения повторяющейся травматизации стопы и голени [17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Le Corroller T., Santiago E., Deniel A. et al. Anatomical study of the medial plantar proper digital nerve using ultrasound. Eur Radiol 2019;29:40–5. DOI: 10.1007/s00330-018-5536-6
2. Martinoli C., Court-Payen M., Michaud J. et al. Imaging of neuropathies about the ankle and foot. Semin Musculoskelet Radiol 2010;14:344–56. DOI: 10.1055/s-0030-1254523
3. Still G.P., Fowler M.B. Joplin's neuroma or compression neuropathy of the plantar proper digital nerve to the hallux: clinicopathologic study of three cases. J Foot Ankle Surg 1998;37:524–30. DOI: 10.1016/s1067-2516(98)80030-64
4. Merritt G.N., Subotnick S.I. Medial plantar digital proper nerve syndrome (Joplin's neuroma) – typical presentation. J Foot Surg 1982;21:166–9.
5. Joplin R.J. The proper digital nerve, vitallium stem arthroplasty, and some thoughts about foot surgery in general. Clin Orthopaedics Rel Res 1971;76:199–212. DOI: 10.1097/00003086-197105000-00028
6. De Maeseneer M., Madani H., Lenchik L. et al. Normal anatomy and compression areas of nerves of the foot and ankle: US and MR imaging with anatomic correlation. Radiographics 2015;35:1469–82. DOI: 10.1148/rg.2015150028
7. Massey E.W. Digitalgia paresthetica in the foot. JAMA 1978;239:1393, 1394.
8. Meharg J.G. Cowboy boot neuropathy. JAMA 1984;251:2659, 2660.
9. McCrory P., Bell S., Bradshaw C. Nerve entrapments of the lower leg, ankle and foot in sport. Sports Med 2002;32:371–91. DOI: 10.2165/00007256-200232060-00003
10. Stein M., Shlamkovitch N., Finestone A., Milgrom C. Marcher's digitalgia paresthetica among recruits. Foot Ankle 1989;9:312, 313. DOI: 10.1177/107110078900900611
11. Brown M., Pearce B., Trescot A., Karl H. Medial plantar nerve entrapment. In: Peripheral Nerve Entrapments. Pp. 845–857.
12. Ifergane G., Zlotnik Y., Harari I., Wirguin I. Distal medial plantar neuropathy in infantry soldiers. Neurology 2006;67:916. DOI: 10.1212/01.wnl.0000233890.64547.9d
13. Wartenberg R. Digitalgia paresthetica and gonyalgia paresthetica. Neurology 1954;4:106–6.
14. Orr R.M., Pope R., Johnston V., Coyle J. Soldier occupational load carriage: a narrative review of associated injuries. Int J Inj Contr Saf Promot 2014;21:388–96. DOI: 10.1080/17457300.2013.833944
15. Schon L.C. Nerve entrapment, neuropathy, and nerve dysfunction in athletes. Orthopedic Clin North Am 1994;25:47–59.
16. Seok H.Y., Eun M.-Y., Yang H.W., Lee H.-J. Medial plantar proper digital neuropathy caused by a ganglion cyst. Am J Phys Med Rehab 2013;92:1119. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31825f1abb
17. Knapik J.J., Reynolds K.L., Orr R., Pope R. Load carriage-related paresthesias: part 1: rucksack palsy and digitalgia paresthetica. J Spec Oper Med 2016;16:74–9. DOI: 10.55460/7HEK-VMKV
18. Knapik J.J., Jones B.H., Steelman R.A. Physical training in boots and running shoes: a historical comparison of injury incidence in basic combat training. Mil Med 2015;180:321–8. DOI: 10.7205/milmed-d-14-00337
19. Mathews G.J., Osterholm J.L. Painful traumatic neuromas. Sur Clin North Am 1972;52:1313–24. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)39843-7
20. Bowers K.D., Martin R.B. Turf-toe: a shoe-surface related football injury. Med Sci Spotrs 1976;8:81–3.
21. Cichy S.W., Claussen G.C., Oh S.J. Electrophysiological studies in Joplin's neuroma. Muscle Nerve 1995;18:671, 672. DOI: 10.1002/mus.880180618
22. Im S., Park J.H., Kim H.W. et al. New method to perform medial plantar proper digital nerve conduction studies. Clin Neurophysiol 2010;121:1059–65. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.01.033
23. Lopez-Ben R. Imaging of nerve entrapment in the foot and ankle. Foot Ankle Clin 2011;16:213–24. DOI: 10.1016/j.fcl.2011.04.001
24. Boulware D.R. Backpacking-induced paresthesias. Wilderness Environ Med 2003;14:161–6. DOI: 10.1580/1080-6032(2003)14[161:bp]2.0.co;2
25. Marques W., Barreira A.A. Joplin's neuroma. Muscle Nerve 1996;19:1361, 1362. DOI: 10.1002/mus.880191003

Вклад авторов
С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.Н. Бельских, И.В. Литвиненко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи;
Н.Н. Хромов-Борисов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
А.В. Слободяник: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи.
Authors' contributions
S.N. Bardakov: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
A.N. Belskikh, I.V. Litvinenko: research design development, data analysis, writing the article;
N.N. Khromov-Borisov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
A.V. Slobodyanik: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: https://orcid.org/0000-0002-3804-6245
Н.Н. Хромов-Борисов / N.N. Khromov-Borisov: https://orcid.org/0000-0001-6435-7218
И.В. Литвиненко / I.V. Litvinenko: https://orcid.org/0000-0001-8988-3011

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

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.
Funding. The study was performed without financial support.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed an informed consent to conduct research and publish their data.

Статья поступила: 24.04.2023. **Принята к публикации:** 22.05.2023.
Article submitted: 24.04.2023. **Accepted for publication:** 22.05.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82

CC BY 4.0

Анти-SRP-ассоциированная некротизирующая миопатия: 2 клинических случая

Ф.А. Аббасов[1, 2], Г.В. Земцова[1], П.А. Попов[1], К.И. Чехонацкая[1], Д.В. Кухно[1], М.М. Северова[1], М.В. Шмырева[1], А.А. Киндарова[1], Д.Ю. Щекочихин[1]

[1]АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2;
[2]ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Контакты: Фархад Акиф оглы Аббасов *dr.f.abbasov@gmail.com*

Некротизирующие миопатии – это подтип аутоиммунных миопатий, для которого характерен некроз мышечных волокон с минимальной инфильтрацией воспалительными клетками по данным мышечной биопсии. Клиническая картина данной группы миопатий определяется парезами в связи с первичным поражением скелетных мышц, а также внемышечными проявлениями, такими как лихорадка, сыпь, артриты, синдром Рейно и интерстициальная болезнь легких. Наличие анти-SRP-антител ассоциируется с развитием быстропрогрессирующих и рефрактерных к лечению миозитов с поражением мускулатуры конечностей и аксиальной мускулатуры.
Цель работы – провести анализ особенностей течения рефрактерной к иммуносупрессивной терапии анти-SRP-ассоциированной некротизирующей миопатии и составить адекватный план лечения.
У 2 пациенток 39 и 56 лет с быстропрогрессирующим вялым тетрапарезом на основании клинико-анамнестических данных, результатов игольчатой электромиографии и магнитно-резонансной томографии мышц, а также анализа миозитспецифических и миозит-ассоциированных аутоантител заподозрена некротизирующая миопатия. В обоих случаях отмечено быстрое развитие атрофий, выраженной слабости мышц конечностей, без вовлечения бульбарной мускулатуры. Для достижения эффективного контроля над течением болезни потребовалось назначение нескольких линий терапии: глюкокортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов, метотрексата и ритуксимаба. Представленные наблюдения согласуются с данными литературы.
Наблюдения иллюстрируют тяжесть и быстроту течения миопатии, ассоциированной с антителами к SRP, необходимость раннего начала агрессивной иммуносупрессии. Активные лечебно-реабилитационные мероприятия позволяют добиться существенного улучшения состояния больного.

Ключевые слова: некротизирующие миопатии, полимиозит, анти-SRP, воспалительные миопатии, креатинфосфокиназа

Для цитирования: Аббасов Ф.А., Земцова Г.В., Попов П.А. и др. Анти-SRP-ассоциированная некротизирующая миопатия: 2 клинических случая. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):72–82. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82

Anti-SRP antibody-associated necrotizing myopathy: 2 clinical cases

F.A. Abbasov[1, 2], G.V. Zemtsova[1], P.A. Popov[1], K.I. Chekhonatskaya[1], D.V. Kukhno[1], M.M. Severova[1], M.V. Shmyreva[1], A.A. Kindarova[1], D.Yu. Schekochikhin[1]

[1]Ilyinskaya hospital; Build. 2, 2 Rublevskoe predmestye St., Glukhovo, Krasnogorsk 143421, Russia;
[2]A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Contacts: Farkhad Akif ogly Abbasov *dr.f.abbasov@gmail.com*

Necrotizing myopathies are a subtype of autoimmune myopathies characterized by muscle fiber necrosis with minimal infiltration by inflammatory cells on muscle biopsy. This group of myopathies is defined by flaccid palsies due to primary skeletal muscle damage as well as extramuscular manifestations such as fever, rash, arthritis, Raynaud's syndrome and interstitiallung disease. The presence of anti-SRP antibodies is associated with rapidly progressive refractory myositis predominantly affectinglimb muscles and axial muscles.
Objective of the work is to analyze the course of severe, refractory to severallines of immunosuppressive therapies anti-SRP associated necrotizing myopathy and to highlight an adequate treatment regime.
Necrotizing myopathy was suspected in patients aged 39 and 56 years with rapidly progressive flaccid tetraparesis on the basis of clinical and anamnestic data, the results of needle electromyography and muscle magnetic resonance imaging,

as well as the analysis of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. In both cases, a rapid development of atrophies, marked muscle weakness in the limbs, without involvement of the bulbar musculature, was observed. To achieve effective control of the disease progression, several lines of therapy were required: glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins, methotrexate and rituximab. Our observations are consistent with those in the literature. Our observations illustrate the clinical course of severe myopathy associated with anti-SRP antibodies. Early initiation of aggressive immunosuppression is crucial to control the disease progression. Treatment and rehabilitation allow achieving significant improvement of the patient's condition.

Keywords: necrotizing myopathies, polymyositis, anti-SRP, inflammatory myopathies, creatine phosphokinase

For citation: Abbasov F.A., Zemtsova G.V., Popov P.A. et al. Anti-SRP antibody-associated necrotizing myopathy: 2 clinical cases. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-72-82

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – это хронические аутоиммунные заболевания, первично поражающие скелетные мышцы. К наиболее распространенным ИВМ относят дерматомиозит, полимиозит, некротизирующие аутоиммунные миопатии (НАМ), миозит с включениями и перекрестный миозит [1].

Некротизирующие аутоиммунные миопатии – гетерогенная группа болезней (15–20 % всех ИВМ), в которую входят аутоиммунные, лекарственные, паранеопластические, инфекционные миозиты. Отличительными особенностями НАМ являются повышение уровней мышечных ферментов в сыворотке, наличие аутоантител и некроз мышечных волокон с минимальной инфильтрацией воспалительными клетками по данным патоморфологического исследования биоптата мышц, а также внемышечные проявления [2, 3].

Аутоиммунные миопатии относятся к редким заболеваниям, с распространенностью 9–14 случаев на 100 тыс. населения. При этом аутоантитела обнаруживаются более чем у 80 % пациентов. У 10 % пациентов присутствуют антитела, ассоциированные с НАМ, а именно анти-SRP-антитела (anti-signal recognition particle (SRP) antibodies – антитела против частиц сигнального распознавания) и анти-HMGCR-антитела (anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) antibodies – антитела против 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы). Отсутствие аутоантител расценивают как сероотрицательную форму НАМ [2, 4, 5].

Наличие у пациентов анти-SRP-антител ассоциируется с развитием тяжелых, быстропрогрессирующих и рефрактерных к лечению НАМ [6]. Анти-SRP-антитела часто рассматриваются как миозитспецифические, хотя могут встречаться и у пациентов с аутоиммунными болезнями без первичного поражения мышц (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз) [7]. Частота встречаемости анти-SRP-антител у пациентов с НАМ варьирует от 13 до 53 %. По некоторым данным, анти-SRP-антитела чаще встречаются у пациентов из Азии [8–10].

Для пациентов с анти-SRP-ассоциированной НАМ характерен следующий паттерн поражения мышц: преимущественно проксимальный симметричный тяжелый тетрапарез (больше в ногах), поражение аксиальной мускулатуры. Вовлечение лицевой мускулатуры встречается редко. Наблюдаются относительно редкие внемышечные проявления со стороны сердца (нарушения ритма и сердечная недостаточность), а также интерстициальная болезнь легких, которая обычно протекает достаточно мягко [11].

Для НАМ характерны изменения лабораторных показателей: повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК) (обычно больше 1000 Ед/л; 735–21544 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы. Уровень КФК не коррелирует с тяжестью клинических проявлений, но может использоваться для оценки ответа на терапию. Повышение концентрации С-реактивного белка встречается нечасто [1, 10, 11].

Игольчатая электромиография (ЭМГ) скелетных мышц подтверждает первично-мышечный уровень поражения (уменьшение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, спонтанная активность мышечных волокон) [1, 6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц с использованием разных импульсных последовательностей выявляет их воспалительное поражение и, при необходимости, помогает выбрать мышцу для биопсии. МР-картина позволяет предположить давность поражения мышц, а в последующем в динамике помогает оценить ответ на терапию. На начальных стадиях обнаруживаются признаки отека в виде фокального или диффузного повышения интенсивности сигнала в режимах T2, STIR. На поздних стадиях определяются мышечная атрофия, жировая инфильтрация/замещение мышц [1]. Показано, что разные формы первично-мышечных поражений имеют характерные МР-паттерны (распределение отека, атрофии, инфильтрации/замещения и отека фасции). При НАМ преимущественно поражаются латеральные ротаторы бедра, ягодичные мышцы, медиальный и задний компартменты бедра [12].

Важную роль в постановке диагноза, особенно в случае сероотрицательных форм НАМ, играет патоморфологическое исследование биоптата мышцы, которое остается «золотым стандартом» диагностики [1]. Для НАМ характерно наличие некроза, миофагоцитоза и регенерации мышечных волокон. Выявляются инфильтраты из макрофагов при отсутствии Т-клеток, главный комплекс гистосовместимости 1-го типа экспрессируется нерегулярно. Сверхэкспрессия описана при некротизирующем аутоиммунном миозите, вызванном статинами. В некоторых случаях в утолщенных сосудистых стенках обнаруживаются депозиты комплемента [9, 11].

В настоящее время для диагностики ИВМ актуальными являются критерии EULAR 2017 г., которые основаны на данных клинико-лабораторных и патоморфологических исследований [13].

Терапия некротизирующих миопатий. В связи с редкостью НАМ нет крупных исследований по оценке эффективности их терапии [14, 15]. Лечение направлено на снижение воспаления и восстановление мышечной силы, минимизацию внемышечных проявлений с соблюдением профилактики нежелательных эффектов терапии [1, 3].

Терапией 1-й линии являются глюкокортикостероиды (ГКС) перорально или в качестве пульс-терапии [11]. ГКС обычно назначаются в дозе 0,7–1,0 мг/кг массы тела, с максимальной дозой 60 мг/сут [3]. Прием ГКС продолжается до восстановления мышечной силы в максимально возможном объеме, для чего обычно требуется 2–4 мес. Затем дозу постепенно снижают, обычно на 10 мг каждые 4 нед. Постепенное и растянутое во времени снижение дозы ГКС необходимо для профилактики развития обострений [3]. Использование пульс-терапии рационально у пациентов с тяжелым течением миозита с нарушением ходьбы или дисфагией, а также при наличии внемышечных проявлений. При необходимости длительного приема не рекомендуется снижать дозу ГКС меньше 10 мг/сут. Сопутствующие заболевания (диабет, остеопороз) ограничивают возможность использования ГКС [1, 11].

Подавляющее большинство пациентов (до 90 %) с НАМ нуждаются в подключении терапии 2-й линии в течение 6 мес, из них 50 % требуют назначения 4 препаратов для контроля активности болезни [1, 16]. Это определяет трудности подбора терапии НАМ и раннего добавления иммуносупрессивных препаратов. Показаниями к назначению 2-й линии терапии одномоментно с ГКС являются выраженные парезы в дебюте болезни, а также наличие внемышечных проявлений. В терапии 2-й линии используют внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), такролимус, метотрексат, азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, ритуксимаб, а также плазмообмен [3, 11].

Большинство пациентов сталкиваются с обострениями при снижении дозы препаратов или отмене терапии, что приводит к необходимости продолжительной иммуносупрессии. Полная отмена лечения возможна при отсутствии рецидивов по крайней мере в течение 2 лет наблюдения [11]. Кроме медикаментозной терапии пациенты нуждаются в реабилитации, направленной на восстановление мышечной силы, уменьшение дисфагии и профилактику осложнений, связанных с гиподинамией [1, 3].

Предложены 3 паттерна ответа на лечение:

- хороший ответ на терапию в течение 2–3 мес и восстановление без неврологического дефицита (32 % пациентов);
- рефрактерность к иммуносупрессии, на фоне которой отмечаются нормализация уровня КФК и неполное восстановление мышечной силы (56 % пациентов);
- минимальный ответ на терапию и прогрессирующее ухудшение состояния (12 % пациентов) [10].

Представляем 2 клинических случая.

Клинический случай 1

Пациентка Н., *39 лет, была госпитализирована в Ильинскую больницу в мае 2020 г. с жалобами на выраженную общую слабость, снижение силы мышц рук и ног, боль в мышцах при движении. Считает себя больной с апреля 2020 г., когда у нее остро развилась непереносимость физических нагрузок, стало трудно подниматься по лестнице, а затем вставать из положения лежа.*

Обследована в поликлинике по месту жительства; проведенные ультразвуковое исследование органов брюшной полости, органов малого таза, щитовидной железы, МРТ головного мозга, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, позвоночника, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия не выявили патологии. На 14-й день болезни обнаружено повышение уровней АЛТ до 482 Ед/л, АСТ до 660 Ед/л, КФК до 999 Ед/л. При игольчатой ЭМГ выявлено текущее первично-мышечное поражение.

При поступлении в стационар: состояние средней степени тяжести за счет неврологического дефицита с нарушением двигательной активности, 3 балла по шкале Рэнкина. Вялый тетрапарез, снижение мышечной силы в проксимальных отделах рук до 3 баллов, в ногах до 4 баллов, симметричное снижение сухожильных рефлексов. Данные лабораторных исследований представлены в таблице.

С учетом клинической картины, острого повышения уровней КФК (в динамике до 15 000 Ед/л) и трансаминаз, данных ЭМГ был заподозрен полимиозит. МРТ мышц и мягких тканей бедер (рис. 1) выявила распространенный диффузный отек мышц с 2 сторон с повышением сигнала в режимах T2 и STIR. Преимущественно вовлечены большие ягодичные мышцы, большие приводящие, латеральные широкие, прямые мышцы бедра. В режиме T1 мышцы характеризуются нормальным сигналом, что

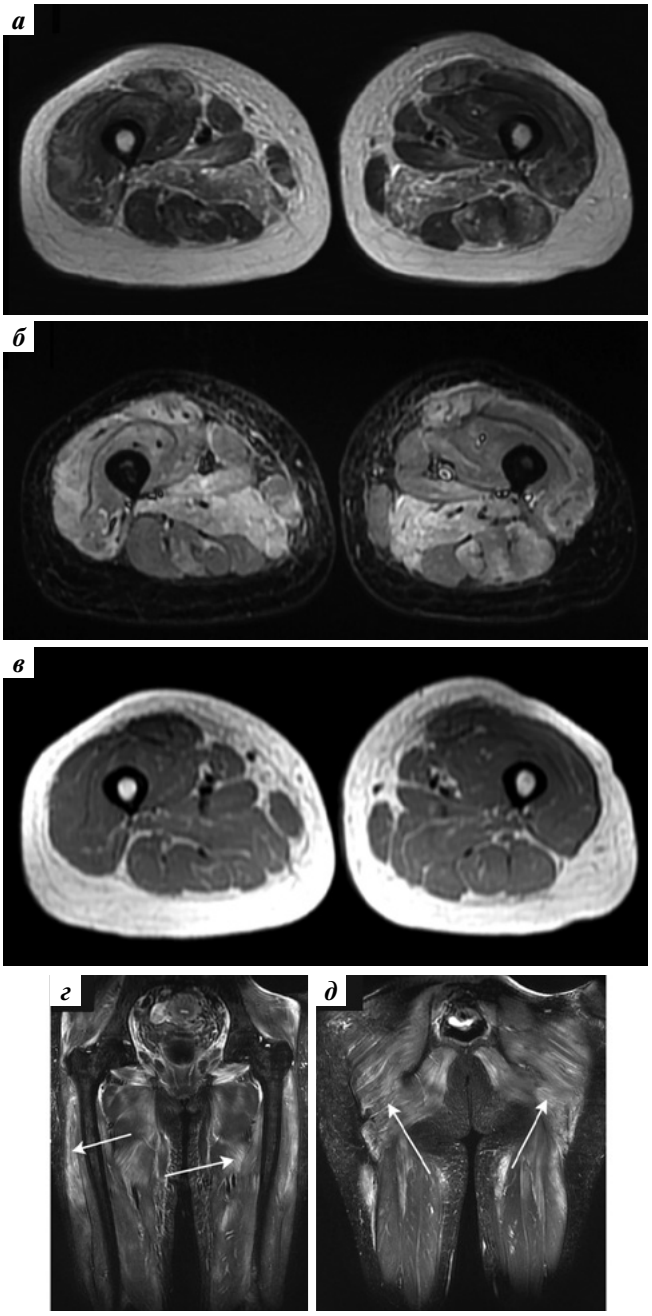


Рис. 1. *Магнитно-резонансная томография в режимах Т2-взвешенных изображений (а) и STIR (б) демонстрирует симметричное повышение сигнала от мышц бедер, соответствующее отеку. В большей степени поражены большие приводящие, латеральные широкие и прямые мышцы. В режиме Т1-взвешенных изображений (в) мышцы характеризуются нормальным сигналом, что говорит об отсутствии жировой дистрофии и, соответственно, острой фазе воспаления. На корональных срезах в режиме STIR (г, д) видны распространенное поражение, вовлечение ягодичных мышц (указаны стрелками)*

Fig. 1. *Magnetic resonance imaging T2-weighted images (a) and STIR (б) pulse sequences demonstrate symmetrical increased signal intensity from the thigh muscles, corresponding to edema. The adductor magnus muscles, vastus lateralis muscles and rectus femoris muscles are more affected. In the T1-weighted images (в), the muscles are characterized by a normal signal intensity, which indicates the absence of fatty atrophy and, accordingly, the acute phase of inflammation. Coronal sections in STIR (г, д) show a widespread lesion, involvement of the gluteal muscles (arrows)*

свидетельствует об отсутствии жировой дистрофии и, соответственно, острой стадии поражения. Подкожная жировая клетчатка отечна по передней поверхности бедер, фасциит портняжной мышцы справа и собственной фасции бедра по передне-медиальной поверхности.

С 1-х суток наблюдения начата терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела, на фоне которой отмечалось снижение уровней КФК и трансаминаз. Однако к 6-м суткам у пациентки увеличилась слабость в ногах, в связи с чем, не дожидаясь результатов иммуноблота на аутоантитела, с 8-го дня наблюдения начат курс ВВИГ по 2 г/кг массы тела в течение 5 дней.

К 11-м суткам наблюдения были получены отрицательные результаты иммуноблота антинуклеарных антител (антиSm, RNP/Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, dsDNA,CENP-B, Jo-1, Histone, Nucleosome, Rib P, AMA-M2), иммуноблота миозитспецифических и миозитассоциированных антител (Mi2b, Ku, Pm-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12 EJ, OJ, Ro-52). Выявлено высокое содержание анти-SRP-антител (+++). Согласно критериям EULAR/ACR 2017 г., на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных была диагностирована вероятная НАМ, ассоциированная с анти-SRP-антителами.

После установления диагноза, с 12-х суток наблюдения начата терапия метотрексатом внутривенно в начальной дозе 10 мг/нед, с постепенным повышением дозы до 15 мг/нед. На фоне тройной иммуносупрессивной терапии отмечено снижение уровня КФК. Продолжались активная физическая реабилитация, динамический контроль лабораторных показателей.

На 18-е сутки наблюдения у пациентки вновь возникло клинико-лабораторное ухудшение в виде нарастания мышечной слабости, миалгий, повышения уровня КФК. В связи с неустойчивым клиническим состоянием и отрицательной лабораторной динамикой к терапии добавлен ритуксимаб в дозе 1000 мг с 2-недельным перерывом (далее каждые 6 мес). В связи с высокими инфекционными рисками проводилась профилактика пневмоцистной пневмонии. Перед началом лечения при помощи теста T-Spot исключен туберкулез. На фоне 4-компонентной иммуносупрессивной терапии была отмечена постепенная положительная динамика в виде снижения уровня КФК, нарастания мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам. Суммарно проведено 3 цикла введения ВВИГ в дозе 2 мг/кг массы тела с интервалом 1 мес. Пациентка продолжила медикаментозное и восстановительное лечение амбулаторно.

При неврологическом обследовании в ходе повторной госпитализации для введения ВВИГ (через 3 мес от начала лечения) пациентка самостоятельно встает, нуждается в поддержке при ходьбе, уровень КФК <1000 Ед/л.

Через 1 мес от начала терапии ГКС доза метилпреднизолона постепенно снижалась вплоть до полной отме-

ны к 6-му месяцу от начала лечения. На фоне продолжения терапии метотрексатом в дозе 15 мг/нед и ритуксимабом 1000 мг каждые 6 мес у пациентки отмечается устойчивая положительная динамика. При контрольном обследовании через 7 мес лечения у пациентки нет мышечной слабости, оценка по шкале Рэнкина — 0 баллов; уровни трансаминаз и КФК в норме (рис. 2).

За этот период составила 2 кг в месяц. В ходе стандартного обследования (общий анализ крови, гормоны щитовидной железы и т.п.) не выявлено отклонений от нормы.

По мере развития болезни общее состояние и самочувствие прогрессивно ухудшались, нарастали слабость и атрофии мышц. Пациентка перестала самостоятельно вставать из положения лежа, садиться и с трудом

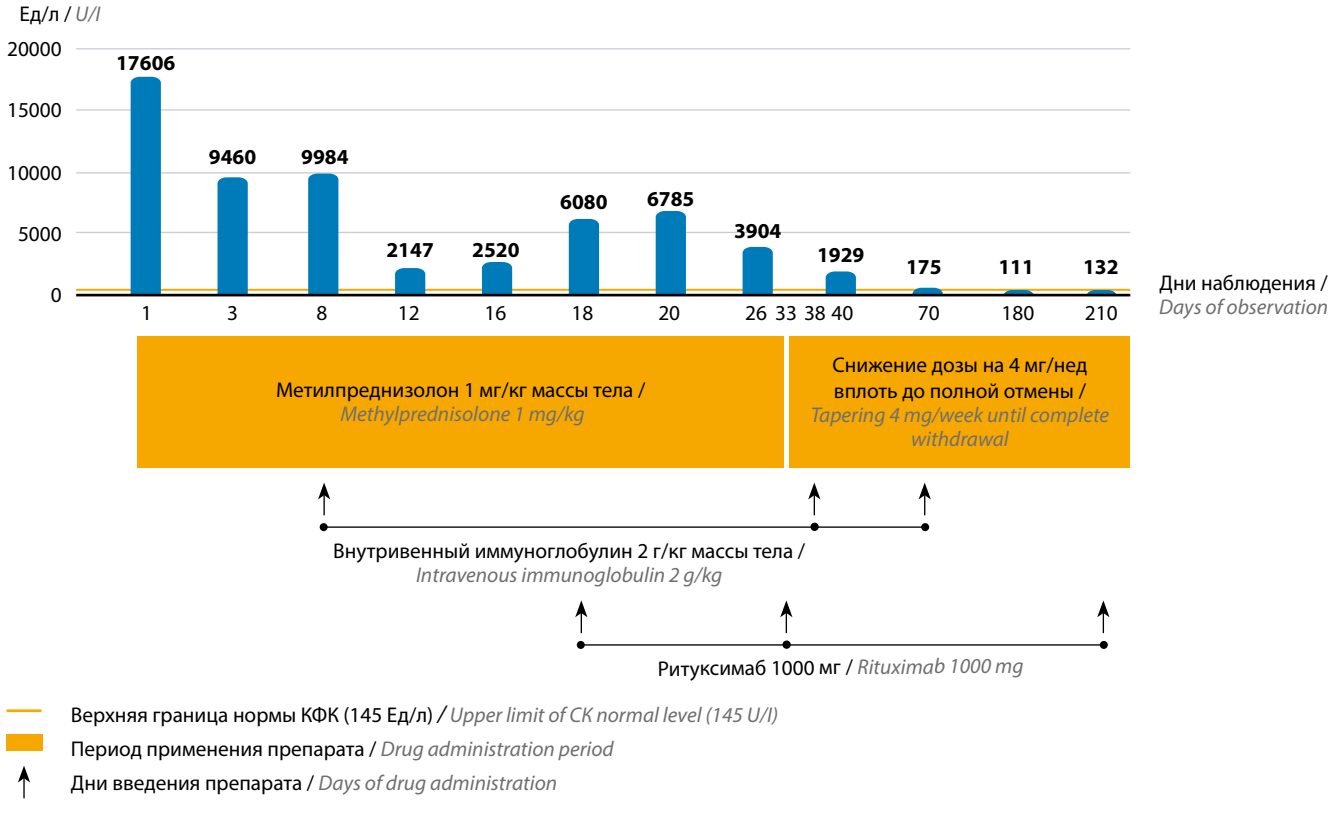


Рис. 2. *Изменение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови пациентки Н. на фоне проводимого лечения. На фоне применения метилпреднизолона с 1-го дня наблюдения отмечается снижение уровня КФК, однако в связи с отрицательной клинической динамикой с 8-го дня наблюдения начата 2-я линия терапии — введение внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела в течение 5 дней, суммарно проведено 3 цикла введения. После получения результатов иммуноблота на миозитспецифические антитела начата 3-я линия терапии — прием метотрексата в дозе 10 мг, что не привело к стабилизации состояния пациентки и сопровождалось повторным повышением уровня КФК, в связи с чем начата 4-я линия терапии — прием ритуксимаба в дозе 1000 мг по стандартной схеме*

Fig. 2. *Dynamics of creatine phosphokinase (CK) levels in the blood of patient N. during the treatment. A decrease of CK level was observed from the 1st day of methylprednisolone therapy, but due to the worsening of the patient's condition from the 8th day of observation the 2nd line therapy with intravenous immunoglobulin 2 g/kg in total, given over 5 days was started, 3 cycles of intravenous immunoglobulin were administrated. After the results of myositis-specific antibodies immunoblot was obtained, the 3rd line of therapy was started — methotrexate 10 mg, which did not lead to stabilization of the patient's condition and was accompanied by a recurrent increase in CK level, for which reason the 4th line of therapy — rituximab 1000 mg according to the standard scheme was started*

Клинический случай 2

Пациентка М., *56 лет, поступила в стационар в январе 2021 г. в тяжелом состоянии с диагнозом «криптогенный гепатит, алиментарная кахексия». Считает себя больной с марта 2020 г., когда отметила снижение массы тела, общую слабость. В дальнейшем присоединились запоры, усилились слабость и снижение аппетита. Консультирована гастроэнтерологом — предположен синдром избыточного бактериального роста, хроническое воспалительное заболевание кишечника. На 10-й месяц от начала болезни появилась слабость мышц ног, стало трудно подниматься по лестнице. Потеря в массе тела поворачивалась в постели. Результаты обследования в январе 2021 г. представлены в таблице. В связи с верифицированными синдромами цитолиза и холестаза предположен диагноз аутоиммунного гепатита. Антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе не выявлено. Не выявлено данных, указывающих на паранеопластический процесс. Генез гепатита оставался неясным. За все время наблюдения маркеры системного воспалительного ответа оставались в пределах референсных значений. За 10 дней до поступления была инициирована терапия ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела, с некоторым положительным эффектом в виде снижения уровня трансаминаз.*

С целью верификации генеза поражения печени 22.01.2021 выполнена транскутанная пункционная биопсия печени. Заключение: хронический гепатит, низкая активность METAVIR A0F0. Индекс стеатоза 0. В динамике отмечалось нарастание ферментемии — повышение уровня АСТ до 4097 Ед/л, АЛТ до 6027 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы до 429 Ед/л, щелочной фосфатазы до 1053 Ед/л.

При поступлении: состояние тяжелое, выраженный нутритивный дефицит (индекс массы тела — 12,7 кг/м²), астенизация, синдром цитолиза и холестаза, безбелковые отеки (выраженный гидроторакс), нарушение двигательной активности, оценка по шкале Рэнкина — 5 баллов. Гемодинамика: тенденция к гипотензии, тахикардия. Сатурация 95 %. При неврологическом обследовании выявлен вялый тетрапарез со снижением силы мышц в проксимальных отделах рук — 1 балл, дистальных — 3 балла, в ногах — 1 балл. Сухожильные рефлексы не вызываются. Мышечный тонус диффузно снижен. Вовлечение аксиальной мускулатуры: пациентка не может поднять голову из положения лежа, при вертикализации сидит и держит голову самостоятельно.

Данные лабораторных исследований представлены в таблице. По данным МРТ шеи, туловища и бедер (от свода черепа до колен) в режимах DWI, T1-взвешенных изображений, STIR выявлен отек мышц бедер приводящей группы, в меньшей степени — передней группы мышц бедер, отек запирательных, ягодичных мышц, мышц спины (рис. 3).

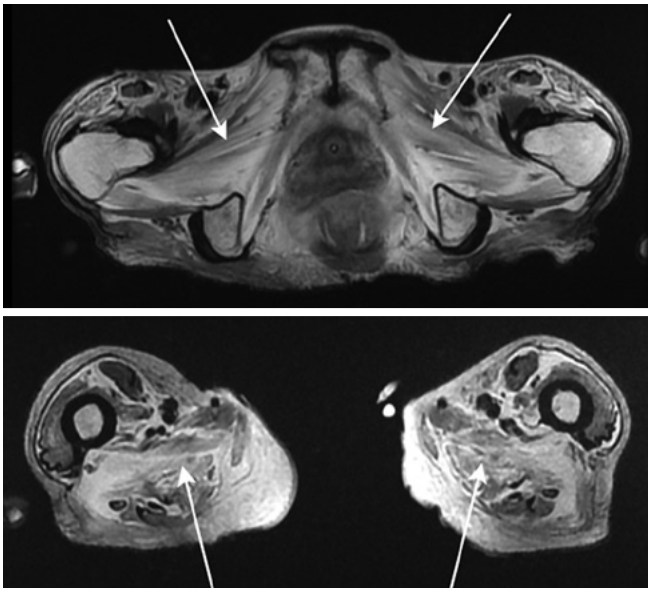


Рис. 3. *Магнитно-резонансная томография в корональной и аксиальной плоскостях, режим STIR. Повышение МР-сигнала от мышц бедер приводящей группы, наружных запирательных мышц свидетельствует об отеке. Распространенный отек подкожной и межфасциальной жировой клетчатки*

Fig. 3. *Magnetic resonance imaging, coronal and saggital planes, STIR pulse sequence. Increased signal intensity from adductor muscles, obturatorius externus muscles is a sign of muscle oedema. Widespread oedema of subcutaneous and interfascial swelling*

По данным стимуляционной ЭМГ выявлено снижение М-волн с мышц, иннервируемых срединным, локтевым, большеберцовым и малоберцовым нервами, с 2 сторон; сенсорные ответы для срединного, локтевого, икроножного и поверхностного малоберцового нервов с 2 сторон не изменены. Игольчатая ЭМГ mm. rectus femoris, femoralis справа, mm. tibialis anterior, peroneus, deltoideus слева не выявила спонтанной активности мышечных волокон; потенциалы двигательных единиц изменены по миогенному типу.

Полученные данные расценены как первично-мышечное воспалительное поражение (полимиозит), возможно, в сочетании с аутоиммунным гепатитом. Повторный онкопоиск не дал результата, продолжена терапия ГКС в дозе 1 мг/кг массы тела, с 5-го дня наблюдения в стационаре добавлен ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела.

При уточнении характера поражения мышц и печени нет отклонений от нормы по иммуноблоту аутоиммунных болезней печени (Sp-100, SLA/LP, PML, M2-3E, LKM-1, LC-1, gp210, AMA-M2, SS-A), антинуклеарного фактора, иммуноблоту миозитспецифических и миозит-ассоциированных антител. Выявлено повышение содержания анти-SRP-антител (++). Положительный анализ на аутоантитела к SRP-2 (+).

Повторная оценка биоптата печени выявила морфологическую картину умеренного паренхиматозного билирубиностаза. Обсуждался дифференциальный диагноз между токсическим (лекарственным) поражением и доброкачественным возвратным внутрипеченочным холестазом.

На основании полученных клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с критериями EULAR/ACR 2017 г. была диагностирована вероятная НАМ, ассоциированная с анти-SRP-антителами.

С учетом тяжелого течения заболевания после установления диагноза было решено дополнить терапию введением ВВИГ и ГКС. С 15-го дня наблюдения начата анти-В-клеточная терапия препаратом ритуксимаб по стандартной схеме. Применение других иммуносупрессивных препаратов было отложено в связи с повышением уровня трансаминаз. С 25-го дня наблюдения, после нормализации уровня трансаминаз, начата терапия метотрексатом в начальной дозе 7,5 мг, с постепенным повышением дозы до 10 мг еженедельно. К 50-му дню наблюдения отмечен агранулоцитоз, что потребовало временной отмены препарата и возобновления его приема в более низкой дозе (5 мг еженедельно). Иммуносупрессивная терапия сопровождалась динамическим мониторингом лабораторных показателей, профилактикой пневмоцистной пневмонии.

На фоне 4-компонентной иммуносупрессивной терапии, реабилитационных мероприятий отмечены улучшение функционального статуса, нормализация лабораторных показателей (см. таблицу). Через 2 мес после поступления в стационар масса тела пациентки

увеличилась на 10 кг (индекс массы тела – 15,2 кг/м²), она смогла пройти без средств дополнительной опоры более 50 метров, оценка по шкале Рэнкина – 3 балла. На фоне стабилизации состояния решено постепенно снизить дозу метилпреднизолона. Пациентка выписана из стационара через 4 мес от начала лечения на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии: метилпреднизолон 8 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед, ритуксимаб 1000 мг каждые 6 мес (рис. 4).

Представленные 2 клинических случая соответствуют картине НАМ тяжелого течения, ассоциированной с анти-SRP-антителами. Для НАМ характерно острое или подострое начало, с быстрым нарастанием мышечной слабости, появлением атрофий скелетных мышц и повышением уровня КФК, чаще болеют женщины в возрасте 51,3 ± 19,3 года [10]. У описанных пациенток миозиты протекали изолированно, без внемышечных проявлений.

Результаты лабораторных анализов пациентов

The results of blood tests of patients

Показатель исследования крови и нормативное значение Blood test and normal range		**Клинический случай 1** Clinical case 1	**Клинический случай 2** Clinical case 2		
		При поступлении в Ильинскую больницу On admission to the Ilyinskaya Hospital	**Перед поступлением в Ильинскую больницу** Before admission to the Ilyinskaya Hospital	**При поступлении в Ильинскую больницу** On admission to the Ilyinskaya Hospital	**После проведения лечения** Following the treatment
Общий анализ крови Complete blood count		Без особенностей In normal range	Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Тромбоцитопения Thrombocytopenia 52×10^9/л	Без особенностей In normal range
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	0–35	488	446,6	352	59
АСТ, Ед/л AST, U/l	0–35	770	518,5	96	33
ГГТ, Ед/л GGT, U/l	4–38	25	106	205	77
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	30–120	–	136,4	223	58
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/L	3,4–20,5	–	21,1	11,0	–
КФК, Ед/л CK, U/l	0–145	17606	–	168	122
ЛДГ, Ед/л LDH, U/l	50–248	1237	–	302	261
СРБ, мг/л CRP, mg/l	0–5	2,9	–	6,4	4,2
Миоглобин, мкг/л Myoglobin, µg/l	12–76	–	–	506,2	131,9
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	2,10–7,20	6,0	24,5	8,9	–
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, µmol/l	50–98	38	70	40	–

Примечание. *АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок.*

Note. *ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamyl transferase; CK – creatine phosphokinase; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein.*

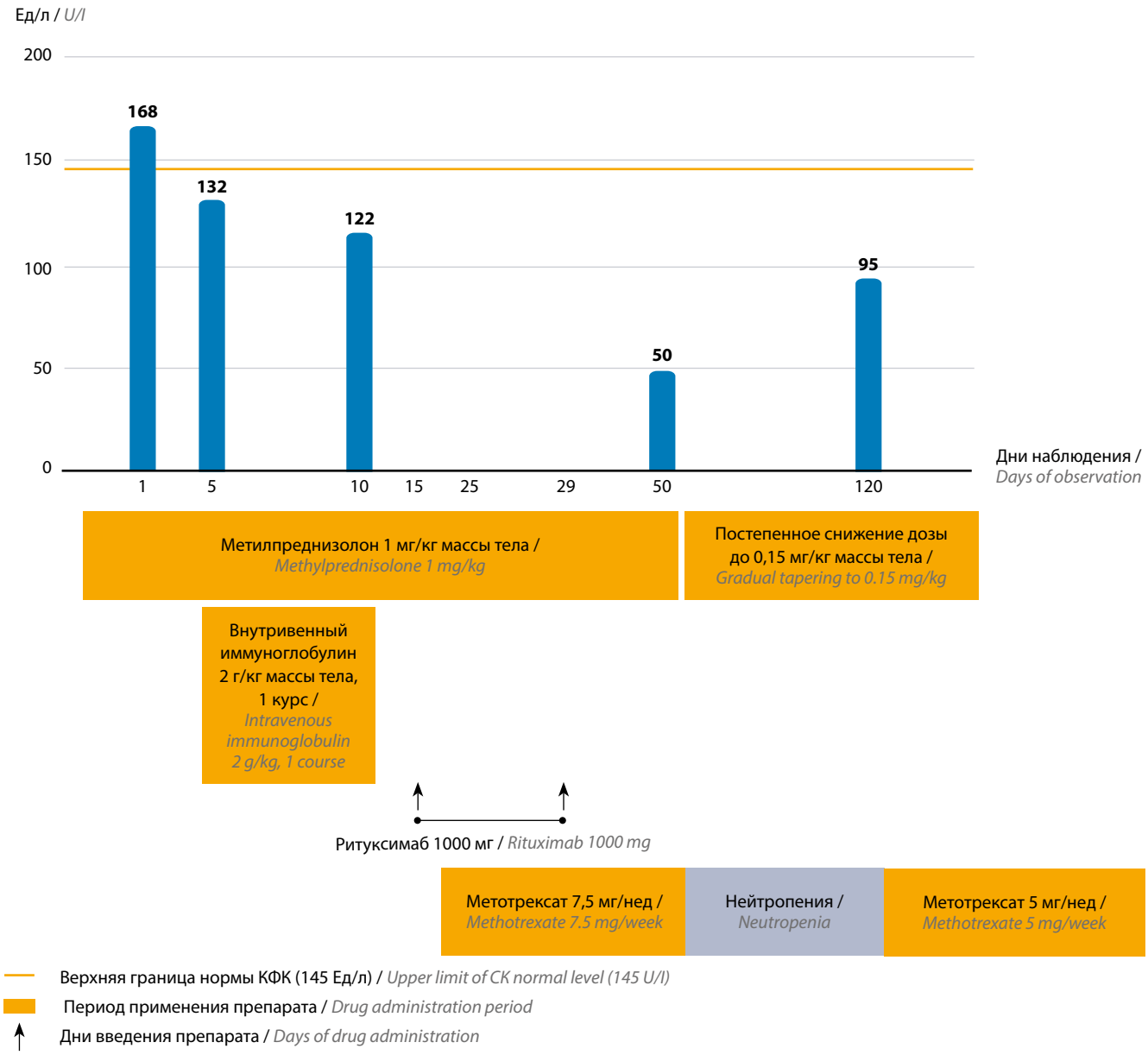


Рис. 4. *Изменение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови пациентки М. на фоне проводимого лечения. Терапия метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела инициирована за 10 дней до поступления в Ильинскую больницу, на фоне чего произошла нормализация уровня КФК. В связи с тяжелым состоянием пациентки с 5-го дня терапии начата 2-я линия терапии – введение внутривенного иммуноглобуина в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 5 дней. После получения результатов иммуноблота на миозитспецифические антитела начата 3-я линия терапии – прием ритуксимаба в дозе 1000 мг по стандартной схеме. После нормализации уровня ферментов печени начата 4-я линия терапии – прием метотрексата в дозе 7,5 мг, однако через 25 дней от начала терапии в связи с агранулоцитозом препарат был временно отменен и затем возобновлен в более низкой дозе. Крайне незначительное повышение уровня КФК связывалось с выраженностью атрофии мышц в исходе аутоиммунного процесса*

Fig. 4. *Dynamics of creatine phosphokinase (CK) levels in the blood of patient M. during the treatment. Therapy with methylprednisolone in a dose of 1mg/kg body weight was initiated 10 days before admission to Ilyinskaya Hospital. On this therapy normalization of CK level occurred, but due to the severe condition of the patient 2nd line therapy – intravenous immunoglobulin 2 mg/kg was initiated from the 5th day of admission to the hospital. After the results of myositis-specific antibodies immunoblot was obtained, the 3rd line of therapy was started – rituximab 1000 mg according to the standard scheme. After normalization of liver enzymes levels, a 4th line of therapy was initiated – methotrexate 7.5 mg, but after 25 days from the beginning of therapy due to agranulocytosis, the drug was temporarily stopped and administered then in a lower dose. A small increase in CK levels was explained by the severity of muscle atrophy in the outcome of the autoimmune process*

При диагностике ИВМ следует помнить о паранеопластических миозитах, среди которых чаще встречается дерматомиозит. У пациентов старше 50 лет в 25 % случаев обнаруживается онкологическое заболевание [17]. Чаще всего выявляют рак молочной железы, гинекологические раковые заболевания у женщин, рак легких у мужчин и онкологические болезни желудочно-кишечного тракта у обоих полов [18, 19]. В наших наблюдениях паранеопластической патологии обнаружено не было.

Сочетание миозита с артритом и интерстициальным поражением легких редко ассоциируется с онкологическими заболеваниями [9]. При НАМ злокачественные новообразования чаще встречаются при сероотрицательных формах и анти-HMGCR-ассоциированной миопатии и негативно влияют на прогноз. Наличие анти-SRP-антител не ассоциируется с онкологическими заболеваниями, и онкопоиск не требуется [11, 17, 20].

У 2-й пациентки не отмечалось значительного повышения уровня КФК, что было расценено как дистрофическая стадия болезни на фоне выраженной атрофии мышц. Оценка эффективности терапии по динамике уровня КФК была невозможна. В обоих случаях не выявлено повышения уровней маркеров системного воспаления (что согласуется с данными литературы [1]), а также отмечен типичный паттерн поражения мышц бедер с относительной сохранностью передней группы мышц бедра [21].

Обе пациентки в ходе лечения получали 4 иммуносупрессивных препарата, что, по нашему мнению, в 1-м случае было обосновано прогрессированием болезни несмотря на начатое лечение, а во 2-м случае – тяжестью течения заболевания. У обеих пациенток отмечалось сочетание нескольких факторов, связанных с плохим прогнозом: выраженные парезы, атрофия мышц, отсутствие интерстициальной болезни легких и повышение уровня С-реактивного белка [10].

Терапия была начата с применением ГКС, что не привело к стабилизации состояния в обоих случаях. По данным литературы, монотерапия ГКС может приводить к адекватному контролю болезни, но чаще быстро развивается стероидорезистентность, и большинство пациентов нуждаются в одновременном назначении ГКС и иммуносупрессоров [1]. При монотерапии ГКС снижение дозы на фоне клинического улучшения часто сопровождается обострением болезни [1, 11]. Это особенно актуально для анти-SRP-миопатии, при которой только 8 % пациентов отвечают на монотерапию ГКС [22].

Несмотря на отсутствие крупных исследований, посвященных лечению НАМ, предложены согласительные рекомендации терапии (рис. 5) [11]. Предлагается инициировать лечение с применения ГКС, а 2-ю линию терапии назначать либо одновременно с ними, либо в течение 1 мес после начала приема ГКС, в зависимости от тяжести заболевания и ответа на ГКС [1, 11].

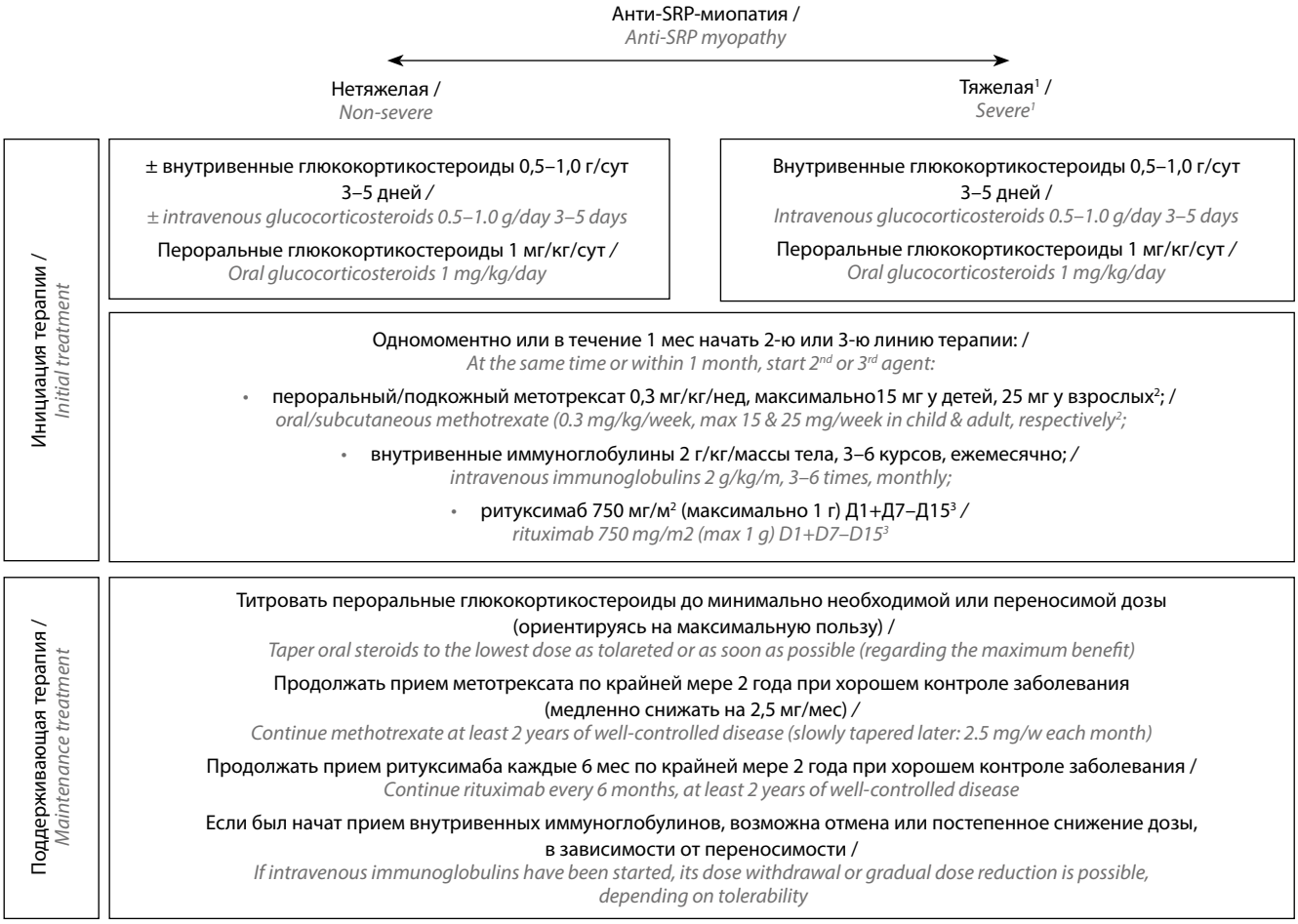
У представленных пациенток в качестве 2-й линии терапии выбрано введение ВВИГ. По данным литературы, применение ВВИГ в многокомпонентной схеме лечения чаще приводит к неполным и полным ремиссиям у пациентов с НАМ [11]. ВВИГ в высокой дозе 2 г/кг массы тела используется в случае рефрактерности к терапии 2-й или 3-й линии или в качестве альтернативы иммуносупрессорам. Монотерапия ВВИГ используется в качестве терапии 1-й линии при непереносимости ГКС [3]. Согласно консенсусным рекомендациям, ВВИГ можно использовать вместо метотрексата или в дополнение к нему в качестве 2-й линии терапии. Пациентам, отвечающим на терапию ВВИГ, рекомендуется поддерживающая доза 1 г/кг/мес в течение 3 мес [11].

В связи с необходимостью устойчивого контроля над течением заболевания обеим пациенткам в течение 1-го месяца была начата 3-я линия терапии. Согласно данным литературы, наиболее часто в качестве 3-й линии применяется метотрексат, поскольку он обладает более быстрым эффектом по сравнению с другими иммуносупрессорами, а также более благоприятным профилем побочных эффектов [1]. Метотрексат не следует назначать пациентам с интерстициальной болезнью легких, поскольку он обладает пульмонотоксичностью [1, 11]. Другими иммуносупрессорами, которые часто применяются в качестве альтернативы метотрексату при лечении НАМ, являются азатиоприн и микофенолата мофетил [1, 3, 11].

Ритуксимаб эффективен при лечении лекарственно-резистентных ИВМ и может использоваться вместо или в дополнение к метотрексату в качестве терапии 2-й линии [1]. Препарат был использован нами при лечении обеих пациенток. Стандартная схема применения ритуксимаба предполагает повторные введения препарата каждые 6 мес [1, 2, 11]. В когорте из 17 пациентов с анти-SRP-ассоциированной миопатией на лечение ритуксимабом ответили 13 человек и только 4 – нет [21]. Продолжительность эффекта также была разной – с развитием рецидива меньше, чем через 1 год, что требовало повторного введения ритуксимаба; у отдельных пациентов эффект лечения длился более 2 лет.

Согласно рекомендациям по лечению НАМ, поддерживающая терапия требуется по крайней мере в течение 2 лет от начала лечения, с последующим постепенным снижением доз препаратов [11].

На фоне многокомпонентной иммуносупрессивной терапии и активной реабилитации удалось добиться значительного улучшения состояния обеих пациенток. Следует отметить, что обеим пациенткам перед расширением иммуносупрессивной терапии был проведен скрининг на инфекционные заболевания, включая туберкулез, а также назначена профилактическая терапия против пневмоцистной пневмонии. По данным литературы, это требуется перед назначением препаратов 2-й линии (скрининг туберкулеза, гепатита В, гепатита С, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека), профилактика пневмоцистной пневмонии рациональна при снижении общего числа лимфоцитов <800/μЛ или CD4 <200/μЛ [1, 3]. Получающим длительную иммуносупрессию рекомендована вакцинация против пневмококка, а также ежегодная вакцинация от гриппа. Следует помнить о рисках развития прогрессирующей



1. Критерии тяжести: нарушение ходьбы и/или дисфагия.
1. Criteria of severity: walking difficulties and/or dysphagia.

2. Азатиоприн или мофетила микофенолат при непереносимости метотрексата.
2. Azathioprine or mycophenolate mofetil in case of methotrexate intolerance.

3. Вместе с метотрексатом при тяжелом течении.
3. Along with methotrexate, especially in severe cases.

Рис. 5. *Консенсусные критерии терапии некротизирующих миопатий по Y. Allenbach et al. (2018) [11]*

Fig. 5. *Consensus for the treatment of necrotizing myopathies Y. Allenbach et al. (2018) [11]*

мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне иммуносупрессивной терапии, что описано у пациентов с миозитами [1].

Представленные нами случаи демонстрируют тяжесть течения некротизирующих миозитов, ассоциированных с анти-SRP-антителами, с быстрым развитием вялых парезов и выраженных мышечных атрофий. Раннее установление диагноза, многокомпонентная иммуносупрессивная терапия и активные реабилитационные мероприятия позволяют добиться контроля над течением заболевания и значительного улучшения состояния больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malik A., Hayat G., Kalia J.S. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. Front Neurol 2016;7:64. DOI: 10.3389/fneur.2016.00064
2. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominguez M., Mammen A.L. Immune-mediated necrotizing myopathy. Curr Rheumatol Rep 2018;20(4):21. DOI: 10.1007/s11926-018-0732-6
3. McGrath E.R., Doughty C.T., Amato A.A. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. Neurotherapeutics 2018;15(4):976–94. DOI: 10.1007/s13311-018-00676-2
4. Ghirardello A., Borella E., Beggio M. et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. Auto Immun Highlights 2014;5(3):69–75. DOI: 10.1007/s13317-014-0060-4
5. Betteridge Z., McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. J Intern Med 2016;280(1):8–23. DOI: 10.1111/joim.12451
6. Антелава О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):191–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198

Antelava O.A. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(2):191–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
7. Rodríguez-Muguruza S., Lozano-Ramos I., Coll-Canti J. et al. Anti-SRP auto-antibodies are not specific for myositis: report of 8 cases. Joint Bone Spine 2017;84(1):103–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.12.005
8. Satoh M., Tanaka S., Ceribelli A. et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52(1):1–19. DOI: 10.1007/s12016-015-8510-y
9. Wang L., Liu L., Hao H. et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. Neuromuscul Disord 2014;24(4):335–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.01.002
10. Suzuki S., Nishikawa A., Kuwana M. et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. Orphanet J Rare Dis 2015;10:61. DOI: 10.1186/s13023-015-0277-y
11. Allenbach Y., Mammen A.L., Benveniste O. et al. Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. Neuromuscul Disord 2018;28(1):87–99. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.09.016
12. Pinal-Fernandez I., Casal-Dominguez M., Carrino J.A. et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. Ann Rheum Dis 2017;76(4):681–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210198
13. Lundberg I.E., Tjärnlund A., Bottai M. et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis 2017;76(12):1955–64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
14. Dimachkie M.M., Barohn R.J., Amato A. Idiopathic inflammatory myopathies. Neurol Clin 2014;32:595–628. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.007
15. Mammen A. Autoimmune muscle disease. Handbook of clinical neurology. 2016;133:467–84. DOI: 1016/B978-0-444-63432-0.00025-6
16. Kassardjian C.D, Lennon V.A., Alfugham N.B. et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. JAMA Neurol 2015;72:996–1003. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1207
17. Kim H.I., Chung S.H., Hwang J.E. et al. Dermatomyositis associated with cancer of unknown primary site. J Korean Med Sci 2007;22 Suppl(Suppl):S174–7. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.S.S174
18. Zantos D., Zhang Y., Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1994;21(10):1855–9.
19. Hill C.L., Zhang Y., Sigurgeirsson B. et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001;357(9250):96–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6
20. Allenbach Y., Keraen J., Bouvier A.M. et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain 2016;139(Pt 8):2131–5. DOI: 10.1093/brain/aww054
21. Pinal-Fernandez I., Parks C., Werner J.L. et al. Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(2):263–70. DOI: 10.1002/acr.22920
22. Watanabe Y., Uruha A., Suzuki S. et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosur Psychiatry 2016;87:1038–44. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313166

Вклад авторов
Ф.А. Аббасов: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Г.В. Земцова, П.А. Попов, К.И. Чехонацкая, Д.В. Кухно, М.М. Северова, М.В. Шмырева, А.А. Киндарова, Д.Ю. Щекочихин: редактирование статьи.
Authors' contributions
F.A. Abbasov: publications review, writing the article;
G.V. Zemtsova, P.A. Popov, K.I. Chekhonatskaya, D.V. Kukhno, M.M. Severova, M.V. Shmyreva, A.A. Kindarova, D.Yu. Schekochikhin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
Ф.А. Аббасов / F.A. Abbasov: https://orcid.org/0000-0003-0608-2433
Г.В. Земцова / G.V. Zemtsova: https://orcid.org/0009-0001-9437-3849
П.А. Попов / P.A. Popov: https://orcid.org/0000-0003-3300-7076
К.И. Чехонацкая / K.I. Chekhonatskaya: https://orcid.org/0000-0003-2763-0320
Д.В. Кухно / D.V. Kukhno: https://orcid.org/0009-0002-4498-6572
М.М. Северова / M.M. Severova: https://orcid.org/0000-0001-8362-8327
М.В. Шмырева / M.V. Shmyreva: https://orcid.org/0009-0007-1611-5258
А.А. Киндарова / A.A. Kindarova: https://orcid.org/0000-0002-7375-7560
Д.Ю. Щекочихин / D.Yu. Schekochikhin: https://orcid.org/0000-0002-8209-2791

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 10.04.2023. **Принята к публикации:** 11.05.2023.
Article submitted: 10.04.2023. **Accepted for publication:** 11.05.2023.

Резолюция Совета экспертов «Клинический мониторинг пациентов с болезнью Помпе с поздним началом. Влияние ферментозаместительной терапии нового поколения на клинические исходы у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом»

11 декабря 2022 г. состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили ряд вопросов мониторинга и новых подходов к терапии пациентов с болезнью Помпе с целью дальнейшего улучшения результатов лечения в России.

В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных центров: Куцев Сергей Иванович, Никитин Сергей Сергеевич, Захарова Екатерина Юрьевна, Клюшников Сергей Анатольевич, Айсанов Заурбек Рамазанович, Вашакмадзе Нато Джумберовна, Кузенкова Людмила Михайловна, Михайлова Светлана Витальевна, Котлукова Наталья Павловна, Курбатов Сергей Александрович, Курушина Ольга Викторовна.

Болезнь Помпе, или гликогеноз II типа, относится к наследственным орфанным болезням обмена веществ, вызванным дефицитом лизосомального фермента кислой альфа-глюкозидазы в результате мутации в гене *GAA*. Для болезни Помпе характерна широкая вариабельность клинических проявлений: от тяжелой фетально-неонатальной формы до стертых вариантов с медленным прогрессированием у детей старшего возраста и взрослых с преимущественным поражением скелетных и дыхательных мышц. Заболевание, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления гликогена в органах и тканях, в связи с чем соблюдение принципов и правил мониторинга пациентов, особенно двигательной и дыхательной функций, приобретает важное значение.

Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт, эксперты, представляющие федеральные центры России, сделали следующие выводы по теме «Мониторинг пациента с болезнью Помпе с поздним началом (БППН)».

Выводы обсуждения оценки дыхательной функции пациентов с БППН:

- подключить к оценке качества спирометрии у больных с БППН специалистов в области оценки дыхательной функции;
- для пациентов с болезнью Помпе важна оценка функции мышц вдоха, поскольку выдох при здоровых легких в основном осуществляется пассивно. Пикфлоуметрия не основной параметр, так как оценивает экспираторные мышцы;
- оценка дыхательной функции – один из важнейших критериев оценки тяжести состояния больного и определения прогноза жизни;
- дыхательная недостаточность у больных с БППН может быстро прогрессировать в течение короткого периода времени, что определяет важность регулярного исследования функции дыхания;
- в учреждениях первичного звена обычно проводят спирометрию только в положении сидя. В положении лежа у больных с БППН функция легких может кардинально отличаться относительно положения стоя или сидя, что является проявлением дыхательной недостаточности вследствие поражения диафрагмы. У пациентов с БППН проведение спирометрии в положении лежа является обязательной процедурой для исключения гравитационного фактора, что позволяет своевременно обнаружить дыхательную недостаточность;
- в настоящее время имеются портативные спирометрические приборы, которые могут помочь врачам в мониторировании состояния больных;
- рекомендовано измерять пиковый инспираторный поток (дети с 6 лет) с регулярностью 1 раз в 6 мес.

Выводы обсуждения оценки двигательного статуса пациентов с БППН:

- при проведении теста 6-минутной ходьбы необходимо ориентироваться на минимальную клинически значимую разницу пройденной дистанции, которая составляет 30 м;
- важно включить тест вставания со стула и из положения лежа в мониторинг состояния пациента. Необходимо описать, как его выполнять и как правильно оценивать в динамике, поскольку пациент до лечения, на фоне лечения и в конце оценочного периода будет использовать разные способы подъема и выполнять тест за разное время;
- шкала Борга включена в разные клинические рекомендации и подразумевает описание пациентом

своего состояния. Необходимо включить шкалу Борга «Оценка переносимости физической нагрузки» в клинические рекомендации по болезни Помпе при оценке теста 6-минутной ходьбы;
- также рекомендованы измерение мышечной силы по MRC, тест на подъем на 4 ступеньки высотой 15 см, комбинированная проба Говерса;
- регулярность проведения тестов – 1 раз в 6 мес. В случае отсутствия ухудшения при субъективной оценке пациентом состояния на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рассмотреть возможность проведения тестов 1 раз в год.

Выводы обсуждения биомаркеров мышечного поражения для лабораторного мониторинга пациентов с БППН:
- рекомендовано определение уровня креатинфосфокиназы, возрастзависимого показателя, поэтому необходимо собрать данные для определения нормативных значений и изменения уровня при заболевании для возможного использования в диагностике и мониторинге пациентов с болезнью Помпе;
- рекомендовано определение тетрасахарида глюкозы в моче – одного из биомаркеров, который применялся при мониторинге пациентов в исследовании COMET, что может помочь при сложных диагностических случаях гетерозиготности или при псевдодефиците активности фермента;
- необходимо провести предварительные пилотные исследования уровня тетрасахарида глюкозы у пациентов до терапии и на фоне терапии и выявить, какие существуют корреляции, которые возможно было бы использовать в дальнейшем в реальной практике;
- рекомендовано определение уровней ферментов лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы. В рамках клинических исследований эксперты наблюдали снижение вплоть до нормальных референсных значений уровней креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы у некоторых взрослых больных, но в реальной практике это происходит достаточно редко.

Болезнь Помпе – курабельная миопатия, для которой разработано патогенетическое лечение. Согласно клиническим рекомендациям, рекомендовано проведение ФЗТ препаратом алглюкозидаза альфа пациентам с установленным диагнозом БППН с целью замедления прогрессирования болезни, улучшения состояния костно-мышечной системы и стабилизации дыхательной функции, повышения выживаемости и удлинения периода их жизни до наступления необходимости в вентиляции легких и кресле-коляске.

Как показывают данные длительных международных клинических наблюдений, у некоторых пациентов с болезнью Помпе может наблюдаться снижение эффективности проводимой ФЗТ препаратом алглюкозидаза альфа через ~3–5 лет. Вторичное снижение показателей, предполагающее снижение терапевтической эффективности с течением времени, подчеркивает необходимость терапии следующего поколения.

В мире разработан и зарегистрирован новый вариант ФЗТ для лечения болезни Помпе – авалглюкозидаза альфа, которая содержит увеличенное количество маннозо-6-фосфатных остатков в сравнении с алглюкозидазой альфа, что улучшает поглощение препарата ФЗТ клетками-мишенями и приводит к кратному увеличению клиренса гликогена и потенциальному улучшению клинических исходов.

Были представлены и обсуждались опубликованные данные клинического исследования COMET – рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования III фазы эффективности и безопасности нового препарата авалглюкозидаза альфа в сравнении с алглюкозидазой альфа у пациентов с БППН. В исследование включены взрослые пациенты в возрасте 16–78 лет, которые наблюдались в течение нескольких лет.

Опираясь на результаты клинического исследования COMET, а также на реальную клиническую практику, эксперты, представляющие федеральные центры России, сделали следующие выводы при обсуждении вопроса **«ФЗТ болезни Помпе нового поколения и критерии ее назначения»:**
- говоря о назначении ФЗТ при болезни Помпе, важно помнить, что речь идет о лечении жизнесохраняющем и о терапии по жизненным показаниям;
- в качестве критериев эффективности ФЗТ следует ориентироваться на результаты, фактически определенные в рамках клинических исследований, проведенных для оценки эффективности и безопасности препаратов;
- критерии ухудшения состояния детей и взрослых с БППН, получающих ФЗТ, включают комплекс различных симптомов и лабораторных данных. Ключевой критерий ухудшения при болезни Помпе – снижение дыхательной функции на 15–20 % от исходного уровня по разным дыхательным тестам без временного ограничения. Нижняя граница нормы 60 % используется как граница для назначения неинвазивной вентиляции легких; ухудшение состояния пациента может рассматриваться как критерий для смены терапии;
- у пациентов, получающих авалглюкозидазу альфа, отмечены улучшение дыхательной функции, мышечной силы, снижение частоты нежелательных инфузионных реакций и более низкий титр нейтрализующих антител. Возможно, это связано непосредственно с изменением конструкции молекулы, которая содержит в 15 раз больше фосфатных и бифосфатных лигандных остатков;

- авалглюкозидаза альфа продемонстрировала клинически более значимую эффективность по сравнению с алглюкозидазой, поэтому наивным пациентам необходимо назначать лечение более эффективным препаратом;
- представленные данные клинического исследования показывают, что клиническая динамика состояния пациентов при переключении с алглюкозидазы альфа на авалглюкозидазу альфа становится более существенной: улучшается максимальное давление вдоха, выдоха, стабилизируется форсированная жизненная емкость легких и другие показатели. Необходимо регулярное и долгосрочное применение ФЗТ, чтобы стабилизировать или улучшить состояние пациента; стабилизация состояния также считается достаточно эффективным показателем.

Эксперты отмечают необходимость сохранения одновременной доступности алглюкозидазы и авалглюкозидазы альфа в течение переходного периода внедрения препарата нового поколения, так как при переключении с одного препарата на другой не исключены анафилактоидные реакции, и, возможно, по показаниям будет необходимо продолжить лечение пациента алглюкозидазой альфа.

Эксперты в заключение пришли к следующему консенсусу:

1. Провести анализ рекомендаций и опубликованных данных по использованию дыхательных и мышечных тестов с целью определения необходимых критериев для оценки ухудшения состояния пациентов, страдающих болезнью Помпе.
2. Рассмотреть необходимость включения предложенных процедур мониторинга и тестов в Российские клинические рекомендации по болезни Помпе.
3. Провести анализ уровней креатинфосфокиназы и тетрасахарида глюкозы для определения их роли в мониторинге пациентов с болезнью Помпе.
4. Проводить обучение врачей в рамках курсов по нервно-мышечным болезням на базе Медико-генетического научного центра. Включить обсуждавшиеся параметры мониторинга пациентов с болезнью Помпе, в том числе результаты клинических исследований по ФЗТ, в курс по нервно-мышечным болезням, в блок по болезни Помпе.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственный реестр лекарственных средств. ОХЛП Нексвиазайм ЛП-№(002078)-(РГ-RU) от 31.03.2023. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62dc44e5-1640-47fc-befb-c4ae06957cb1.
2. Клинические рекомендации «Болезнь Помпе». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2019. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/317_1.
3. Diaz-Manera J., Kishnani P., Kushlaf H. et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa *versus* alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol 2021;20(12):1012–26.
4. Harlaar L., Hogrel J.-Y., Perniconi B. et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology 2019;93(19):e1756–e1767. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008441
5. Schoser B., Laforêt P., Kruijshaar M. et al. 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26–28 September 2014. Neuromuscul Disord 2015;25(8):674–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.006
6. Straub V., Kishnani P., Díaz-Manera J. et al. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in participants with late-onset Pompe disease after 145 weeks of treatment during the COMET trial. ePoster presented at the 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society (WMS 27), Halifax, Nova Scotia, Canada, 11–15 October 2022.

Публикация подготовлена С.С. Никитиным на основании заключений и выводов Совета экспертов по проблемам болезни Помпе, который состоялся при поддержке компании АО «Санофи Россия». Эксперты заявляют об отсутствии конфликта интересов и полном согласии с представленной резолюцией.