

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации**

**Молекулярные маркеры тяжести болезни и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q**

**Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий–глухоты–аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *PAX3***

**Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *MYH8***

# NEUROMUSCULAR

ТОМ 13 2 0 2 3

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ  
www.neuromuscular.ru

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**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 Е.В. Степанова**  
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. № 3. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
«Лайдер Принт».  
142104, Московская обл.,  
Подольск, ул. Свердлова, 26.  
Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

3 <sup>ТОМ 13</sup>  
'23

### 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 кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

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

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

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

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

FOUNDED IN 2011

3<sup>Vol. 13</sup>  
'23

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

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

**Send articles to e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

**Managing Editor A.V. Lukina**  
**Proofreader N.A. Vilenkina**

**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up E.V. Stepanova**  
**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 3. 1-72.  
©PH "ABV-Press", 2023

Pressa Rossii catalogue index: 90986  
Printed at the printing house  
"LIDER PRINT" 142104, Russia,  
Moscow region, Podolsk,  
St. Sverdlova, 26.  
7,500 copies. Free distribution.  
[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

### EDITOR-IN-CHIEF

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

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Polyakov, Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of 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 for medical genetics (Moscow, Russia)**

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

#### FOREIGN EDITORS

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

**Urtizberrea, 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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.К. Шакарян, И.Х. Белялетдинова, С.В. Шахгильдян, О.Е. Иванова, Т.П. Еремеева, А.П. Гмыль, О.Ю. Байкова, А.Н.-И. Мустафина, Л.И. Козловская*  
**Клинико-эпидемиологическая характеристика зарегистрированных в Российской Федерации в 2015–2019 гг. случаев острого вялого миелита у детей . . . . . 10**
- А.Ю. Юрков, Т.И. Шустова, Н.С. Алексеева, В.И. Попадюк*  
**Роль вегетативной нервной системы в развитии гипотонусной дисфонии . . . . . 18**
- И.А. Комаров, А.Р. Малахова, Т.П. Васильева, Е.Ю. Шукан, О.Ю. Александрова, Р.А. Зинченко, А.В. Поляков, С.С. Никитин, Е.Ю. Сапего, С.И. Куцев*  
**Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации . . . . . 25**

### ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- К.Д. Попов, Т.М. Алексеева, В.Д. Назаров, А.И. Власенко, С.М. Малышев*  
**Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы) . . . . . 33**
- М.С. Скорикова, Д.В. Влодавец*  
**Общие принципы вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями . . . . . 40**

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Т.В. Маркова, В.В. Мавлюкеева, Б.Г. Гинзбург, О.А. Шагина, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали*  
**Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *РАХ3* . . . . . 48**
- В.К. Мисиков, А.П. Коваленко, А.А. Кондур*  
**Ботулинотерапия в лечении дистонического сколиоза при генерализованной дистонии (клиническое наблюдение) . . . . . 54**
- И.В. Шаркова, С.С. Никитин, Т.В. Маркова, А.Э. Восканян, Е.А. Мельник, О.А. Шагина, Е.Л. Дадали*  
**Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *МУН8* . . . . . 64**

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 70



## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- A.K. Shakaryan, I.Kh. Belyaletdinova, S.V. Shakhgildyan, O.E. Ivanova,  
T.P. Ereemeeva, A.P. Gmyl, O.Yu. Baykova, A.N.-I. Mustafina, L.I. Kozlovskaya*  
**Clinical and epidemiological characteristics of acute flaccid myelitis cases  
in children registered in the Russian Federation in 2015–2019. . . . . 10**
- A.Yu. Yurkov, T.I. Shustova, N.S. Alekseeva, V.I. Popadyuk*  
**The role of the autonomic nervous system in the development  
of hypotonic dysphonia . . . . . 18**
- I.A. Komarov, A.R. Malakhova, T.P. Vasilyeva, E.Yu. Shukan, O.Yu. Aleksandrova,  
R.A. Zinchenko, A.V. Polyakov, S.S. Nikitin, E.Yu. Sapego, S.I. Kutsev*  
**Socioeconomic efficiency of neonatal screening for spinal muscular  
atrophy in the Russian Federation. . . . . 25**

### LECTURES AND REVIEWS

- K.D. Popov, T.M. Alekseeva, V.D. Nazarov, A.I. Vlasenko, S.M. Malyshev*  
**Molecular markers of disease severity and response to nusinersen  
therapy in 5q spinal muscular atrophy (literature review) . . . . . 33**
- M.S. Skorikova, D.V. Vlodavets*  
**General principles of vaccination of patients with neuromuscular diseases . . . . . 40**

### CLINICAL CASE

- T.V. Markova, V.V. Mavlyukeeva, B.G. Ginzburg, O.A. Shchagina,  
S.S. Nikitin, E.L. Dadali*  
**Clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with a syndrome  
of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs, caused  
by a mutation in the *PAX3* gene . . . . . 48**
- V.K. Misikov, A.P. Kovalenko, A.A. Kondur*  
**Methodology of botulinum therapy in the treatment of dystonic scoliosis  
in generalized dystonia (clinical case) . . . . . 54**
- I.V. Sharkova, S.S. Nikitin, T.V. Markova, A.E. Voskanyan, E.A. Melnik,  
O.A. Shchagina, E.L. Dadali*  
**Clinical and genetic characteristics of type 7 distal arthrogryposis caused  
by a pathogenic variant in the *MYH8* gene . . . . . 64**

### INFORMATION FOR AUTHORS. . . . . 70

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-10-17



# Клинико-эпидемиологическая характеристика зарегистрированных в Российской Федерации в 2015–2019 гг. случаев острого вялого миелита у детей

А.К. Шакарян<sup>1,2</sup>, И.Х. Белялетдинова<sup>3</sup>, С.В. Шахгильдян<sup>1,4</sup>, О.Е. Иванова<sup>1,5</sup>, Т.П. Еремеева<sup>1</sup>, А.П. Гмыль<sup>1</sup>, О.Ю. Байкова<sup>1</sup>, А.Н.-И. Мустафина<sup>1</sup>, Л.И. Козловская<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); Россия, 108819 Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1;

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

<sup>3</sup>ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, 18;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 63;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Армен Каренович Шакарян [armen2@mail.ru](mailto:armen2@mail.ru)

Острый вялый миелит – синдромокомплекс, характеризующийся развитием острого вялого паралича одной или нескольких конечностей вследствие поражения передних рогов спинного мозга, возникающего на фоне вирусной инфекции. Ежегодно в РФ регистрируется >300 случаев острого вялого паралича, подавляющее большинство из них имеют неинфекционную этиологию. В ряде случаев у пациентов развивается комплекс симптомов, сходных с полиомиелитом, но без выделения полиовирусов из образцов стула. Клинические характеристики таких случаев включают острое начало заболевания, лихорадку, наличие стойкого периферического асимметричного пареза/паралича преимущественно проксимальных отделов конечностей при отсутствии патологических рефлексов, тазовых нарушений или пирамидных симптомов. В зарубежной литературе этот симптомокомплекс получил название «острый вялый миелит».

В статье приводится анализ 18 случаев острого вялого миелита, выявленных в РФ в период с 2015 по 2019 г. Отмечена четкая сезонность болезни с июля по ноябрь. Исследования образцов фекалий, цереброспинальной жидкости и крови не выявили возбудителя. У всех пациентов независимо от терапии отмечалась положительная динамика, но полного восстановления добиться не удалось: сохранялись парезы разной степени выраженности, преимущественно проксимальных отделов конечностей.

Таким образом, случаи острого вялого миелита, определяемые как случаи острого вялого паралича неизвестной этиологии, требуют дополнительного наблюдения и расширенного алгоритма лабораторных исследований, направленных на поиск возможного этиологического агента.

**Ключевые слова:** острый вялый паралич, острый вялый миелит, полиовирус, неполиоэнтеровирус

**Для цитирования:** Шакарян А.К., Белялетдинова И.Х., Шахгильдян С.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика зарегистрированных в Российской Федерации в 2015–2019 гг. случаев острого вялого миелита у детей. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):10–7. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-10-17

## Clinical and epidemiological characteristics of acute flaccid myelitis cases in children registered in the Russian Federation in 2015–2019

A.K. Shakaryan<sup>1,2</sup>, I.Kh. Belyaletdinova<sup>3</sup>, S.V. Shakhgildyan<sup>1,4</sup>, O.E. Ivanova<sup>1,5</sup>, T.P. Ereemeeva<sup>1</sup>, A.P. Gmyl<sup>1</sup>, O.Yu. Baykova<sup>1</sup>, A.N.-I. Mustafina<sup>1</sup>, L.I. Kozlovskaya<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-biological Products RAS (Institute of Poliomyelitis); Build. 1, Household 8, Settlement of the Institute of Poliomyelitis, Moskovskiy Settlement, Moscow 108819, Russia;

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

<sup>3</sup>Research Institute for Systems Biology and Medicine; 18 Nauchnyy Proezd, Moscow 117246, Russia;

<sup>4</sup>Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Armen Karenovich Shakaryan [armen2@mail.ru](mailto:armen2@mail.ru)

Acute flaccid myelitis is a syndrome characterized as the development of acute flaccid paralysis of one or more limbs due to lesions of the anterior horns of the spinal cord, which occurs against the background of a viral infection. More than 300 acute flaccid paralysis cases are registered in the Russian Federation annually, most of them are of a non-infectious etiology. In some cases, patients develop a complex of symptoms similar to poliomyelitis, but without isolation of polioviruses from stool samples. Clinical characteristics of such cases include acute onset, fever, persistent peripheral asymmetric paresis/paralysis of predominantly proximal parts of the limbs, and absence of pathological reflexes, pelvic disturbances, or pyramidal symptoms. In literature, such complex of symptoms is referred as acute flaccid myelitis.

We provide an analysis of 18 cases of acute flaccid myelitis detected in the Russian Federation in the period from 2015 to 2019. A clear seasonality of the disease from July to November was noted. Studies of faecal samples, cerebrospinal fluid and blood samples did not reveal the pathogen. In all patients, regardless of therapy, there was a positive trend, but complete recovery was not achieved: paresis of varying severity persisted, mainly in the proximal extremities. Therefore, acute flaccid myelitis cases as acute flaccid paralysis cases of unknown etiology require an additional observation and an expanded algorithm of laboratory investigation aimed at finding a possible pathogen.

**Keywords:** acute flaccid paralysis, acute flaccid myelitis, poliovirus, non-polio enterovirus

**For citation:** Shakaryan A.K., Belyaletdinova I.Kh., Shakhgildian S.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute flaccid myelitis cases in children registered in the Russian Federation in 2015–2019. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):10–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-10-17

## Введение

Острый вялый миелит (ОВМ) — синдромокомплекс, характеризующийся развитием острого вялого паралича (ОВП) одной или нескольких конечностей, с редким вовлечением бульбарных мышц, поражением передних рогов спинного мозга, охватывающим один или несколько его сегментов (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), возникающий на фоне вирусной инфекции [1].

Термин «острый вялый миелит» был введен в США для дифференцирования данного синдромокомплекса от понятия «синдром ОВП», который используется в контексте полиовирусной инфекции.

В 2014 г. в США возникла вспышка респираторных болезней, вызванная энтеровирусом D68 (EV-D68) (1153 подтвержденных случая), совпавшая по времени и территориальному признаку с увеличением числа случаев ОВМ. В мазках из носоглотки и пробах стула от пациентов с ОВМ энтеровирус EV-D68 выделялся чаще других: от 22 % до 45 % случаев [1]. Несмотря на все попытки, выделить возбудитель из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не удалось. В литературе описаны единичные случаи выделения вируса из ЦСЖ: дважды был обнаружен EV-D68 [2, 3], у одного пациента — CVA16 [3], еще у одного — CVA2 [4]. В 2016 г. на мышинной модели показана возможность EV-D68 вызывать парезы и параличи при периферическом (при внутримышечном — 100 %, при интраназальном — 2,7 %) введении [5]. У мышей, инфицированных

EV-D68, отмечалось поражение мотонейронов передних рогов спинного мозга, топически соответствующих парализованным конечностям (как и у детей с ОВМ). Также вирус, выделенный из спинного мозга инфицированных мышей, вызывал заболевание при инъекции наивным особям [5]. Это подтверждает биологическую достоверность связи между инфекцией EV-D68 и возникновением ОВМ. Отсутствие EV-D68-положительных образцов у пациентов с ОВМ может быть результатом длительного периода от начала болезни до исследования ЦСЖ или отсутствия вируса в субарахноидальном пространстве, несмотря на его присутствие в спинном мозге [6].

Выявление этиологической роли EV-D68 в развитии ОВМ привело к усилению мониторинга за синдромом ОВМ и этим вирусом. Полиомиелитоподобное заболевание (или полиомиелитическую форму болезни) могут вызывать и другие вирусные патогены человека, такие как энтеровирусы EV-A71 и EV-D70, вирусы клещевого энцефалита, Западного Нила, японского энцефалита и др. С другой стороны, большинство случаев с развитием, сходным по клинической картине с развитием параличей и парезов конечностей (синдром ОВП), имеют неинфекционную этиологию, доброкачественное течение и заканчиваются полным выздоровлением. Начиная с 2014 г. в разных странах стали регистрировать случаи ОВМ, часто описываемые как полиомиелитоподобное заболевание невыясненной этиологии [7–13], однако общего этиологического агента для данных случаев

не выявлено. ОВМ чаще всего возникает у детей младшего возраста, характеризуется острым началом и развивается после фебрильного заболевания [1, 2]. Парез одной или нескольких конечностей наступает быстро, с периодом нарастания от нескольких часов до нескольких дней. Парезы и параличи конечностей могут быть асимметричными, как правило, слабость возникает в проксимальных отделах. Мышечный тонус в пораженной конечности резко снижается, сухожильные рефлексы отсутствуют. При проведении МРТ выявляются очаги поражения серого вещества спинного мозга [14]. Один из наиболее грозных симптомов ОВМ – дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, поэтому пациенты с подозрением на ОВМ должны быть немедленно госпитализированы [14].

Диагностика ОВМ может быть основана на интерпретации клинических признаков наряду с результатами лабораторных, нейровизуализационных и электрофизиологических тестов. При исследовании ЦСЖ могут выявляться воспалительные изменения, по данным МРТ характерно усиление сигнала в режиме T2 преимущественно от серого вещества спинного мозга, иногда продолговатого мозга. Электромиография (ЭМГ) игольчатым электродом в ряде случаев выявляет признаки поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга. В связи со сходной клинической картиной ОВМ следует дифференцировать от иных патологий, включая инфекционные полинейропатии, острый диссеминированный энцефаломиелит, заболевания спектра оптикомиелита Дейвика и инфекционные миелиты [14].

В данной работе приводятся описания случаев ОВМ, которые мы наблюдали в РФ в 2015–2019 гг.

### Материалы и методы

**Пациенты.** Нами проанализированы истории болезни 18 пациентов в возрасте от 10 мес до 14 лет, у которых развивался синдромокомплекс, соответствовавший критериям ОВМ. Пациенты получали лечение в разных стационарах г. Москвы.

**Инструментальные методы исследования.** Всем пациентам проводилась МРТ на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,0–1,5 Т. Накожная ЭМГ выполнялась для регистрации биоэлектрической активности мышц в покое, при активных и пассивных движениях. Стимуляционная ЭМГ проводилась для определения функционального состояния нервов и включала исследования М-ответа, S-ответа и F-волны.

**Лабораторные методы исследования.** ЦСЖ исследовали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с детекцией в реальном времени, с использованием наборов реагентов «Амплиценс» (ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия) для выявления ДНК *N. meningitidis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, герпесвирусов

(HSV-1/2, CMV, EBV и HHV-6) и РНК энтеровирусов (EV) в клиническом материале.

Вирусологическое исследование на полиовирусы проведено в лаборатории полиомиелита и других энтеровирусных инфекций с референс-центром Всемирной организации здравоохранения по надзору за полиомиелитом (ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», Россия) согласно стандартному протоколу, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения для исследования проб от случаев ОВП [15].

Сыворотка крови пациентов, собранная не ранее 10-го дня от начала заболевания, исследована на антитела к вирусу Западного Нила в реакции нейтрализации в лаборатории биологии арбовирусов (ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН», Россия).

От родителей (законных представителей) пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

### Результаты

Больше всего случаев было выявлено в Москве (5 пациентов); по 2 случая – в Московской, Белгородской областях и Краснодарском крае; по 1 случаю – во Владимирской, Кировской, Пензенской, Липецкой, Тамбовской, Тульской, Калужской областях. У 5 из 18 пациентов заболевание имело временную связь с пребыванием на Черноморском побережье (у 3 пациентов в 2015 г., у 2 пациентов в 2019 г.): симптомы развивались в период пребывания в этом регионе или сразу после возвращения. Заболевание имело явную сезонность: все случаи были зарегистрированы с июля по ноябрь 2015, 2016 и 2019 гг. В 2017–2018 гг. пациентов с симптоматикой ОВМ выявлено не было (рис. 1).

Все пациенты до появления настоящего заболевания развивались в соответствии с возрастом, не имели хронических болезней, вакцинация проводилась в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (в том числе против полиомиелита).

Основные клинические проявления болезни у пациентов с ОВМ представлены в табл. 1. У всех пациентов появление параличей было ассоциировано с лихорадкой, которая у 55 % сопровождалась катаральными явлениями (боль в горле, насморк, кашель). Медиана периода от начала лихорадки до развития параличей составила 4 [1; 5] дня. Некоторые пациенты сообщали о болях в конечностях, в которых в последующем развивался парез. Люмбальная пункция проводилась у 15 из 18 пациентов, воспалительные изменения выявлены у 12 пациентов (табл. 2).

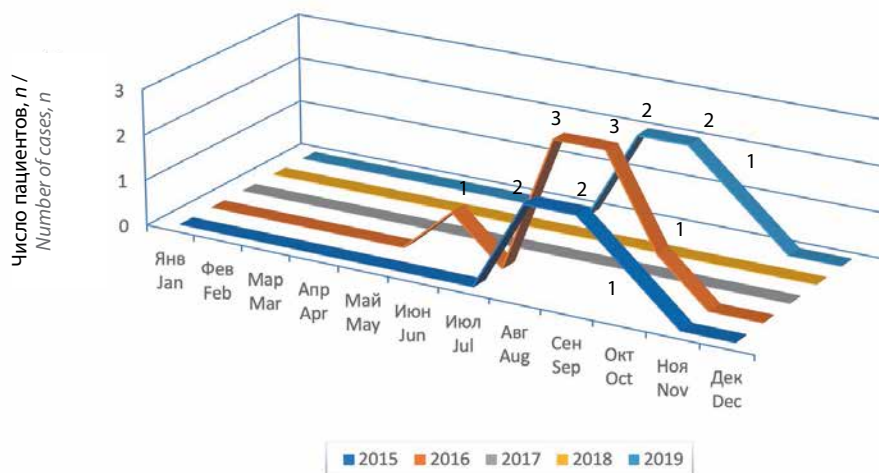


Рис. 1. Распределение 18 случаев острого вялого миелита по месяцам в период 2015–2019 гг.

Fig. 1. Distribution of 18 cases of acute flaccid myelitis by month, 2015–2019

Таблица 1. Клинические признаки у 18 пациентов с острым вялым миелитом (средний возраст — 10 лет [10 мес; 14 лет])

Table 1. Clinical features in 18 patients with acute flaccid myelitis (mean age 10 years [10 months; 14 years])

Показатель Parameter	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Лихорадка Fever	18 (100)
Катаральные проявления Catarrhal manifestations	10 (55,0)
Парез Paresis	18 (100)
Верхний монопарез Upper monoparesis	1 (5,5)
Нижний монопарез Lower monoparesis	4 (22,3)
Верхний парапарез Upper paraparesis	4 (22,3)
Нижний парапарез Lower paraparesis	1 (5,5)
Асимметричный дипарез Asymmetric diparesis	1 (5,5)
Трипарез Triparesis	2 (11,0)
Тетрапарез Tetraparesis	3 (16,6)
Тетрапарез, парез дыхательной муску- латуры Tetraparesis, paresis of the respiratory muscles	2 (11,0)
Изменения при электронейромиогра- фии Electroneuromyographic changes	15 (83,0)
Изменения на томограмме Changes on the magnetic resonance image	13 (72,0)
Остаточные параличи и мышечные атрофии Residual paralysis and muscle wasting	18 (100)

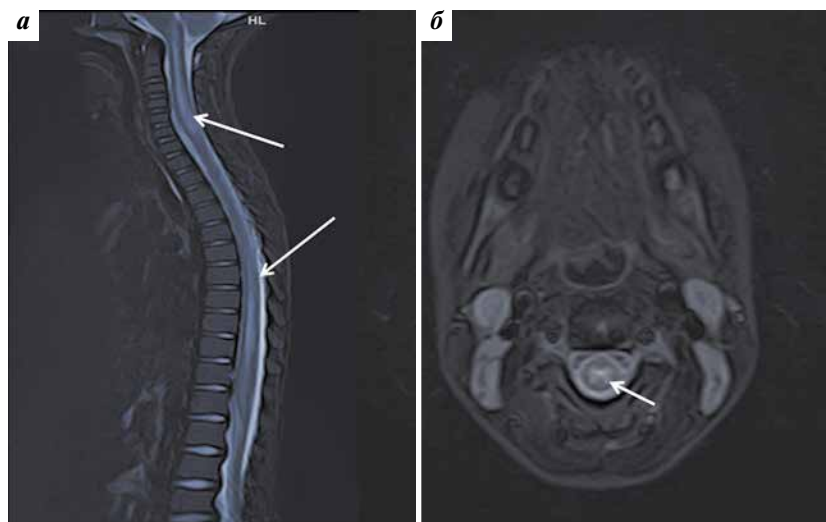
Таблица 2. Результаты анализа спинномозговой жидкости у 12 пациентов с острым вялым миелитом

Table 2. Results of analysis of cerebrospinal fluid in 12 patients with acute flaccid myelitis

Показатель Parameter	Значение (медиана [мин.; макс.]) Value (median [min; max])
Белок, г/л Protein, g/l	0,5 [0,3; 2,1]
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	2,8 [2,1; 3,4]
Плеоцитоз, кл./мкл Pleocytosis, cells/ $\mu$ l	110 [6; 250]
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	90 [45; 98]

Проведенные методом полимеразной цепной реакции исследования ЦСЖ не выявили ДНК/РНК наиболее распространенных возбудителей нейроинфекций (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, EV, HSV-1/2, CMV, EBV и HHV-6), однако в ряде случаев ЦСЖ исследовали не в остром периоде болезни. Полиовирусная этиология процесса была исключена при вирусологическом исследовании образцов стула (в 2 случаях) и комплексном эпидемиологическом исследовании. В сыворотке крови не выявлено антител к вирусу Западного Нила (5 из 18 пациентов).

У всех пациентов независимо от времени обследования относительно дебюта болезни ЭМГ выявила снижение амплитуды М-волны в паретичных мышцах при нормальной скорости проведения. В пораженных мышцах интерференционная ЭМГ выявила урежение рекрутирования потенциалов двигательных единиц (вплоть до «ритма частотола»), в покое регистрировалась денервационная спонтанная активность.



**Рис. 2.** Пример результата магнитно-резонансной томографии спинного мозга пациента с тетрапарезом и параличом дыхательной мускулатуры в аксиальной (а) и сагиттальной (б) плоскостях. Усиление сигнала в режиме T2 преимущественно от серого вещества спинного мозга на уровне шейного и грудного отделов (стрелки)

**Fig. 2.** An example of the magnetic resonance imaging of the spinal cord of a patient with tetraparesis and paralysis of the respiratory muscles in the axial (a) and sagittal (b) planes. Signal amplification in the T2 mode mainly from the gray matter of the cervical and thoracic levels of the spinal cord (arrows)

По данным МРТ у 13 (72 %) пациентов выявлено усиление сигнала в режиме T2 от серого вещества разных отделов спинного мозга (рис. 2).

### Обсуждение и выводы

В РФ осуществляется надзор за ОВП, проводимый в рамках глобальной инициативы по искоренению полиомиелита, которая предполагает регистрацию и исследование всех случаев паралитических заболеваний у детей до 15 лет. Часть представленных нами пациентов были выявлены и обследованы в рамках данной программы. Наряду с этим у части пациентов комплексное клиничко-лабораторное обследование было проведено на поздних сроках в связи с задержкой постановки диагноза из-за неадекватной клинической оценки на амбулаторном этапе, а часть пациентов не были обследованы в установленном порядке. Этот факт дает основание предполагать большее число болезней, сопровождающихся синдромом ОВМ, прошедших под различными диагнозами. С другой стороны, в рамках проведения надзора за этиологическими агентами энтеровирусной инфекции были выявлены и исследованы спорадические случаи EV-D68-инфекции, протекавшие в легкой форме [16].

Анализ исследованных случаев выявил четкую сезонность заболеваемости ОВМ. В нашем исследовании все случаи были зарегистрированы с июля по ноябрь 2015, 2016, 2019 гг., тогда как в 2017–2018 гг. пациентов с симптоматикой ОВМ выявлено не было, что коррелирует с данными литературы, в которых сообщается об отчетливой сезонной двухгодичной структуре [14]. В источниках литературы была предсказана крупная вспышка EV-D68 в 2019–2020 гг. [17]. В 2020 г. мы

не наблюдали ни одного случая ОВМ. Карантинные меры в связи с продолжающейся пандемией COVID-19, вероятно, изменили данный прогноз [17].

В нашем исследовании для случаев ОВМ было характерно острое лихорадочное начало с быстрым развитием вялых парезов, с периодом нарастания до максимального уровня, не превышающим 5 дней. При исследовании ЦСЖ у 12 из 15 пациентов были выявлены воспалительные изменения, подтверждающие инфекционно-опосредованное поражение нервной системы. У остальных пациентов люмбальная пункция либо не проводилась (3 пациента), либо была проведена на поздних сроках от начала болезни (3 пациента), что, вероятно, обусловило отсутствие воспалительных изменений.

В нашем исследовании по данным МРТ выявлено усиление сигнала в режиме T2 преимущественно от серого вещества спинного мозга, иногда продолговатого мозга, что соответствует опубликованным наблюдениям [14]. Нейрофизиологическое исследование обнаруживает снижение амплитуды М-волны при нормальной скорости проведения. Через несколько недель от начала болезни обычно регистрируются потенциалы денервации, при этом выраженность остаточного дефицита тем выше, чем больше выраженность спонтанной активности. Сохранность F-волн может указывать на лучший прогноз [14].

При выявлении симптомов ОВМ необходимо исключить такие состояния, как полиовирусная инфекция, синовит/травма (при поражении одной конечности), острый поперечный миелит, инсульт (включая спинномозговой инсульт), объемное новообразование спинного мозга (опухоль, абсцесс спинного мозга),



**Рис. 3.** Тетрапарез и атрофия мышц конечностей у ребенка 8 лет, перенесшего острый вялый миелит

**Fig. 3.** Tetraparesis and atrophy of limb muscles in a 8 y.o. child after acute flaccid myelitis

конверсионное расстройство на фоне острого инфекционного заболевания; в расширенный список также целесообразно включать острые нейропатии, плексопатии, полинейропатии, в том числе синдром Гийена–Барре. Тщательные эпидемиологический, неврологический и лабораторный анализы, МРТ спинного, головного мозга и ЭМГ способствуют установлению диагноза.

Необходимо изучить этиологические и патогенетические аспекты ОВМ. Знание об этом синдроме позволит заподозрить наличие ОВМ и обеспечить быстрый сбор образцов для диагностики (ЦСЖ, носоглоточные смывы, кал, сыворотка крови) и своевременное лечение. Следует отметить, что эффективность и понимание механизма действия иммуномодулирующего лечения (внутривенные иммуноглобулины, глюкокортикостероиды и плазмаферез) ограничены [18, 19]. На мышиных моделях инфекции нервной системы EV-D68 раннее введение внутривенного имму-



**Рис. 4.** Асимметричная атрофия мышц надплечий и плеч у пациентки 12 лет, перенесшей острый вялый миелит

**Fig. 4.** Asymmetric atrophy of the muscles of shoulder girdle's and shoulders in a 12 y.o. patient who underwent acute flaccid myelitis

ноглобулина уменьшало паралич, тогда как лечение глюкокортикостероидами приводило к увеличению титра вируса в ЦСЖ и ухудшению результатов [19]. По данным литературы, в случаях критического отека с вторичным сдавлением спинного мозга использовались глюкокортикостероиды, но индивидуальная польза в таких ситуациях неясна [14]. Отсутствие знаний о патофизиологии процесса не позволяет однозначно определить, следует отдавать предпочтение противовирусной терапии и применению моноклональных антител или иммуномодулирующей терапии (внутривенные иммуноглобулины, стероиды, плазмаферез).

В настоящее время не предложено специфического лечения для пациентов с синдромом ОВМ. В качестве терапии нами применялись высокодозные внутривенные иммуноглобулины, внутривенная пульс-терапия глюкокортикостероидами или комбинация этих методов. При необходимости проводилась стандартная симптоматическая терапия и нутритивная поддержка. У всех пациентов отмечалась положительная динамика, но независимо от вида проводимой терапии полного восстановления не удалось достичь ни в одном случае: сохранялись парезы разной степени выраженности, преимущественно в проксимальных отделах конечностей (рис. 3, 4), что требовало длительной этапной реабилитации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Messacar K., Asturias E.J., Nixon A.M. et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis—evaluating the evidence for causality. *Lancet Infect Dis* 2018;18(8):e239–e247. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30094-X
- Messacar K., Schreiner T.L., Van Haren K. et al. Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012–2015. *Ann Neurol* 2016;80(3):326–38. DOI: 10.1002/ana.24730
- Moline H., Kalaskar A., Pomputius W.F. et al. Notes from the Field: Six cases of acute flaccid myelitis in children — Minnesota, 2018. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(15):356–8. DOI: 10.15585/mmwr.mm6815a4
- Ayers T., Lopez A., Lee A. et al. Acute flaccid myelitis in the United States: 2015–2017. *Pediatrics* 2019;144(5):e20191619. DOI: 10.1542/peds.2019-1619
- Ivanova O.E., Shakaryan A.K., Morozova N.S. et al. Cases of acute flaccid paralysis associated with coxsackievirus A2: Findings of a 20-year surveillance in the Russian Federation. *Microorganisms* 2022;10(1):112–23. DOI: 10.3390/microorganisms10010112
- Hixon A.M., Yu G., Leser J.S. et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog* 2017;13(2):e1006199. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006199

7. Dickson C., Ho Mi Fane B., Squires S.G. Acute flaccid myelitis in Canada, 2018 to 2019. *Can Commun Dis Rep* 2020;46(10):349–53. DOI: 10.14745/ccdr.v46i10a07
8. Ünver O., Türkođan D., Güler S. et al. Acute flaccid myelitis outbreak through 2016–2018: A multicenter experience from Turkey. *Eur J Paediatr Neurol* 2021;30:113–20. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.10.011
9. Lang M., Mirand A., Savy N. et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Euro Surveill* 2014;19(44):20952. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.44.20952
10. Pfeiffer H.C., Bragstad K., Skram M.K. et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Euro Surveill* 2015;20(10):21062. DOI: 10.2807/1560-7917.es2015.20.10.21062
11. Varghese R., Iyer A., Hunter K. et al. Sampling the upper respiratory tract for enteroviral infection is important in the investigation of an acute neurological illness in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(4):494, 495. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.03.009
12. Crone M., Tellier R., Wei X.C. et al. Polio-like illness associated with outbreak of upper respiratory tract infection in children. *J Child Neurol* 2016;31(4):409–14. DOI: 10.1177/0883073815596613
13. Nixon A.M., Frost J., Rudy M.J. et al. Understanding enterovirus D68-induced neurologic disease: A basic science review. *Viruses* 2019;11(9):821–38. DOI: 10.3390/v11090821
14. Murphy O.C., Messacar K., Benson L. et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet* 2021;397(10271):334–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32723-9
15. World Health Organization (WHO). Manual for the virological investigation of polio. 4<sup>th</sup> edn. Geneva, Switzerland, 2004. Available online: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_IVB\\_04.10.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.10.pdf).
16. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов. *Здоровье населения и среда обитания* 2018;4(301):55–60. Butakova L.V., Trocenko O.E., Sapega E.Yu. Enterovirus infection: an overview of the situation in the world at the present stage in the context of increased migration processes. *Zdorovyie naseleniya i sreda obotaniya = Public Health and Habitat* 2018;4(301):55–60. (In Russ.)
17. Park S.W., Pons-Salort M., Messacar K. et al. Epidemiological dynamics of enterovirus D68 in the United States and implications for acute flaccid myelitis. *Sci Transl Med* 2021;13(584):eabd2400. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd2400
18. Schubert R.D., Hawes I.A., Ramachandran P.S. et al. Pan-viral serology implicates enteroviruses in acute flaccid myelitis. *Nat Med* 2019;25(11):1748–752. DOI: 10.1038/s41591-019-0613-120.
19. Hedrera-Fernandez A., Cancho-Candela R., Arribas-Arceredillo M. et al. Outbreak of enterovirus infection with neurological presentations in a pediatric population in Northern Spain: A clinical observational study. *Neuropediatrics* 2021;52(3):192–200. DOI: 10.1055/s-0041-1725008

**Благодарность.** Авторы выражают глубокую благодарность заведующей отделением психоневрологии № 2 Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Е.С. Ильиной, главному научному сотруднику О.В. Быковой и врачу-неврологу ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ» Л.Я. Ахадовой, заведующей лаборатории биологии арбовирусов ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Г.Г. Каргановой, коллективу 5-го отделения ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗМ» и лично И.В. Митрофановой и М.И. Прытковой за их помощь на всех этапах исследования.

**Acknowledgment.** The authors express their deep gratitude to the Head of the Department of Psychoneurology No. 2 of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University E.S. Iliina, chief researcher O.V. Bykova and the neurologist of the Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow Healthcare Department L.Ya. Akhadova, the Head of the Laboratory of Biology of Arboviruses of the Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-biological Products RAS (Institute of Poliomyelitis) G.G. Karganova, the staff of the Fifth Department of the Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department, and personally I.V. Mitrofanova and M.I. Prytkova for their help at all stages of the study.

#### Вклад авторов

И.Х. Белялетдинова: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание статьи;

С.В. Шахгильдян, А.П. Гмыль, О.Ю. Байкова, А.Н.-И. Мустафина: сбор данных;

Л.И. Козловская, А.К. Шакарян: сбор и обработка данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

О.Е. Иванова, Т.П. Еремеева: сбор данных, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

I.Kh. Belyaletdinova: study concept and design, data collection and processing, writing the article;

S.V. Shakhgildyan, A.P. Gmyl, O.Yu. Baykova, A.N.-I. Mustafina: data collection;

L.I. Kozlovskaya, A.K. Shakaryan: data collection and processing, writing the article, approval of the final version of the article;

O.E. Ivanova, T.P. Ereemeeva: data collection, editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Шакарян / A.K. Shakaryan: <https://orcid.org/0000-0003-3417-3631>

И.Х. Белялетдинова / I.Kh. Belyaletdinova: <https://orcid.org/0000-0003-1630-5282>

С.В. Шахгильдян / S.V. Shakhgildian: <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>

О.Е. Иванова / O.E. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0003-1784-4827>

Т.П. Еремеева / T.P. Ereemeeva: <https://orcid.org/0000-0002-7116-872X>

А.П. Гмыль / A.P. Gmyl: <https://orcid.org/0000-0002-1979-4141>

Л.И. Козловская / L.I. Kozlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-3029-1035>

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

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



**Финансирование.** Государственное бюджетное финансирование.  
**Funding.** State budget financing.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Законные представители пациентов подписали письменное информированное согласие на проведение тестирования клинических образцов и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The legal representatives of the patients signed written informed consent to the testing of clinical samples and permission to anonymous publication of the results of the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-18-24



# Роль вегетативной нервной системы в развитии гипотонусной дисфонии

А.Ю. Юрков<sup>1</sup>, Т.И. Шустова<sup>2</sup>, Н.С. Алексеева<sup>3</sup>, В.И. Попадюк<sup>4</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4;<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России; Россия, 190013 Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, 9;<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Контакты:** Александр Юрьевич Юрков [yurkovaleks@yandex.ru](mailto:yurkovaleks@yandex.ru)

**Введение.** Гипотонусная дисфония в структуре функциональных дисфоний занимает особое место по распространенности. При этом существенное влияние на течение и исход заболевания оказывает вегетативная нервная система. Однако данные о нейровегетативном статусе больных с гипотонусной дисфонией в научной литературе встречаются крайне редко и не полностью отражают его особенности.

**Цель исследования** – определить нейровегетативный статус ларингологических больных при гипотонусной дисфонии.

**Материалы и методы.** Обследовано 26 пациентов (6 мужчин и 20 женщин) с гипотонусной дисфонией и повышенной чувствительностью гортани (основная группа) и 45 пациентов (13 мужчин и 32 женщины) с повышенной чувствительностью гортани без признаков дисфонии (группа сравнения). В качестве контроля использовали данные о функциональном состоянии вегетативной нервной системы у 20 здоровых людей (5 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет. Состояние вегетативных параметров – вегетативный тонус, вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение деятельности – оценивали с помощью медицинского диагностического комплекса «Валента». Обследование больных включало анамнестический анализ, объективное исследование ЛОР-органов по общепринятым методикам и видеостробиоскопию гортани.

**Результаты.** Различия в нейровегетативных показателях между здоровыми и больными людьми очевидны, однонаправленны и указывают на развитие вегетативных нарушений в обеих группах больных. Соотношения вегетативных параметров, зафиксированные в ходе исследования, свидетельствуют об участии вегетативной нервной системы не только в развитии гиперчувствительности гортани, но и в патогенезе функциональной дисфонии по гипотонусному типу.

**Выводы.** Таким образом, нейровегетативные расстройства – вегетативная дистония и вегетативная дисфункция – являются одним из факторов патогенеза гипотонусной дисфонии.

**Ключевые слова:** гипотонусная дисфония, вегетативная нервная система, нейровегетативные расстройства

**Для цитирования:** Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Алексеева Н.С., Попадюк В.И. Роль вегетативной нервной системы в развитии гипотонусной дисфонии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):18–24. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-18-24

## The role of the autonomic nervous system in the development of hypotonic dysphonia

A. Yu. Yurkov<sup>1</sup>, T. I. Shustova<sup>2</sup>, N. S. Alekseeva<sup>3</sup>, V. I. Popadyuk<sup>4</sup><sup>1</sup>L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center under the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194291, Russia;<sup>2</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech; 9 Bronnitskaya St., Saint Petersburg 190013, Russia;<sup>3</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia**Contacts:** Aleksandr Yuryevich Yurkov [yurkovaleks@yandex.ru](mailto:yurkovaleks@yandex.ru)

**Background.** Hypotonic dysphonia occupies a special place in the structure of functional dysphonia in terms of prevalence. At the same time, the autonomic nervous system has a significant impact on the course and outcome of the disease. However, data on the neurovegetative status of patients with hypotonic dysphonia in the scientific literature are extremely rare and do not fully reflect its features.

**Aim.** To determine the neurovegetative status of laryngological patients with hypotonic dysphonia.

**Materials and methods.** 26 patients (6 men and 20 women) with hypotonic dysphonia and hypersensitivity of the larynx (main group) and 45 patients (13 men and 32 women) with hypersensitivity of the larynx without signs of dysphonia (comparison group) were examined as a control, data on the functional state of the autonomic nervous system in 20 practically healthy people (5 men and 15 women) aged 18 to 25 years were used. The state of vegetative parameters – vegetative tone, vegetative reactivity and vegetative activity support – were evaluated using the medical diagnostic complex “Valenta”. The examination of patients included anamnestic analysis, objective examination of lorgans according to generally accepted methods and video stroboscopy of the larynx.

**Results.** The differences between healthy and sick people regarding neurovegetative indicators are obvious, unidirectional and indicate the existence of autonomic disorders in both groups of patients. The ratios of vegetative parameters recorded during the study indicate the involvement of autonomic nervous system not only in the development of laryngeal hypersensitivity, but also in the pathogenesis of functional dysphonia of the hypotonic type.

**Conclusion.** Thus, neurovegetative disorders – vegetative dystonia and autonomic dysfunction – are one of the factors of the pathogenesis of hypotonic dysphonia.

**Keywords:** hypotonic dysphonia, autonomic nervous system, neurovegetative disorders

**For citation:** Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Alekseeva N.S., Popadyuk V.I. The role of the autonomic nervous system in the development of hypotonic dysphonia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):18–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-18-24

## Введение

Гипотонусная дисфония занимает важное место в структуре многих заболеваний гортани, составляя от 13 до 80 % случаев [1]. В настоящее время определено множество этиологических факторов ее развития [2, 3] и констатировано, что в управлении голосовой функцией участвуют нервные волокна, локализованные в слизистой оболочке и мышцах гортани [4]. В публикациях, касающихся нервно-мышечных отношений, возникающих в процессе голосообразования, были подробно описаны внутригортанные чувствительные (афферентные) и двигательные (эфферентные) нервные окончания [5, 6]. Вегетативные же нервные волокна, осуществляющие контроль за трофическим состоянием тканевого субстрата [7] и оказывающие непосредственное влияние на мышцы гортани путем изменения метаболизма мышечных клеток на локальном уровне, оставались практически без внимания [8]. Тем не менее активная роль вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции фонаторной функции была отмечена многими авторами [9–11], несмотря на отсутствие достоверных сведений о вегетативной иннервации гортани, что в прошлом было обусловлено сложностями методического характера. Полученные в настоящее время гистохимические данные об активности периферических вегетативных нервных волокон, иннервирующих гортань и обеспечивающих ее трофическое состояние [8, 12], диктуют необходимость оценки участия и роли ВНС в развитии различных заболеваний гортани для повышения эффективности лечения больных.

**Цель настоящего исследования** – определить нейровегетативный статус у пациентов с гипотонусной дисфонией.

## Материалы и методы

Среди больных, проходивших лечение в фониатрическом отделении Клинической больницы № 122, было 26 пациентов (6 мужчин и 20 женщин) с гипотонусной дисфонией и повышенной чувствительностью гортани, которые составили основную группу (1-я группа) исследования. В группу сравнения (2-я группа) вошли 45 человек (13 мужчин и 32 женщины) с повышенной чувствительностью гортани без признаков дисфонии. В качестве контроля использовали данные о функциональном состоянии ВНС у 20 здоровых людей (5 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет (3-я группа). С помощью медицинского диагностического комплекса «Валента» оценивали следующие вегетативные параметры гортани: вегетативный тонус (ВТ), вегетативную реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) [13].

Функциональная диагностика состояния ВНС основана на компьютерном анализе кардиоритмограмм с учетом гистограмм распределения интервалов RR во времени, волновой структуры ритма сердца, а также статистической и комбинированной характеристик ритма сердца. Все цифровые показатели занесены в память компьютера, математически обработаны и являются базой для заключения о состоянии основных вегетативных параметров: ВТ, ВР и ВОД. ВТ обеспечивает автоматизированную деятельность организма и представляет собой стабильные характеристики вегетативных показателей в период расслабленного бодрствования. В норме он соответствует эйтонии, а гипо- или гипертонус относятся к признакам вегетативной дистонии. ВР – комплекс вегетативных реакций, возникающих в ответ на действие внешних и внутренних раздражителей. ВТ совместно

с ВР составляют ВОД. ВР определяется как нормальная, повышенная или сниженная. Адекватное ВОД строго соответствует форме, интенсивности и длительности поведенческих актов, обеспечивая специализированную деятельность (физическую, психическую, эмоциональную). Неадекватными считаются недостаточное и избыточное ВОД, которые свидетельствуют о вегетативной дисфункции. ВР и ВОД определяли с помощью ортоклиностатической пробы, позволяющей выявить вегетативные сдвиги, отвечающие за переход из одного положения в другое и поддерживающие новое положение [11].

Во всех 3 группах наблюдений у каждого участника изучали анамнестические данные, проводили стандартное исследование носа, глотки и ушей, а также видеостробиоскопию гортани.

### Результаты

В процессе обследования пациенты 1-й и 2-й групп ( $n = 71$ ) жаловались на быструю утомляемость голоса, часто на ощущения щекотания, першения, царапания, жжения и сухости в горле, которые они отмечали от 1 мес до 20 лет. 26 пациентов основной группы отмечали охриплость голоса. Основными причинами заболевания пациенты считали перенапряжение голоса и перенесенные острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

У больных с дисфонией видеостробиоскопия гортани показала, что ее слизистая оболочка была розового цвета, а слизистая оболочка голосовых складок — светло-серого или розового. Голосовая щель имела полуовальную форму по всей длине голосовых складок, амплитуда колебаний была небольшой, смещение слизистой оболочки по свободному краю голосовых складок — хорошо выражено. В целом видеостробиоскопическая картина гортани отражала признаки, характерные для функциональной дисфонии по гипотонусному типу.

В процессе обследования 45 пациентов без признаков дисфонии, но с повышенной чувствительностью гортани (2-я группа) оказалось, что 35 (78 %) из них страдали сопутствующими заболеваниями. К ним относились остеохондроз, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, эндокринные нарушения, дисбактериоз, в патогенезе которых отмечена дисфункция ВНС [13]. В ряде случаев сопутствующие болезни сочетались, а пациенты отмечали наличие постоянного стресса. Помимо жалоб на дискомфорт в горле пациенты сообщали, что иногда у них возникали спазматический кашель, чувство наличия инородного тела, боли при пустом глотании, однако нарушений голосовой функции не наблюдалось. По данным анамнеза, длительность проявлений дискомфорта в области гортани у обследованных больных была разной — от 1 мес до 10 лет.

При фарингоскопии слизистая оболочка глотки у большинства пациентов имела розовый цвет, иногда с хорошо выраженными сосудами в виде мелкопетлистой

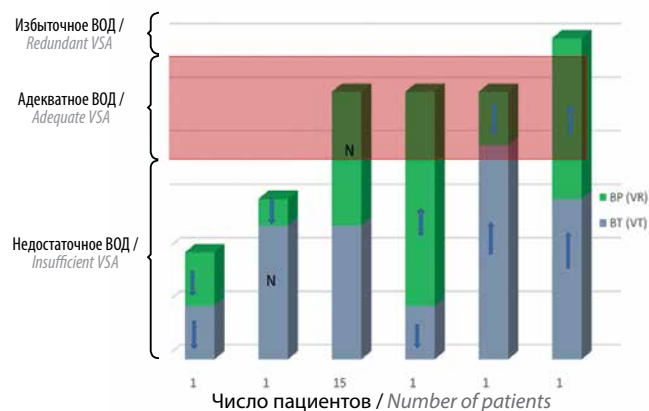
сети. У 2 пациентов, болеющих около 10 лет, слизистая оболочка глотки была сухой и блестящей. При видеостробиоскопии гортани ее слизистая оболочка у всех больных была розового цвета, а слизистая оболочка голосовых складок — светло-серого или розового. В целом стробиоскопическая картина не содержала отчетливых признаков патологических изменений.

При обследовании представителей 3-й группы (группы контроля) видеостробиоскопическая картина также не содержала признаков патологии гортани, а сами обследуемые ни на дискомфорт в горле, ни на нарушения голоса не жаловались.

При анализе результатов функциональной диагностики состояния ВНС были рассмотрены вегетативные параметры, зафиксированные во всех 3 наблюдаемых группах.

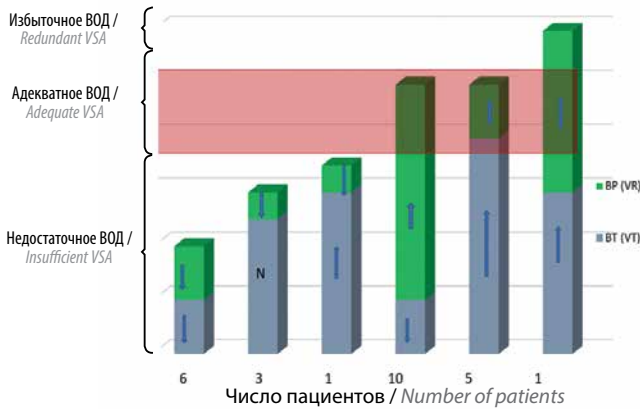
В группе контроля у большинства обследованных (17 (85 %)) ВОД было адекватным, при этом вегетативная эйтония обнаружена в 80 % случаев, а вегетативный гипотонус (10 %) и гипертонус (5 %) свидетельствовали о вегетативной дистонии (рис. 1). Неадекватное ВОД зафиксировано в 15 % случаев и соответствовало вегетативной дисфункции. ВР компенсировала состояние ВТ при адекватном ВОД либо совместно с ним составляла неадекватное ВОД.

При недостаточном ВОД зафиксирована эйтония или гипотония в сочетании со сниженной или повышенной ВР. При избыточном ВОД как ВТ, так и ВР были повышены. При адекватном ВОД состояние ВТ имело разновекторный характер и демонстрировало эйтонию, гипотонию или гипертонию. Показатели ВТ сочетались с показателями ВР и обеспечивали оптимальную функцию ВНС. У людей с неадекватным ВОД и вегетативной дистонией отмечено нарушение нормальных взаимоотношений между ВТ и ВР.



**Рис. 1.** Функциональное состояние вегетативной нервной системы у 20 здоровых лиц, составляющих контрольную группу. ВОД — вегетативное обеспечение деятельности; ВР — вегетативная реактивность; ВТ — вегетативный тонус

**Fig. 1.** Functional state of the autonomic nervous system in 20 healthy people who make up the control group. VSA — vegetative support of activity; VR — vegetative reactivity; VT — vegetative tone



**Рис. 2.** Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных с функциональной дисфонией по гипотонусному типу и повышенной чувствительностью гортани (основная группа). ВОД – вегетативное обеспечение деятельности; ВР – вегетативная реактивность; ВТ – вегетативный тонус

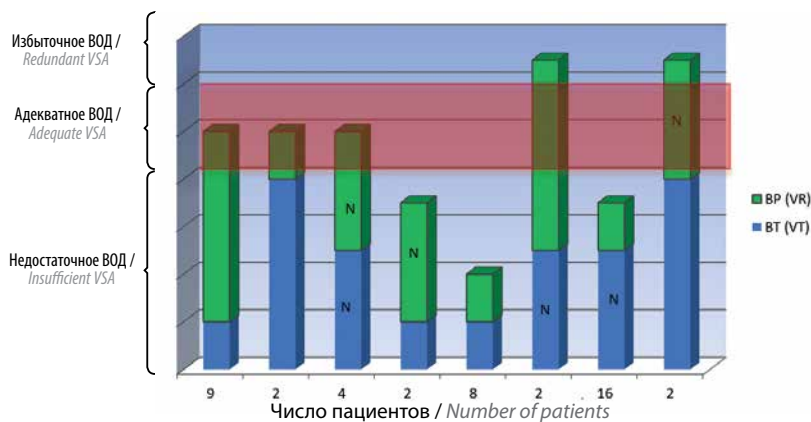
Fig. 2. Functional state of the autonomic nervous system in patients with hypotonic functional dysphonia and hypersensitivity of the larynx (main group). VSA – vegetative support of activity; VR – vegetative reactivity; VT – vegetative tone

У пациентов 1-й (основной) группы при оценке функционального состояния ВНС выявлена вегетативная дисфункция (рис. 2), которая у 11 (42 %) человек проявлялась неадекватно недостаточным ВОД; избыточное ВОД было зарегистрировано всего у 4 % обследованных пациентов. Преобладающей характеристикой была вегетативная дистония, выявленная у 77 % пациентов. Кроме того, ВР, которая совместно с ВТ определяет ВОД, в большинстве случаев (62 %) была сниженной.

Результаты исследования параметров ВНС у пациентов из группы сравнения представлены на рис. 3. Обращает на себя внимание небольшое число пациентов с адекватным ВОД – 33 % случаев. Неадекватное

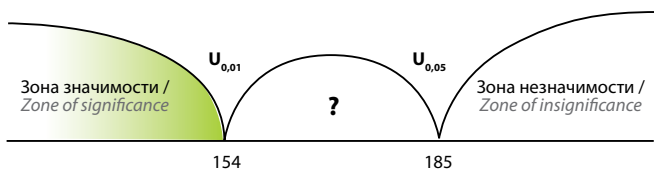
(недостаточное или избыточное) ВОД свидетельствовало о вегетативной дисфункции. Эйтония встречалась чаще, чем в основной группе (49 % против 23 %). Дистония выявлена у 53 % пациентов, из них 42 % имели низкие показатели ВТ и 9 % – вегетативную гипертонию. Сопоставление результатов исследования функционального состояния ВНС показало, что число больных с адекватным ВОД по сравнению со здоровыми испытуемыми было существенно меньше.

Для объективизации проведенного исследования было выполнено сравнение соотношения вегетативных показателей, зафиксированных в контрольной и основной группах, а также в группе сравнения (рис. 4–6), с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Сравнивали вегетативные показатели у больных с адекватным и неадекватным ВОД, а также с эйтонией и дистонией. Критическое значение U-критерия Манна–Уитни при заданной численности сравниваемых групп составило 49,5; 151 и 425 ед. Из этого следует, что при сравнении вегетативных показателей, зафиксированных в процессе обследования, различия между пациентами 2 первых групп (основная группа и группа сравнения) с такими заболеваниями, как гипотонусная дисфония и гиперчувствительность гортани, и пациентами 3-й группы (группы контроля) без патологии гортани статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Различия между пациентами 1-й и 2-й групп значимы только при  $p < 0,01$ , что, возможно, связано с тем, что в этих группах преобладали недостаточное ВОД, гипотонус и сниженная ВР, характерные для нейровегетативных расстройств. Вегетативная дистония в основной группе наблюдалась у большего числа пациентов, чем в группе сравнения, а вегетативная дисфункция, напротив, встречалась реже. Пациентов с адекватным ВОД в группе сравнения было почти в 3 раза меньше, чем в группе контроля, а пациентов с недостаточным ВОД – больше, чем в других группах (в 4 и 6 раз). Важное значение имеют данные



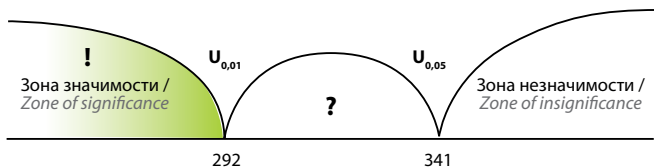
**Рис. 3.** Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных с повышенной чувствительностью гортани без признаков функциональной дисфонии (группа сравнения). ВОД – вегетативное обеспечение деятельности; ВР – вегетативная реактивность; ВТ – вегетативный тонус

Fig. 3. Functional state of the autonomic nervous system in patients with hypersensitivity of the larynx without signs of functional dysphonia (comparison group). VSA – vegetative support of activity; VR – vegetative reactivity; VT – vegetative tone



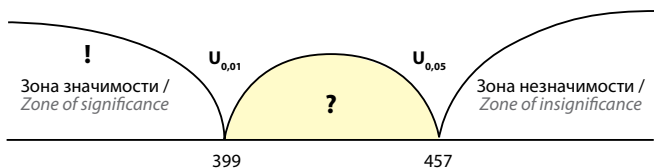
**Рис. 4.** Сравнение вегетативных показателей у пациентов контрольной и основной групп. Полученное эмпирическое значение  $U_{эмп}$  (49,5) находится в зоне значимости

*Fig. 4. Comparison of vegetative indicators in patients of the control and main groups. The obtained empirical value of  $U_{эмп}$  (49,5) is in the zone of significance*



**Рис. 5.** Сравнение вегетативных показателей у пациентов группы сравнения и контрольной группы. Полученное эмпирическое значение  $U_{эмп}$  (151) находится в зоне значимости

*Fig. 5. Comparison of vegetative indicators in patients of the comparison group and the control group. The obtained empirical value of  $U_{эмп}$  (151) located in the zone of significance*



**Рис. 6.** Сравнение вегетативных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения. Полученное эмпирическое значение  $U_{эмп}$  (425) находится в зоне неопределенности

*Fig. 6. Comparison of vegetative indicators in patients of the main group and the comparison group, the obtained empirical value of  $U_{эмп}$  (425) is in the zone of uncertainty*

об избыточном ВОД. Оно зафиксировано у 4 % пациентов основной группы и у 9 % – в группе сравнения. Избыточное ВОД свидетельствует о том, что у таких больных объем вегетативных сдвигов, обеспечивающих оптимальный уровень защитных реакций при функциональной дисфонии и гиперчувствительности гортани, превышает реальные нужды организма и при длительном состоянии напряжения может оказать отрицательное влияние на течение и исход заболевания. При исследовании ВТ эйтония выявлялась в 2 раза чаще у пациентов группы сравнения, чем в основной группе. Пациентов с гипотонусом было практически равное число, в то время как пациентов с гипертонусом было существенно больше в основной группе, где адекватное ВОД обеспечивалось повышенным ВТ. При исследовании ВР в основной группе не выявлено ни одного пациента с нормальными показателями. В группе сравнения таких пациентов также немного,

всего 18 %. Доля пациентов со сниженной ВР в обеих группах составила 62 и 58 % соответственно. Пациентов с повышенной ВР было больше в основной группе.

В целом основная группа характеризуется большим числом пациентов с адекватным ВОД, чем группа сравнения, а также преобладанием пациентов с гипотонусом и сниженной вегетативной реактивностью. Эти обстоятельства указывают на то, что сниженная активность ВНС у пациентов с гипотонусной дисфонией и гиперчувствительностью гортани носила более выраженный характер, чем у пациентов без признаков дисфонии. 4 % пациентов основной группы и 9 % пациентов из группы сравнения находились в состоянии напряжения (избыточное ВОД и гипертонус).

Следует подчеркнуть, что различия в нейровегетативных показателях между здоровыми и больными людьми находятся в зоне значимости при  $p < 0,05$ , они очевидны, однонаправленны и указывают на существование вегетативных расстройств в обеих группах больных. Различия между больными находятся в зоне неопределенности, но становятся статистически значимыми при  $p < 0,01$ .

### Обсуждение

Проведенные исследования позволяют утверждать, что изменения местных вегетативных нервных структур гортани представляют собой один из компонентов патогенеза гипотонусной дисфонии. Существующие контакты между тканями голосового отдела гортани, ответственными за формирование звуков, определяют их тесный контакт с нервной системой. Установлено, что под влиянием вегетативной иннервации скелетная мышца приобретает способность к развитию повышенного напряжения и длительному его поддержанию за счет увеличения активности нейромедиатора ВНС адреналина, который играет важную роль в осуществлении нервно-мышечной передачи [14, 15]. От основных нейромедиаторов ВНС – адреналина и ацетилхолина – зависят активность и количество других нейромедиаторов, также поступающих к исполнительным тканям гортани и регулирующих трофику и морфофункциональное состояние структур-мишеней. Дефицит синтеза и ослабленный транспорт нейромедиаторов по вегетативным нервным волокнам (недостаточное ВОД) или чрезмерное их расходование (гипертонус, гиперреактивность и избыточное ВОД) сопровождаются патологическими изменениями структуры и функций исполнительных тканей [16].

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что одним из факторов патогенеза гипотонусной дисфонии являются нейровегетативные расстройства: вегетативная дистония и вегетативная дисфункция, которые приводят к патологическим перестройкам нервно-мышечных отношений в мишенях вегетативной иннервации –

мышцах и слизистой оболочке голосовых складок. Зафиксированные в ходе исследования параметры, отражающие особенности нейровегетативного статуса обследованных пациентов, свидетельствуют об участии ВНС в развитии гипотонусной дисфонии, сочетающейся с гиперчувствительностью гортани. У таких больных в половине случаев выявлены дисфункция ВНС и вегетативная дистония, а отличительной чертой нейровегетативного статуса стало отсутствие нормальных показателей ВР. У больных без признаков дисфонии состояние ВНС имеет свои характерные особенности и отличается преобладанием параметра, соответствующего нормальному ВТ (эйтонии).

В практическом плане проведенное исследование важно не только для лечения больных с патологией гортани, но и для ведения пациентов с наследственной патологией нервно-мышечной системы, у которых отмечается затруднение процесса глотания и присутствуют жалобы на патологическое изменение голоса. В связи с этим возникает необходимость определения индивидуального нейровегетативного статуса больных с нарушениями нервно-мышечных отношений. У данных пациентов следует выявлять особенности вегетативных параметров и включать методы диагностики и коррекции функционального состояния ВНС в общую схему терапии для оптимизации лечебного процесса и предотвращения рецидивов заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Василенко Ю.С. Голос. Фоониатрические аспекты. М.: Энергоиздат, 2002.  
Vasilenko S. Voice. Phoniatic aspects. Moscow: Energoizdat, 2002. (In Russ.)
2. Dietrich M., Verdolini Abbott K., Gartner-Schmidt J., Rosen C. The frequency of perceived stress, anxiety, and depression in patients with common pathologies affecting voice. *J Voice* 2008;22(4):472–88. DOI: org/10.1016/j.jvoice.2006.08.007
3. Шиленкова В.В. Дисфонии и голос. Ярославль: Аверс Плюс, 2018, 256 с.  
Shilenkova V.V. Dysphonia and voice. Yaroslavl: Avers Plus, 2018. 256 p. (In Russ.)
4. Герасимова И.Ю. Применение вегетокорректоров в комплексном лечении длительно рецидивирующих нарушений голоса. *Вестник оториноларингологии* 2008;(5):311, 312.  
Gerasimova I.Yu. Application of vegetocorrector in complex treatment of recurrent long-term voice disorders. *Vestnik Otorhinolaryngologii = Bulletin of Otorhinolaryngology* 2008;(5):311, 312. (In Russ.)
5. Грачева М.С. Морфология и функциональное значение нервного аппарата гортани. М.: Медгиз, 1956. 163 с.  
Gracheva M.S. Morphology and functional significance of the nervous apparatus of the larynx. Moscow: Medgiz, 1956. 163 p. (In Russ.)
6. Lowell S.Y., Barkmeier-Kraemer J.M., Hoit J.D. et al. Respiratory and laryngeal function during spontaneous speaking in teachers with voice disorders. *J. Speech Lang Hear Res* 2008;1(2):333–49. DOI: 10.1044/1092-4388(2008/025)
7. Sanders I., Wu B.L., Mu L. et al. The innervation of the human larynx. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(9):934–9. DOI: 10.1001/archotol.1993.01880210022003
8. Hauser-Kronberger C., Hacker G.W., Albegger K. et al. Die Autonome und peptiderge Innervation des menschlichen Kehlkopfes. *HNO* 1994;42(2):89–98.
9. Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Пуговкин А.П. Характеристика адренергической иннервации соматических мышц. *Морфология* 2004;125(1):33–6.  
Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Pugovkin A.P. Characteristics of adrenergic innervation of somatic muscles. *Morfologiya = Morphology* 2004;125(1):33–6. (In Russ.)
10. Demmink-Geertman L., Dejonckere P.H. Neurovegetative symptoms and complaints before and after voice therapy for nonorganic habitual dysphonia. *J Voice* 2008;22(3):315–25. DOI: 10.1016/j.jvoice.2006.10.011
11. Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Степанова Ю.Е. Нейровегетативный компонент патогенеза функциональной дисфонии по гипотонусному типу. *Российская оториноларингология* 2007;3:120–2.  
Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Stepanova Ju.E. Neurovegetative component of the pathogenesis of functional dysphonia by hypotonus type. *Rossiskaya otorhinolaryngologiya = Russian Otorhinolaryngology* 2007;(3):120–2. (In Russ.)
12. Юрков А.Ю., Шустова Т.И., Алексеева Н.С. и др. Вегетативная иннервация голосового отдела гортани человека. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(2):64–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-64-69  
Yurkov A.Yu., Shustova T.I., Alekseeva N.S. et al. Vegetative innervation of the human vocal larynx. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(2):64–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-64-69
13. Голубев В.Л. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 640 с.  
Golubev V.L. Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis. Moscow: LLC “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”, 2010. 640 p. (In Russ.)
14. Промаковская М.М. Нейрогуморальные механизмы регуляции мышечной деятельности. М.: Наука, 1965. 234 с.  
Gromakovskaya M.M. Neurohumoral mechanisms of regulation of muscular activity. Moscow: Nauka, 1965. 234 p. (In Russ.)
15. Breckenridge B.M., Burn J.H., Matschinsky F.M. Theophylline, epinephrine, and neostigmine facilitation of neuromuscular transmission. *PNAS* 1967;57(6):1893–7. DOI: 10.1073/pnas.57.6.1893
16. Desjardins M., Apfelbach C., Rubino M., Verdolini Abbott K. Integrative review and framework of suggested mechanisms in primary muscle tension dysphonia. *J Speech Lang Hear Res* 2022;65(5):1867–3. DOI: 10.1044/2022\_JSLHR-21-00575

### Вклад авторов

Т.И. Шустова, А.Ю. Юрков: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

В.И. Попадюк, Н.С. Алексеева: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

### Authors' contributions

T.I. Shustova, A.Yu. Yurkov: development of the concept and design of the study, collecting the data and performing the analysis, review of publications on the topic of the article, writing the article;

V.I. Popadyuk, N.S. Alekseeva: review of publications on the topic of the article, editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Ю. Юрков / A.Yu. Yurkov: <https://orcid.org/0000-0002-5313-8332>

Т.И. Шустова / T.I. Shustova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2407>

Н.С. Алексеева / N.S. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-2131-3335>

В.И. Попадюк / V.I. Popadyuk: <https://orcid.org/0000-0003-3309-4683>

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.  
**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center under the Federal Medical-Biological Agency of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.08.2023. **Принята к публикации:** 11.09.2023.  
**Article submitted:** 14.08.2023. **Accepted for publication:** 11.09.2023.





# Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации

И.А. Комаров<sup>1</sup>, А.Р. Малахова<sup>1</sup>, Т.П. Васильева<sup>1</sup>, Е.Ю. Шукан<sup>1</sup>, О.Ю. Александрова<sup>1</sup>, Р.А. Зинченко<sup>1,2</sup>, А.В. Поляков<sup>2</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>, Е.Ю. Сапего<sup>3</sup>, С.И. Куцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко»; Россия, 105064 Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>3</sup>ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

**Контакты:** Александра Романовна Малахова [malakhovaar@nrph.ru](mailto:malakhovaar@nrph.ru)

**Введение.** Спинальная мышечная атрофия (СМА) – тяжелое редкое заболевание, которое в последние годы широко обсуждается. Достижения этиопатогенетической терапии и социальная значимость болезни (детская популяция, высокая смертность), стоимость лечения привлекли внимание общественности и правительства, что среди прочего привело к формированию отдельного направления с созданием фонда по финансированию лечения пациентов с орфанными болезнями.

**Цель исследования** – провести анализ социально-экономической эффективности массового неонатального скрининга на СМА в Российской Федерации.

**Материалы и методы.** Проведено анкетирование пациентов (их родителей) и врачей. Изучены действующие клинические рекомендации и стандарт медицинской помощи детям при СМА. Стоимость лекарственных препаратов взята из Государственного реестра предельных отпускных цен. Для препаратов, не входящих в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, использовалась информация о стоимости из данных о закупках.

**Результаты.** Социально-экономическое бремя СМА на выявленных пациентов составило порядка 3 994 289 548 руб. в год до введения скрининга. Затраты на внедрение массового неонатального скрининга составят около 679 224 000 руб. в год. При этом своевременное выявление болезни благодаря неонатальному скринингу и назначенное эффективное лечение позволяют снижать затраты на специализированную и паллиативную помощь на 54 073 271 руб., прямые немедицинские затраты на 88 137 423 руб., а также непрямые затраты на 154 197 900 руб. в год, что в совокупности составляет >7 % от рассчитанного бремени СМА.

**Выводы.** Введение массового скрининга приведет к ежегодному выявлению пациентов и увеличению их числа с текущих значений до реальной величины распространенности при регистрации больных с более легкими формами СМА. Потребность в лекарственном обеспечении препаратами и медицинской помощи в целом возрастает. При этом дети со СМА не будут умирать в ранние годы жизни, их выживаемость, продолжительность жизни увеличатся, улучшится качество жизни, снизится младенческая смертность, что является основной задачей неонатального скрининга и одной из целей национального проекта «Здравоохранение».

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, скрининг новорожденных, анализ затрат, редкие болезни, орфанные лекарственные препараты, лекарственное обеспечение, здравоохранение, финансирование, бюджет

**Для цитирования:** Комаров И.А., Малахова А.Р., Васильева Т.П. и др. Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):25–32. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-25-32

## Socioeconomic efficiency of neonatal screening for spinal muscular atrophy in the Russian Federation

I.A. Komarov<sup>1</sup>, A.R. Malakhova<sup>1</sup>, T.P. Vasilyeva<sup>1</sup>, E.Yu. Shukan<sup>1</sup>, O.Yu. Aleksandrova<sup>1</sup>, R.A. Zinchenko<sup>1,2</sup>, A.V. Polyakov<sup>2</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>, E.Yu. Sapego<sup>3</sup>, S.I. Kutsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; Build. 1, 12 Vorontsovo Pole St., Moscow 105064, Russia;

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>3</sup>Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital; 32 Serafimiy Deryabinoy St., Ekaterinburg 620149, Russia

**Contacts:** Aleksandra Romanovna Malakhova [malakhovaar@nrph.ru](mailto:malakhovaar@nrph.ru)

**Background.** Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe rare disease that has been widely discussed in recent years. Achievements in etiopathogenetic therapy and the social significance of the disease (child population, high mortality), the cost of treatment attracted the attention of the public and the government, which, among other things, led to the formation of a separate area with the creation of a fund to finance the treatment of patients with orphan diseases.

**Aim.** To conduct an analysis of the socio-economic efficiency of mass neonatal screening for SMA in the Russian Federation.

**Materials and methods.** A survey of patients (their parents) and doctors was conducted. The current clinical guidelines and the standard of medical care for children with SMA were studied. The cost of medicines is taken from the State Register of Maximum Selling Prices. If the drug is not included in the List of Vital Essential and Necessary Drugs, cost information from the procurement data is used.

**Results.** The socioeconomic burden of SMA on identified patients was about 3,994,289,548 rubles per year prior to screening. The very introduction of mass neonatal screening will amount to about 679,224,000 rubles in year. At the same time, a disease detected in a timely manner due to neonatal screening and timely prescribed effective treatment can lead to a reduction in the cost of specialized and palliative care by 54,073,271 rubles, direct non-medical costs by 88,137,423 rubles, and indirect costs by 154,197,900 rubles per year, which together is more than 7 % of the calculated burden of SMA.

**Conclusion.** The introduction of mass screening will lead to the fact that the number of annually detected patients will increase from current values to the actual value of the prevalence when registering patients with milder forms of SMA. The need for drug supply with drugs and medical care in general will increase. At the same time, children diagnosed with SMA will not die in the early years of life, their survival rate, life expectancy will increase, the quality of life will improve, infant mortality will decrease, which is the main task of neonatal screening and one of the goals of the National Healthcare Project.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, newborn screening, cost analysis, rare diseases, orphan drugs, drug coverage, health care, funding, budget

**For citation:** Komarov I.A., Malakhova A.R., Vasilyeva T.P. et al. Socioeconomic efficiency of neonatal screening for spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):25–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-25-32

### Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — тяжелое редкое заболевание, которое в последние годы широко обсуждается. Достижения этиопатогенетической терапии и социальная значимость болезни (детская популяция, высокая смертность) [1–3], высокая стоимость лечения привлекли внимание общественности и высшего руководства страны, что среди прочего привело к формированию отдельного направления с созданием фонда по финансированию лечения пациентов с орфанными болезнями.

С 2006 г. в Российской Федерации (РФ) проводился неонатальный скрининг на 5 генетических заболеваний: муковисцидоз, фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром и галактоземию [4]. С января 2023 г. в РФ внедрен расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний, включая СМА. По рас-

пространности СМА находится на 2-м месте среди редких болезней после муковисцидоза [5], предположительная частота болезни составляет 1 случай на 7980 новорожденных. В настоящее время в РФ для этиопатогенетической терапии используются препараты нусинерсен (Спинраз; зарегистрирован в 2019 г.), ридиплам (Эврисди; зарегистрирован в 2020 г.) и препарат для генозаместительной терапии онасемноген абепарвовек (Золгенсма; зарегистрирован в 2021 г.).

Анализ социально-экономического бремени СМА в РФ был проведен А.С. Колбиным и соавт. в 2020 г. [6]. В 2023 г. были утверждены новые клинические рекомендации, вступила в силу новая Программа государственных гарантий, произошли изменения в ценах на лекарственные препараты, что в совокупности потребовало обновленного анализа расчетных значений.

**Цель** настоящего исследования — провести анализ социально-экономической эффективности массового неонатального скрининга на СМА в РФ.

### Материалы и методы

В рамках исследования выполнен опрос фокус-групп, включающих родителей пациентов с разными типами СМА в возрасте до 18 лет, находящихся под патронажем благотворительного фонда «Семья СМА», методом анкетирования с использованием опросников PedsQl 4 «Информация о семье» (“Family Form”) и врачей, имеющих опыт работы с пациентами со СМА на региональном и федеральном уровнях. Изучены действующие клинические рекомендации [7], опубликованные в соответствующем рубрикаторе Министерства здравоохранения РФ, стандарт медицинской помощи детям при СМА [8], а также тарифное соглашение г. Москвы [9], использованное для расчета, поскольку оно содержит относительно полный перечень услуг, процедур, врачебных и диагностических мероприятий. Также учтено, что большинство пациентов получают лечение именно в столице. Стоимость лекарственных препаратов взята из Государственного реестра предельных отпускных цен [10] как единого открытого источника зарегистрированных цен на препараты из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. При отсутствии препарата в Перечне использовалась информация о стоимости из данных о закупках [11].

Российский пациентский реестр СМА ведется с 2014 г. Анализ динамики пополнения реестра показал, что в среднем в год появляется 180 пациентов со СМА разных типов (предположительная частота болезни — 1:7980 новорожденных) [12]. Затраты на диагностику и лечение складываются из стоимости медицинских услуг, взятых из клинических рекомендаций [7] и стандарта медицинской помощи детям при СМА [8]. Стоимость медицинских услуг взята из Тарифного соглашения 2023 г. [9].

При распределении больных СМА по типам заболевания в настоящем исследовании были проанализированы данные пациентов с I–III типами СМА. Это связано с тем, что на долю пациентов со СМА IV типа в настоящее время приходится всего 0,4 %, по данным фонда «Семья СМА» [12] и проведенных опросов. На момент проведения опроса в реестре было зарегистрировано 1 183 больных, из них у 20 % диагностирована СМА I типа, у 45 % — СМА II типа, у 35 % — СМА III типа. Таким образом, при допущении, что в год диагностируется 180 случаев СМА, при расчетах использовалась следующая структура пациентов: 36 с I типом, 81 со II типом и 63 с III типом СМА.

Также установлено распределение пациентов относительно лекарственной терапии: 73 % пациентов получают терапию, 25 % не получают и 2 % в ней не нуждаются. Среди получающих терапию 56 % принимают

нусинерсен, 36 % — ридиплам, и у 8 % введен онасемноген абепарвовек. По данным опроса родителей пациентов со СМА, рассчитано, что в 180 семьях всего 158 неработающих родителей.

В рамках исследования проведены расчеты нижеперечисленных видов затрат [13–17]:

- 1) прямые медицинские затраты:
  - массовый неонатальный скрининг новорожденных в РФ;
  - диагностика СМА;
  - диагностика осложнений СМА;
  - специализированная медицинская помощь;
  - паллиативная помощь;
  - лекарственная терапия;
- 2) прямые немедицинские затраты:
  - выплаты пенсий и пособий;
- 3) непрямые затраты:
  - недополученный валовой внутренний продукт.

### Результаты

**Прямые медицинские затраты.** Стоимость диагностики СМА согласно сведениям о ее составляющих, взятых из клинических рекомендаций и стандарта медицинской помощи, составила на 1 пациента около 10 956 руб., или 1 972 163 руб. в год на 180 пациентов.

Всем пациентам помимо основного диагностического исследования необходим постоянный мониторинг развития сопутствующих осложнений. Далее проанализирована стоимость диагностики осложнений, которая составила в год на анализируемую выборку в зависимости от типа СМА 1 660 904 руб.

Исходя из данных, опубликованных ранее [6], средняя стоимость стационарного лечения в год для пациентов со СМА I типа составляет 359 370 руб., для пациентов со СМА II и III типов — 231 308 руб. в год. Общая стоимость стационарного лечения в год для всей группы диагностированных пациентов — 46 245 677 руб.

Стоимость стационарного лечения по причинам осложнений СМА составляет порядка 44 475 руб. для СМА I типа и 11 487 руб. для пациентов со СМА II и III типов с учетом частоты госпитализаций и количества вызовов скорой медицинской помощи на 1 пациента в случае экстренной госпитализации [6]. Для 180 новых выявленных пациентов в год стоимость стационарного лечения по причинам осложнений СМА составляет 3 255 185 руб. в год.

Годовые затраты на паллиативную помощь с учетом допущений составляют около 49 325 руб. в год на пациента; 100 % пациентов со СМА I типа и 70 % со СМА II типа нуждаются в паллиативной помощи [6]. Таким образом, затраты на паллиативную помощь с учетом распределения по типам СМА и числа вновь выявленных пациентов составляют 4 572 409 руб. в год.

**Лекарственная терапия.** С учетом средней курсовой дозы лекарственных препаратов, представленных в стандарте медицинской помощи детям при СМА [8], и данных

о стоимости и частоте назначения лекарственная терапия (без учета патогенетической и генозаместительной) составляет для анализируемой популяции 392 580 руб. в год.

Выполнен анализ затрат на патогенетическую и генозаместительную лекарственную терапию. На момент проведения исследования в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов входили 2 зарегистрированных для лечения СМА лекарственных препарата: нусинерсен и рисдиплам [10], для которых имелись зарегистрированные цены в Государственном реестре предельных отпускных цен. На препарат онасемноген абепарвовек имелись данные о стоимости закупки.

В первую очередь выполнен расчет стоимости лечения лекарственным препаратом рисдиплам [18]. На момент проведения данного исследования стоимость на лекарственный препарат рисдиплам составляла около 605 605 руб. [10]. С учетом распределения пациентов между весовыми группами — от 2 мес до 2 лет, от 2 лет с массой тела <20 кг и от 2 лет с массой тела >20 кг — установлено, что на патогенетическую терапию пациентов препаратом рисдиплам необходимо 711 552 874 руб. в год.

Далее рассчитали стоимость лечения препаратом нусинерсен [18]. На момент проведения настоящего исследования стоимость препарата составляла порядка 5 138 691 руб. [10]. Для того, чтобы учесть потенциальное снижение стоимости лечения начиная со 2-го года терапии, с учетом того, что в настоящей работе проводится анализ затрат за 1 год, проведен расчет средней стоимости лечения 1-го и последующего годов. В результате средняя стоимость лечения препаратом Спинраза в год составляет 23 124 109 руб. С учетом анализируемой популяции стоимость терапии составляет 1 882 302 433 руб. в год.

Для расчета стоимости терапии препаратом онасемноген абепарвовек использованы данные с официального сайта государственных закупок и сведения о потребности [11, 13–14]. В результате установлено, что для лечения 10 пациентов необходимо 1 100 000 000 руб.

**Прямые немедицинские затраты.** В настоящем исследовании учтены такие социальные выплаты, как ежемесячная компенсационная выплата неработающему члену семьи трудоспособного возраста, ухаживающему за ребенком-инвалидом, который при этом не получает пособие по безработице [19], налоговый вычет, размер основного пособия, ежемесячно выплачиваемого ребенку-инвалиду. В результате подсчитано, что с учетом трудоустройства родителей суммарно на социальные пособия и пенсии по инвалидности в год требуется 75 627 497 руб.

Право на выплату пособий по временной нетрудоспособности при необходимости осуществления ухода за больным членом семьи имеет каждый работающий родитель либо опекун ребенка-инвалида со СМА. По данным опроса родителей пациентов из фонда «Семья СМА», в среднем такой работник пропускает 26 рабочих

дней по причине болезни ребенка (из расчета на всех работающих и неработающих родителей). С учетом размера дневного заработка [20], данных опроса о трудоустройстве родителей затраты на пособия по временной нетрудоспособности в год составят 12 509 926 руб.

**Непрямые затраты. Недополученный (упущенный) вклад в валовой внутренний продукт.** В результате проведенных опросов установлено, что в среднем уход за больным ребенком осуществляет один из родителей. С учетом того, что средняя заработная плата в РФ по данным за IV квартал 2022 г. [20] составила 2 347 руб. в день, недополученный (упущенный) вклад в валовой внутренний продукт для изучаемой популяции составил 154 197 900 руб. в год.

Таким образом, на основании проведенного анализа затрат получены следующие результаты, представленные в таблице.

Расчет затрат на скрининг проведен с использованием данных официальной статистики Росстата [21] о численности новорожденных в РФ в 2022 г. Стоимость отечественного лабораторного анализа на СМА методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривой плавления с учетом закупочной стоимости реактивов и расходных материалов и трудовых затрат медицинского персонала, по данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», составляет 520 руб. на пациента для массового скрининга. По данным Росстата [21], в 2022 г. в России число родившихся живыми в течение календарного года составило 1 306 200, что предусматривает при проведении массового скрининга новорожденных на СМА в рамках всей страны предстоящие затраты в размере 679 224 000 руб.

При этом неправильно думать, что данная сумма будет «добавлена» к текущим затратам. С одной стороны, введение массового скрининга приведет к тому, что число ежегодно выявляемых пациентов увеличится со 180 до реальной величины распространенности. С другой стороны, своевременно выявленное заболевание и вовремя назначенное эффективное лечение могут привести к снижению затрат [22–31] на специализированную и паллиативную медицинскую помощь из расчета на анализируемую популяцию на 54 073 271 руб., прямых немедицинских затрат на 88 137 423 руб., а также непрямых затрат на 154 197 900 руб., что в совокупности составляет >7 % от текущего бремени СМА.

**Допущения исследования.** Чувствительность теста в рамках скрининга составляет 99 %, в исследовании сделано допущение об отсутствии ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

В будущем число пациентов, не получающих лекарственную терапию, может уменьшиться благодаря расширению доступности лекарственных препаратов в рамках деятельности фонда «Круг добра». Таким образом, после введения расширенного неонатального скрининга, с поступлением новых данных о числе

Результаты анализа затрат до введения скрининга для новых выявленных пациентов со спинальной мышечной атрофией в год  
Results of cost analysis before the introduction of screening for newly identified patients with spinal muscular atrophy per year

Затраты Expenses	Стоимость из расчета на 1 год на новых выявленных пациентов, руб. Cost based on one year for newly identified patients, RUB
Диагностика СМА Diagnosis of SMA	1 972 163
Диагностика осложнений СМА Diagnosis of complications of SMA	1 660 904
Специализированная медицинская помощь по причинам СМА Specialized care for causes of SMA	46 245 677
Специализированная медицинская помощь по причинам осложнений СМА Specialized care for causes of SMA complications	3 255 185
Паллиативная помощь Palliative care	4 572 409
Лекарственная терапия Drug therapy	3 694 247 887
Затраты на социальные пособия и пенсию по инвалидности Social security and disability pension costs	75 627 497
Затраты на пособия по временной нетрудоспособности Temporary disability benefits costs	12 509 926
Упущенный вклад в валовой внутренний продукт Forgone contribution to gross domestic product	154 197 900
<b>Итого</b> <b>Total</b>	<b>3 994 289 548</b>

**Примечание.** СМА – спинальная мышечная атрофия.  
*Note.* SMA – spinal muscular atrophy.

пациентов, получающих патогенетическую и этиопатогенетическую терапию, и изменении стоимости лекарственных препаратов и индексации затрат на социальные услуги, в будущем потребуются перерасчет социально-экономического бремени СМА. Новые условия ведения пациентов позволят оценить затраты на специализированную медицинскую помощь пациентам со СМА, специализированную медицинскую помощь по причинам осложнений СМА, необходимость в паллиативной помощи и непрямые расходы.

В расчетах прямых немедицинских затрат не учитывались региональные социальные доплаты, так как средний расчет материального обеспечения ребенка-инвалида превышает величину прожиточного минимума в РФ.

### Выводы

1. Социально-экономическое бремя СМА на выявленных пациентов составляло порядка 3 994 289 548 руб. в год до введения скрининга. Затраты на само внедрение массового неонатального скрининга составят около 679 224 000 руб. в год.

2. Своевременно выявленное заболевание и вовремя назначенное эффективное лечение могут привести к снижению затрат на специализированную и паллиативную медицинскую помощь из расчета на анализируемую популяцию на 54 073 271 руб., прямых немедицинских затрат на 88 137 423 руб., а также не прямых затрат на 154 197 900 руб. в год, что в совокупности составляет >7 % от рассчитанного годового бремени СМА.

3. Введение массового скрининга приведет к ежегодному увеличению числа выявляемых пациентов с текущих значений (180 детей) до реальной величины распространенности при регистрации пациентов с более легкими формами СМА. Возрастет потребность в лекарственных препаратах и медицинской помощи в целом.

4. При этом дети с диагнозом СМА не будут умирать в ранние годы жизни, их выживаемость и продолжительность жизни увеличатся, улучшится качество жизни, снизится младенческая смертность, что является основной задачей неонатального скрининга и одной из целей национального проекта «Здравоохранение».

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. FDA, 24 May 2019. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease..>
2. Влодавец Д.В., Харламов Д.А., Артемьева С.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению спинальных мышечных атрофий у детей. Доступно по: [http://ulgb3.ru/doc/211218\\_10-58.pdf](http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf).  
Vlodavets D.V., Kharlamov D.A., Artemyeva S.B. et al. Federal clinical guidelines (protocols) for the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy in children. Available at: [http://ulgb3.ru/doc/211218\\_10-58.pdf](http://ulgb3.ru/doc/211218_10-58.pdf). (In Russ.)
3. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни* 2015;(3):9–17.  
Seliverstov Yu.A., Kliushnikov S.A., Illarioshkin S.N. Spinal muscular atrophy: concept, differential diagnosis, treatment prospects. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2015;(3):9–17. (In Russ.)
4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с «Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания», «Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания»). Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-22032006-n-185/>.  
Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 22, 2006 No. 185 “On mass screening of newborns for hereditary diseases” (together with the “Regulations on the organization of mass screening of newborns for hereditary diseases”, “Recommendations for taking blood samples during a mass screening of newborns for hereditary diseases”). Available at: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rf-ot-22032006-n-185/>. (In Russ.)
5. Исследование носительства СМА и муковисцидоза становится более доступным. Доступно по: <https://f-sma.ru/genetika/issledovanie-nositelstva-sma-i-mukoviscidoza-stanovitsja-bolee-dostupnym/>.  
The study of SMA carriage and cystic fibrosis is becoming more accessible. Available at: <https://f-sma.ru/genetika/issledovanie-nositelstva-sma-i-mukoviscidoza-stanovitsja-bolee-dostupnym/>. (In Russ.)
6. Колбин А.С., Влодавец Д.В., Курьлев А.А. и др. Анализ социально-экономического бремени спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2020;13(4):337–54. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.068  
Kolbin A.S., Vlodavets D.V., Kurylev A.A. et al. The burden of spinal muscular atrophy in Russia. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2020;13(4):337–54. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.068
7. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_3).  
Clinical guidelines for the treatment of the disease “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2). (In Russ.)
8. Приказ МЗ РФ от 01.09.2021 № 895н «Стандарт медицинской помощи детям при проксимальной мышечной атрофии 5Q». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/608935369>.  
Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of September 1, 2021 No. 895n “Standard of medical care for children with proximal muscular atrophy 5Q”. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/608935369>. (In Russ.)
9. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2023 г. от 30 декабря 2022 г. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2023>.  
Appendix No. 6 to the Tariff Agreement for 2023 dated December 30, 2022. Available at: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2023>. (In Russ.)
10. Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.  
State register of maximum selling prices. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (In Russ.)
11. Портал Государственных закупок РФ. Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.  
Portal of State Procurement of the Russian Federation. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>. (In Russ.)
12. Германенко О.Ю. Спинальная мышечная атрофия 2021: Актуальные вопросы организации помощи. Доклад на VI конференции СМА 29.10.2021.  
Germanenko O.Yu. Spinal muscular atrophy 2021: Topical issues in the organization of care. Report at the VI CMA conference 29.10.2021. (In Russ.)
13. Kulikov A.Yu., Komarov I.A., Pochuprina A.A. Budget impact analysis of belimumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus in Russian Federation. *Value in Health* 2014;17(7):A525–A526. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.1656
14. Нагибин О.А., Манухина Е.В., Комаров И.А. Нормативно-правовое регулирование льготного лекарственного обеспечения в Российской Федерации. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2019;27(4):520–9. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019274520-529  
Nagibin O.A., Manukhina E.V., Komarov I.A. Legal regulation of preferential drug provision in the Russian Federation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Russian Medical and Biological Bulletin named after. acad. I.P. Pavlova* 2019;27(4):520–9. (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019274520-529
15. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономическое исследование применения бронхорасширяющих средств группы М-холиноблокаторов (Спирива® и Атровент®) в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2012;(3):20–6.  
Kulikov A.Yu., Komarov I.A. Pharmacoeconomic study of the use of bronchodilators of the M-anticholinergic group (Spiriva® and Atrovent®) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* 2012;(3):20–6. (In Russ.)
16. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ эффективности применения церебролизина при терапии острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу на основе оценки реальной клинической практики в условиях РФ. *Современная организация лекарственного обеспечения* 2013;(2):31–7.  
Kulikov A.Yu., Komarov I.A. Analysis of the effectiveness of the use of Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic cerebrovascular accident based on an assessment of real clinical practice in the Russian Federation. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Modern Organization of Drug Supply* 2013;(2):31–7. (In Russ.)
17. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Бейодайм (пертузумаб + трастузумаб [набор]) в лечении метастатического рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2015;3(2):32–9.

- Kulikov A.Yu., Komarov I.A. Pharmacoeconomic analysis of the drug Beyodaime (pertuzumab + trastuzumab [set]) in the treatment of metastatic breast cancer in patients with the HER2+ form of the disease. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice* 2015;3(2):32–9. (In Russ.)
18. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е. и др. Фармако-экономическая оценка лекарственного препарата ридиплам у пациентов со спинальной мышечной атрофией. *Фармако-экономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2021;14(3):299–310. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.101
- Kolbin A.S., Kurylev A.A., Balykina Yu.E. et al. Pharmacoeconomic evaluation of the drug risdiplam in patients with spinal muscular atrophy. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* 2021;14(3):299–310. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.101
19. Федеральный закон № 181-ФЗ от 24.11.1995 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». Federal Law No. 181-FZ dated 24.11.1995 “On Social Protection of Disabled Persons in the Russian Federation”. (In Russ.)
20. Федеральная служба государственной статистики. Рынок труда, занятость и заработная плата. Доступно по: [https://rosstat.gov.ru/labor\\_market\\_employment\\_salaries](https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries). Federal State Statistics Service. Labor market, employment and wages. Available at: [https://rosstat.gov.ru/labor\\_market\\_employment\\_salaries](https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries). (In Russ.)
21. Федеральная служба государственной статистики. Росстат представляет данные о естественном движении населения в декабре 2022 года. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/197667>. Federal State Statistics Service. Rosstat presents vital statistics for December 2022. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/197667>. (In Russ.)
22. Droege M., Droege, Sproule D., Arjunjiet R. et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ* 2020;23(1):70–9. DOI: 10.1080/13696998.2019.1646263
23. McMillan, H.J., Gerber B., Cowling T. et al. Burden of spinal muscular atrophy (SMA) on patients and caregivers in Canada. *J Neuromusc Dis* 2021;8(4):553–68. DOI: 10.3233/JND-200610
24. Chan S.H.S., Wong C.K.H., Wu T. et al. Significant healthcare burden and life cost of spinal muscular atrophy: real-world data. *Eur J Health Econ* 2022;1–10. DOI: 10.1007/s10198-022-01548-5
25. Shih S., Farrar M.A., Wiley V., Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(12):1296–304. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326344
26. Dangouloff T., Botty C., Beaudart C. et al. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orph J Rare Dis* 2021;16(1):1–16. DOI: 10.1186/s13023-021-01695-7
27. Dean R., Jensen I., Cyr P. et al. An updated cost-utility model for onasemnogene aberparovovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J Mark Access Health Policy* 2021;9(1):1889841. DOI: 10.1080/20016689.2021.1889841
28. Overview of the ZOLGENSMA clinical studies. Available at: <https://www.zolgensma.com/clinical-studies>.
29. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J. et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
30. Минздрав разрешил применять Эврисди для терапии СМА у новорожденных. Доступно по: <https://vademec.ru/news/2023/01/31/minzdrav-razreshil-primenyat-evrisdi-dlya-terapii-sma-u-novorozhdennykh/>. The Ministry of Health has authorized the use of Evrisdi for the treatment of SMA in newborns. Available at: <https://vademec.ru/news/2023/01/31/minzdrav-razreshil-primenyat-evrisdi-dlya-terapii-sma-u-novorozhdennykh/>. (In Russ.) Results in newborns with presymptomatic SMA. Available at: <https://www.evrysdi.com/results-with-evrysdi/in-newborns.html>.
31. European Medicines Agency. Assessment report, 2020. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность благотворительному фонду помощи больным спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями «Семья СМА» за организацию опроса.

**Gratitude.** The authors express their gratitude to the SMA Family Charitable Foundation for Helping Patients with Spinal Muscular Atrophy and Other Neuromuscular Diseases for organizing the survey.

#### Вклад авторов

И.А. Комаров, А.Р. Малахова, Р.А. Зинченко, О.Ю. Александрова: разработка и дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

Т.П. Васильева, А.В. Поляков, С.С. Никитин, Е.Ю. Сапего, С.И. Куцев, Е.Ю. Шукан: предоставление данных, консультация, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

I.A. Komarov, A.R. Malakhova, R.A. Zinchenko, O.Yu. Aleksandrova: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing the article;

T.P. Vasilyeva, A.V. Polyakov, S.S. Nikitin, E.Yu. Sapego, S.I. Kutsev, E.Yu. Shukan: data provision, consultation, editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Комаров / I.A. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-1518-184X>  
 А.Р. Малахова / A.R. Malakhova: <https://orcid.org/0000-0002-1935-4904>  
 Т.П. Васильева / T.P. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-4831-1783>  
 Е.Ю. Шукан / E.Yu. Shukan: <https://orcid.org/0000-0002-9813-7085>  
 О.Ю. Александрова / O.Yu. Aleksandrova: <https://orcid.org/0000-0002-0761-1838>  
 Р.А. Зинченко / R.A. Zinchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>  
 А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4920-1722>  
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>  
 Е.Ю. Сапего / E.Yu. Sapego: <https://orcid.org/0000-0002-2831-8243>  
 С.И. Куцев / S.I. Kutsev: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

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

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России.  
**Funding.** The research was conducted within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia.

**Статья поступила:** 15.08.2023. **Принята к публикации:** 11.09.2023.  
**Article submitted:** 15.08.2023. **Accepted for publication:** 11.09.2023.



DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39



# Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы)

К.Д. Попов<sup>1</sup>, Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, В.Д. Назаров<sup>2</sup>, А.И. Власенко<sup>1</sup>, С.М. Малышев<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Станислав Михайлович Малышев [malyshev.stm@gmail.com](mailto:malyshev.stm@gmail.com)

В настоящее время в мире существует 3 препарата для патогенетической терапии спинальной мышечной атрофии 5q: нусинерсен, ридиплам и онасемноген абепарвовек. При этом до сих пор неизвестно, в какой степени данное лечение способно изменять естественную траекторию течения болезни, а разработка способов оценки эффективности лечения остается предметом активных научных поисков. Настоящая статья представляет собой обзор исследований, посвященных лабораторным методам оценки тяжести болезни и ответа на терапию нусинерсеном у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в разных возрастных группах.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия, маркеры ответа на терапию, нусинерсен, нейрофиламенты, тау-белок

**Для цитирования:** Попов К.Д., Алексеева Т.М., Назаров В.Д. и др. Молекулярные маркеры тяжести заболевания и ответа на терапию нусинерсеном при спинальной мышечной атрофии 5q (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):33–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39

## Molecular markers of disease severity and response to nusinersen therapy in 5q spinal muscular atrophy (literature review)

*K.D. Popov<sup>1</sup>, T.M. Alekseeva<sup>1</sup>, V.D. Nazarov<sup>2</sup>, A.I. Vlasenko<sup>1</sup>, S.M. Malyshev<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Stanislav Mikhaylovich Malyshev [malyshev.stm@gmail.com](mailto:malyshev.stm@gmail.com)

Currently, there are three drugs in the world for the pathogenetic therapy of spinal muscular atrophy 5q: nusinersen, risdiplam and onasemnogene abeparvovek. At the same time, it is still unknown to what extent this treatment is able to change the natural history of the disease, and the development of methods for evaluating the effectiveness of treatment is the subject of active scientific research. This article is a review of studies of laboratory approaches for assessing the disease severity and the response to nusinersen therapy in patients with spinal muscular atrophy 5q in various age groups.

**Keywords:** spinal muscular atrophy, markers of treatment response, nusinersen, neurofilaments, tau-protein

**For citation:** Popov K.D., Alekseeva T.M., Nazarov V.D. et al. Molecular markers of disease severity and response to nusinersen therapy in 5q spinal muscular atrophy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):33–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-33-39

## Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – прогрессирующее аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется дегенерацией  $\alpha$ -мотонейронов нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола головного мозга и клинически проявляется развитием периферических парезов, бульбарных и дыхательных расстройств разной степени выраженности [1]. СМА классифицируется на 5 типов в зависимости от времени дебюта симптомов и признаков болезни. Пациенты с самым тяжелым, так называемым нулевым, типом требуют респираторной поддержки с рождения, в то время как пациенты с IV типом начинают испытывать симптомы болезни во II–III декаде жизни и обычно сохраняют способность к самостоятельному передвижению [2, 3].

Одним из самых главных маркеров, влияющих на тяжесть клинических проявлений СМА, является число копий гена *SMN2* – гена выживаемости мотонейронов 2. Большее число копий данного гена ассоциировано с более легкими формами болезни. Однако около 15 % сиблингов, несмотря на одинаковое количество копий гена *SMN2*, являются дискордантными по типу СМА [1]. Таким образом, однозначно существуют и другие маркеры тяжести течения СМА, и их идентификация является актуальным направлением научных поисков. Обнаружение таких маркеров потенциально позволит более точно определять прогноз для пациентов, лучше понять патогенез болезни и, возможно, укажет на новые методы лечения. В эпоху появления новых лекарственных препаратов для патогенетической терапии СМА важной становится и другая область – поиск маркеров эффективности терапии. Возможность не прямой оценки эффективности лечения для конкретных пациентов потенциально позволит осуществлять персонализированный подбор препаратов, достигая наилучшего соотношения «цена/эффект».

В статье представлен описательный обзор работ, посвященных лабораторным маркерам тяжести течения и эффективности терапии СМА. Мы сгруппировали обнаруженные маркеры по их принадлежности к структурным белкам, маркерам воспаления, микроРНК и в заключение описали найденные исследования, посвященные протеомным технологиям.

## Структурные белки

Нейрофиламенты (Nf) относятся к семейству промежуточных филаментов, т.е. филаментов, специфичных для каждого типа клеток и имеющих размер около 10 нм в диаметре, занимающих промежуточное положение между актиновыми (6 нм) и миозиновыми (15 нм) филаментами. Нейрофиламенты обнаруживаются исключительно в нейронах, где концентрируются в аксонах. В их состав входят несколько субъединиц: легкие, средние и тяжелые цепи (обозначаемые как NfL,

NfM и NfH соответственно), а также  $\alpha$ -интернексин, характерный для центральной нервной системы, и периферин, селективно локализующийся в периферических нейронах [4]. NfM и NfH претерпевают значительную посттрансляционную модификацию и становятся высокофосфорилированными. Такие высокофосфорилированные средние и тяжелые цепи обозначаются как pNfM и pNfH. Гибель нейронов сопровождается высвобождением нейрофиламентов, повышение концентрации которых может определяться разными методами и использоваться как маркер текущего нейронального повреждения. Так, увеличение концентрации нейрофиламентов в крови и в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечается при нейродегенеративных болезнях, в том числе при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе и болезни Паркинсона [5].

V.T. Darras и соавт. одними из первых предприняли попытку исследовать нейрофиламенты в качестве биомаркеров поражения двигательных нейронов при СМА [6]. Уровень pNfH плазмы оценивался в образцах, полученных от 117 пациентов со СМА I типа (с началом заболевания в возрасте <6 мес, средний возраст составил около 8 нед), проводилась патогенетическая терапия нусинерсеном в сравнении с группой плацебо в соотношении 2:1. Группу контроля составили 34 пациента без СМА и других нейродегенеративных заболеваний (медиана возраста – 6,5 лет, диапазон от 7 нед до 18 лет). Начальный медианный уровень pNfH был примерно в 10 раз выше аналогичного показателя для части пациентов группы контроля с возрастом до 1 года и отрицательно коррелировал с такими показателями, как возраст на момент постановки диагноза, возраст появления первых симптомов (в том числе с поправкой на гестационный возраст), начальный балл по тесту детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорожденных (CHOP INTEND, в рамках данного теста оценивается способность новорожденного выполнить ряд двигательных проб). В ходе лечения уровень pNfH плазмы статистически значимо снижался быстрее и до более низкого уровня у пациентов, получавших нусинерсен. На корреляцию уровня нейрофиламентов в сыворотке крови и ликворе с улучшением моторных функций среди пациентов младенческого возраста со СМА указывали и другие исследователи [7–9]. Однако не во всех случаях удалось обнаружить снижение уровня pNfH на фоне улучшения моторных функций у пациентов со СМА, получающих лечение [10, 11]. Возможно, это связано с небольшим числом пациентов, включенных в исследования, вследствие чего статистическая значимость не была достигнута [10].

В старших возрастных группах корреляцию между уровнем нейрофиламентов и ответом СМА на лечение обнаружить не удалось. Так, C.D. Wurster и соавт. на выборке из 25 пациентов со СМА с медианным возрастом

34 года (диапазон 11–60 лет) и группе контроля из 25 человек с медианным возрастом 36 лет (диапазон 18–65 лет) продемонстрировали, что уровни NfL и pNfH в ЦСЖ статистически значимо не отличались ни в момент начала терапии, ни после 4 инъекций нусинерсена [12]. Несмотря на то, что некоторые авторы указывают на корреляцию нормализованного по креатинину сыворотки уровня NfL в ЦСЖ с тяжестью болезни, все обнаруженные исследования демонстрируют отсутствие связи между уровнем нейрофиламентов и улучшением моторных функций в данной возрастной группе [12–17].

Таким образом, нейрофиламенты могут быть использованы в качестве маркеров тяжести заболевания и ответа на терапию у пациентов со СМА I и II типа в возрасте до 1 года, однако теряют свою прогностическую ценность в более старшем возрасте. Вероятно, такую связь не удалось обнаружить в результате методологических ограничений включенных в обзор исследований: максимальная длительность большинства наблюдений не превышала 2 лет, из 12 исследований в 9 число пациентов со СМА до деления на подгруппы составляло 30 и менее, в 4 исследованиях – менее 15. С другой стороны, несколько авторов указывают на то, что в старшей возрастной группе уровень нейрофиламентов не позволяет отличить группу пациентов со СМА от контроля [12, 14, 15], а наибольшее повышение исходного уровня и выраженность его снижения отмечаются в возрасте до 2 лет, а затем уровень быстро достигает плато, как это было показано для pNfH [18]. Таким образом, даже если бы такая связь была обнаружена, наиболее вероятно, нейрофиламенты не удалось бы эффективно использовать в клинической практике с целью оценки прогноза и мониторинга ответа на терапию для каждого конкретного пациента, поскольку случайные индивидуальные колебания уровня нейрофиламентов могут быть больше обнаруженных различий в их концентрации на уровне больших выборок.

Также следует отметить, что теоретически возможно ятрогенное повышение концентрации нейрофиламентов при выполнении люмбальной пункции [19]. Так, несколько авторов указывали на необъяснимое повышение уровня данного маркера, в том числе несмотря на клиническое улучшение, после изначального снижения или даже в случае, когда исходная концентрация была за пределами уровня детекции [6, 11, 19]. Таким образом, интерпретировать повышенный уровень нейрофиламентов в ЦСЖ следует с осторожностью.

Тау-белок является представителем белков, ассоциированных с микротрубочками. Его функция – связываться с микротрубочками и стабилизировать их, тем самым модулируя кинетику аксонального транспорта органелл и везикул. В нейронах тау-белок локализуется главным образом в аксонах, в меньшей степени также в мембранах, митохондриях и ядре [20]. Тау-белок в ЦСЖ используется как биомаркер, его повышение отмечается при болезни Альцгеймера, Крейцфельда–Якоба, а также при инсульте [21], при этом

измерять можно как концентрацию всего белка (t-tau), так и только его фосфорилированной фракции (p-tau). В. Olsson и соавт. на когорте из 11 пациентов со СМА I типа показали, что уровень тау-белка снижался по мере продолжения лечения нусинерсеном, причем степень снижения была больше среди пациентов с более ранним началом. При этом концентрация тау-белка была статистически значимо отрицательно ассоциирована с изменениями в моторном статусе, который оценивали по шкале CHOP INTEND [9]. J. Johannsen и соавт. исследовали уровень тау-белка среди 15 пациентов со СМА I типа, 15 и 10 пациентов со СМА II и III типов. Концентрация тау-белка на фоне терапии нусинерсеном также снижалась, однако статистически значимая корреляция с уровнем моторных функций была обнаружена только для пациентов со СМА I типа [10]. G. Šimić и соавт. исследовали уровень t-tau в ЦСЖ у 13, 4 и 9 пациентов со СМА I, II и III типа соответственно. Все пациенты получали нусинерсен. Срок наблюдения был одним из самых длительных среди всех включенных исследований (в среднем 675 дней, диапазон от 75 до 1275 дней) [17]. Во всех группах пациентов уровень t-tau был статистически значимо отрицательно ассоциирован с числом инъекций нусинерсена, при этом количество баллов по шкале CHOP INTEND и расширенной шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSSE, шкалы оценки моторных функций у пациентов, не способных к самостоятельному передвижению) также статистически значимо повысилось за период наблюдения, что свидетельствовало об улучшении моторных функций [17]. Однако отсутствие контрольной группы не позволяет сделать заключение о связи снижения t-tau с числом инъекций нусинерсена независимо от увеличения возраста пациентов. Транслировалось ли это снижение в лучший прогноз, также неизвестно. Другие авторы не обнаружили значимых изменений концентрации тау-белка в процессе лечения, что, вероятно, было связано с относительно коротким периодом наблюдения и/или преобладанием пациентов со СМА II и III типа [14, 19, 22]. В одном из исследований уровень t-tau даже незначительно повысился, несмотря на статистически значимое снижение p-tau [19].

Таким образом, уровень тау-белка в ЦСЖ, вероятно, также может использоваться в качестве маркера тяжести течения СМА и ответа на терапию нусинерсеном. Однако недостаточно большое количество пациентов, принимавших участие в исследованиях данного маркера, отсутствие достаточной базы для оценки нормативных значений для пациентов со СМА, отсутствие очевидных преимуществ перед измерением уровня нейрофиламентов делают его применение в клинической практике менее привлекательным.

Креатинин – продукт неферментного преобразования креатина, который, в свою очередь, является частью энергетической системы ресинтеза АТФ в тканях

с высокой метаболической потребностью [23]. Скелетная мускулатура содержит в себе >90 % всего креатина в организме, поэтому сывороточный креатинин потенциально может являться биомаркером, отражающим мышечное повреждение. С. R. R. Alves и соавт. обнаружили, что уровень креатинина, скорректированный по возрасту, нарастал у пациентов со СМА от I типа к III, положительно коррелировал с числом копий гена *SMN2*, а также с уровнем моторных функций [24]. Другая группа исследователей изучала концентрацию креатинкиназы (фермента, фосфорилирующего креатин, который, в свою очередь, используется в качестве энергетического резерва) у 148 пациентов со СМА II и III типов (медиана возраста – 36,2 года). Уровень данного маркера был в пределах референсных значений у 66,9 % обследуемых, однако коррелировал с показателями моторных функций, оцененных по шкале HFMSE, а также пересмотренному модулю оценки моторной функции верхних конечностей (RULM) и расширенной пересмотренной шкале оценки БАС (ALSFRS-R, в рамках которой оцениваются бульбарные функции, дыхание и ряд других моторных функций). Также он был выше у пациентов со СМА III типа и у тех, кто был способен к самостоятельному передвижению. Однако уровень креатинкиназы лишь умеренно коррелировал с уровнем креатинина. Активность креатинкиназы  $\geq 99,5$  Ед/л и концентрация креатинина  $\geq 19,3$  мкмоль/л являлись предикторами ответа на терапию нусинерсеном, при этом в процессе лечения уровень креатинкиназы уменьшался, а уровень креатинина увеличивался [25].

Также исследования показывают значимое снижение уровней других маркеров структурного поражения нейронов и глиальных клеток: растворимого фрагмента белка-прекурсора амилоида  $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) и глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) соответственно в ЦСЖ у пациентов, ответивших на терапию нусинерсеном [9, 13]. Было показано снижение уровня GFAP, особенно у пациентов со СМА I типа.

### Маркеры воспаления

Несмотря на то, что традиционно СМА считается нейродегенеративным заболеванием с прогрессирующим поражением моторных нейронов, все больше исследований посвящаются, в частности, глиальной дисфункции и глия-опосредованному воспалению [26].

Хитотриозидаза 1 (CHIT1) – это эндохитиназа, которая экспрессируется нейтрофилами и активированными макрофагами и предположительно является компонентом врожденного иммунитета. Повышение ее концентрации обнаруживается при многих болезнях, в том числе при болезни Гоше, саркоидозе, болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной деменции, рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе. Группа исследователей во главе с М. Freigang изучала уровень CHIT1 в ЦСЖ у 79 пациентов со СМА (7 пациентов со СМА I типа, 33 – со СМА II типа и 39 –

со СМА III типа, медиана возраста – 31 год) и в контрольной группе из 30 участников, подобранных по полу и возрасту [27]. Уровень CHIT1 среди пациентов со СМА до лечения был выше, чем в контрольной группе, и коррелировал с ростом пациентов на момент старта терапии нусинерсеном, но не коррелировал с тяжестью болезни по шкалам HFMSE, RULM, ALSFRS-R, с типом СМА и с числом копий гена *SMN1*. При этом динамика CHIT1 значимо не отличалась в группе, где баллы по шкалам CHOP INTEND и HFMSE увеличились, от группы, где они снизились, т.е. не было выявлено корреляции уровня CHIT1 со степенью нарушения моторных функций [27]. В. de Wel и соавт. в исследовании с 16 пациентами также указывают на отсутствие корреляции между базовым уровнем CHIT1 и такими характеристиками, как возраст, пол, способность к передвижению, длительность течения заболевания, число копий гена *SMN1*, тип СМА, баллы по формальным шкалам [16]. В том числе не обнаружено корреляции с ростом пациентов на момент старта терапии нусинерсеном, в отличие от результатов предыдущего исследования [27]. Кроме того, был отмечен статистически значимый рост концентрации CHIT1, который не коррелировал с ответом на терапию, оцениваемым по двигательным шкалам. Любопытно, что хитиназа-3-подобный протеин 1 (YKL-40), другой маркер воспаления, экспрессируемый нейроглией, показал тренд на снижение, значимо коррелирующее с улучшением моторных функций по шкале RULM. Авторы исследования предполагают, что, поскольку концентрация данного белка имеет свойство расти с возрастом пациента, поправка на длительность лечения могла бы сделать тенденцию к снижению значимой [16]. Напротив, Y. Kobayashi и соавт. указывают на снижение CHIT1 в процессе терапии нусинерсеном, что коррелировало с улучшением моторных функций [28]. Эта же группа исследователей не обнаружила изменения концентрации фактора некроза опухолей  $\alpha$  и  $\gamma$ -интерферона в ЦСЖ спустя 1 и 2 года терапии нусинерсеном по сравнению с изначальными значениями. Однако исследование включало только 6 пациентов, что снижает надежность полученных данных.

Интерлейкин 8, хемоаттрактант для нейтрофилов, экспрессируемый в небольших количествах в астроцитах, микроглии и нейронах, коррелировал с улучшением моторных функций независимо от возраста и тяжести болезни, проводимой терапии в небольшом исследовании с 9 и 4 пациентами с медианой возраста 12 и 137 мес соответственно [11].

Однако изменения маркеров воспаления следует трактовать с осторожностью. Высказывались предположения, что сама по себе процедура люмбальной пункции и/или введение препарата нусинерсен способны вызывать воспаление или локальное нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [29]. Так, у пациентов, получающих терапию нусинерсеном,

отмечалось повышение в ЦСЖ уровня лейкоцитов, общего белка и даже появление олигоклонального типа синтеза, а также макрофагов с вакуолями, что может означать их активацию и/или фагоцитоз ими препарата [14, 29–33]. Впрочем, повышение концентрации общего белка в ЦСЖ может быть прямым следствием повышения активности белка выживаемости мотонейронов [29].

### Микро-РНК

Следующим перспективным направлением исследования является изучение микро-РНК (миРНК, конкретные представители традиционно обозначаются “miR” с указанием номера). МиРНК – это маленькие некодирующие РНК с длиной последовательности около 22 нуклеотидов. Они регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Также они могут связываться со специфичными последовательностями на 3'-конце нетранслируемых областей генов-мишеней, вызывая репрессию трансляции и/или разрушение матричных РНК, причем одна миРНК может воздействовать сразу на несколько мишеней. Предположительно, нарушения в системе миРНК могут отражать тяжесть заболевания, а также служить прогностическим маркером [34].

S. Voipanno и соавт. исследовали уровень ряда специфичных для скелетной мускулатуры миРНК (miR-133a, -133b, -206, -1 и -16) в сыворотке крови у 21 пациента со СМА II и III типа со средним возрастом 5,18 года на момент начала терапии. Показано, что снижение уровня miR-133a значимо ассоциировано с ответом на терапию, который определялся как повышение оценки по шкале HFMSSE на 3 и более баллов по сравнению с уровнем до лечения и через 6 мес на фоне терапии нусинерсеном [35]. Уровень экспрессии miR-133b и -206 снизился в процессе лечения, однако не оказывал влияния на исходы [35]. Другая команда ученых проводила нетаргетированное исследование уровня миРНК в ЦСЖ [36]. В данном исследовании у 34 пациентов со СМА II и III типов не удалось обнаружить значимого изменения уровня миРНК в процессе лечения. Однако исходный уровень miR-206 был значимо выше, а уровень miR-103b – значимо ниже у тех пациентов, которые ответили на терапию нусинерсеном согласно принятым в исследовании клиническим критериям. I.T. Zaharieva и соавт. провели исследование, состоявшее из 2 фаз, в первой из которых определяли отличающиеся от контроля ( $n = 7$ ) миРНК в сыворотке крови пациентов со СМА II и III типов ( $n = 20$ ), а во второй – оценивали их изменение в процессе терапии нусинерсеном в когорте пациентов со СМА I типа ( $n = 22$ ) [37]. Была обнаружена значимая корреляция между исходным уровнем 6 миРНК (miR-107, -142-5p, -328-3p, -335-5p, -423-3p и -660-5p) и динамикой двигательных функций в соответствии с оценкой по шкале CHOP-INTEND через 2 и 6 мес лечения.

Также было показано, что имеется значимая связь между исходным уровнем 4 миРНК (miR-181b-5p, -378a-3p, -125a-5p и -23a-3p) с динамикой развития двигательных навыков через 2 мес и 3 теми же, за исключением 1 (miR-139-5p вместо miR-378a-3p), через 6 мес после терапии нусинерсеном. Уровень 9 миРНК (больше всего повышенный для miR-142-5p и -378a-3p) через 2 мес лечения коррелировал с динамикой двигательных функций на фоне терапии после 6 мес лечения при оценке по шкале CHOP-INTEND. Причем за исключением miR-107 уровень других исследованных миРНК оставался стабильным вне зависимости от возраста пациентов [37].

### Протеомные технологии

Протеомные технологии, основанные на масс-спектрометрии, – способ, позволяющий крайне точно измерить массу и спектр фрагментации пептидов, получившихся в результате специфичного для аминокислотных последовательностей протеолиза. Поскольку масса и последовательности таких пептидов уникальны, масс-спектрометрическая протеомика может теоретически анализировать все протеины в системе [38].

Самое раннее обнаруженное исследование, посвященное этой тематике, принадлежит T. Kessler и соавт. [31]. В качестве проверки применимости протеомных технологий для поиска маркеров для СМА данная группа ученых проводила анализ ЦСЖ 10 пациентов со СМА II и III типов и 10 пациентов из группы контроля. Уровни экспрессии протеинов на момент старта терапии нусинерсеном и спустя 10 мес отличались как внутри группы пациентов со СМА, так и между ними и контролем. Удалось также обнаружить 2 кластера протеинов, принадлежность к которым потенциально могла предсказывать ответ на терапию [31]. D.C. Schorling и соавт. провели исследование, состоявшее из 2 фаз. В 1-й фазе выполнялся нетаргетированный протеомный анализ ЦСЖ 3 пациентов со СМА I типа, забор материала проводили на 1-й, 14-й и 180-й день терапии нусинерсеном [39]. В результате было обнаружено 5 белков-кандидатов, из которых 3 (катепсин D, циклофилин A и инсулиноподобный фактор роста 1) были отобраны для прицельного анализа в фазе валидации. Далее уже на выборке из 29 пациентов со СМА I–III типов было показано, что исходный уровень катепсина D коррелирует с клиническим ответом на терапию в виде динамики двигательных функций в соответствии с оценкой по шкале CHOP-INTEND [39].

Предпринимались также попытки исследовать такие лабораторные биомаркеры, как моноцитарный белок-хемоаттрактант 1 (MCP-1), фракталкин/CXCL3, интерферон гамма-индуцированный протеин (IP-10/CXCL-10), нейрон-специфическую енолазу, кальций-связывающий белок S100B, амилоид  $\beta$ 42, растворимый фрагмент белка-прекурсора амилоида  $\beta$  (sAPP $\beta$ ), однако способность данных маркеров определять прогноз

или ответ на терапию на данный момент не была показана [11, 17, 19, 22, 40]. Есть исследования, посвященные попыткам оценить количество функционального белка SMN в фибробластах, клетках периферической крови, что может быть потенциально полезно для оценки эффективности препаратов с системным действием, таких как ризидиплам и онасемноген абепаровек [41–43].

### Выводы

Поиск лабораторных биомаркеров для оценки степени нейродегенерации и состояния мотонейронов спинного мозга при СМА на фоне патогенетической терапии остается нерешенной задачей. В настоящее время исследования проводятся в нескольких направлениях. Изучают биомаркеры разных классов, таких как структурные белки, цитокины, маркеры воспаления, мРНК, сам белок SMN. Также проводится поиск новых потенциальных биомаркеров с использованием как конвенциональных методов, например, ELISA по отношению к уже известным субстанциям, так и не-таргетированных (протеомный и геномный анализы).

Основными ограничениями большинства исследований являются:

1. Небольшое число пациентов, что связано с низкой частотой встречаемости СМА в популяции.
2. Сравнительно небольшие сроки наблюдения, что особенно важно для группы пациентов со СМА III типа, скорость прогрессирования болезни у которых может быть достаточно медленной.
3. Все исследования посвящены только препарату нусинерсен. Биомаркеры ответа на терапию такими препаратами, как ризидиплам и онасемноген абепаровек, остаются неисследованной областью.
4. Большинство исследованных маркеров обладают неизвестной специфичностью.

Таким образом, необходимо продолжение исследований с учетом уже накопленного опыта, включением в анализ большего числа пациентов, отбором пациентов, однородных по характеристикам, а также изучение выбранных маркеров у больных, получающих другие доступные препараты этиопатогенетической терапии СМА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7896. DOI: 10.3390/ijms22157896
2. Kariyawasam D.S.T., D'Silva A., Lin C. et al. Biomarkers and the development of a personalized medicine approach in spinal muscular atrophy. *Front Neurol*. 2019;10:898. PMID: 31481927. DOI: 10.3389/fneur.2019.00898
3. Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between *SMA* type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
4. Yuan A., Rao M.V., Veeranna Nixon R.A. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(4):a018309. DOI: 10.1101/cshperspect.a018309
5. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss. *J Neurol Sci* 2005;233(1–2):183–98. DOI: 10.1016/j.jns.2005.03.015
6. Darras B.T., Crawford T.O., Finkel R.S. et al. Neurofilament as a potential biomarker for spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(5):932–44. DOI: 10.1002/acn3.779
7. Muntoni R., Sumner C., Darras B. et al. Association between plasma phosphorylated neurofilament heavy chain and efficacy endpoints in the nusinersen NURTURE Study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(S1):S146. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.384
8. Nitz E., Smitka M., Schallner J. et al. Serum neurofilament light chain in pediatric spinal muscular atrophy patients and healthy children. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(10):2013–24. DOI: 10.1002/acn3.51449
9. Olsson B., Alberg L., Cullen N. C. et al. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol* 2019;266(9):2129–36. DOI: 10.1007/s00415-019-09389-8
10. Johannsen J., Weiss D., Daubmann A. et al. Evaluation of putative CSF biomarkers in paediatric spinal muscular atrophy (SMA) patients before and during treatment with nusinersen. *J Cell Mol Med* 2021;25(17):8419–31. DOI: 10.1111/jcmm.16802
11. Verma S., Perry K., Razdan R. et al. CSF IL-8 Associated with response to gene therapy in a case series of spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics* 2023;20(1):245–53. DOI: 10.1007/s13311-022-01305-9
12. Wurster C.D., Günther R., Steinacker P. et al. Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419846058. DOI: 10.1177/1756286419846058
13. Freigang M., Steinacker P., Wurster C.D. et al. Glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid of patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(9):1437–48. DOI: 10.1002/acn3.51645
14. Milella G., Introna A., D'Errico E. et al. Cerebrospinal fluid and clinical profiles in adult type 2–3 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: An 18-month single-centre experience. *Clin Drug Investig* 2021;41(9):775–84. DOI: 10.1007/s40261-021-01071-0
15. Faravelli I., Meneri M., Saccomano D. et al. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. *J Cell Mol Med* 2020;24(5):3034–9. DOI: 10.1111/jcmm.14939
16. De Wel B., de Schaepdryver M., Poesen K., Claeys K.G. Biochemical and clinical biomarkers in adult SMA 3–4 patients treated with nusinersen for 22 months. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(8):1241–51. DOI: 10.1002/acn3.51625
17. Šimić G., Vukić V., Babić M. et al. Total tau in cerebrospinal fluid detects treatment responders among spinal muscular atrophy types 1–3 patients treated with nusinersen. *CNS Neurosci Ther* 2022. DOI: 10.1111/cns.14051
18. Paris A., Bora P., Parolo S. et al. A pediatric quantitative systems pharmacology model of neurofilament trafficking in spinal muscular atrophy treated with the antisense oligonucleotide nusinersen. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2023;12(2):196–206. DOI: 10.1002/psp4.12890
19. Walter M. C., Wenninger S., Thiele S. et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3: A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):453–65. DOI: 10.3233/JND-190416

20. Hromadkova L., Siddiqi M.K., Liu H., Safar J. G. Populations of tau conformers drive prion-like strain effects in Alzheimer's disease and related dementias. *Cells* 2022;11(19):2997. DOI: 10.3390/cells11192997
21. Blennow K., Hampel H., Weiner M., Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6(3):131–44. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.4
22. Totzeck A., Stolte B., Kizina K. et al. Neurofilament heavy chain and tau protein are not elevated in cerebrospinal fluid of adult patients with spinal muscular atrophy during loading with nusinersen. *Int J Mol Sci* 2019;20(21):5397. DOI:10.3390/ijms20215397
23. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80(3):1107–213. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107
24. Alves C.R.R., Zhang R., Johnstone A.J. et al. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy *Neurology* 2020;94(9):e921–e931. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008762
25. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T. et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(5):1049–63. DOI: 10.1002/acn3.51340
26. Abati E., Citterio G., Bresolin N. et al. Glial cells involvement in spinal muscular atrophy: Could SMA be a neuroinflammatory disease? *Neurobiol Dis* 2020;140:104870. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104870
27. Freigang M., Steinacker P., Wurster C. D. et al. Increased chitotriosidase 1 concentration following nusinersen treatment in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):330. DOI: 10.1186/s13023-021-01961-8
28. Kobayashi Y., Ishikawa N., Tateishi Y. et al. Evaluation of cerebrospinal fluid biomarkers in pediatric patients with spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2023;45(1):2–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.09.008
29. Stolte B., Nonnemacher M., Kizina K. et al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: A safety analysis of laboratory parameters. *J Neurol* 2021;268(12):4667–79. DOI: 10.1007/s00415-021-10569-8
30. Orbach R., Sagi L., Sadot E. et al. Cerebrospinal fluid characteristics of patients treated with intrathecal nusinersen for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2022;66(6):762–6. DOI: 10.1002/mus.27731
31. Kessler T., Latzer P., Schmid P. et al. Cerebrospinal fluid proteomic profiling in nusinersen-treated patients with spinal muscular atrophy. *J Neurochem* 2020;153(5):650–61. DOI: 10.1111/jnc.14953
32. Gingele S., Hümmert M. W., Alvermann S. et al. Routine cerebrospinal fluid cytology reveals unique inclusions in macrophages during treatment with nusinersen. *Front Neurol* 2019;10:735. DOI: 10.3389/fneur.2019.00735
33. Schafermak K.T., Jacobsen J.R., Hernandez D. et al. Cytochemical characterization of cerebrospinal fluid macrophage inclusions in pediatric patients receiving intrathecal nusinersen (SPINRAZA®) for spinal muscular atrophy. *Acta Cytol* 2022;66(1):79–84. DOI: 10.1159/000518005
34. Magri F., Vanoli F., Corti S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. *J Cell Mol Med* 2018;22(2):755–67. DOI: 10.1111/jcmm.13450
35. Bonanno S., Marcuzzo S., Malacarne C. et al. Circulating myomiRs as potential biomarkers to monitor response to nusinersen in pediatric SMA patients. *Biomedicines* 2020;8(2):21. DOI: 10.3390/biomedicines8020021
36. Magen I., Aharoni S., Yacovzada N. S. et al. Muscle microRNAs in the cerebrospinal fluid predict clinical response to nusinersen therapy in type II and type III spinal muscular atrophy patients. *Eur J Neurol* 2022;29(8):2420–30. DOI: 10.1111/ene.15382
37. Zaharieva I.T., Scoto M., Aragon-Gawinska K. et al. Response of plasma microRNAs to nusinersen treatment in patients with SMA. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9(7):1011–26. DOI: 10.1002/acn3.51579
38. Geyer P.E., Holdt L.M., Teupser D., Mann M. Revisiting biomarker discovery by plasma proteomics. *Mol Syst Biol* 2017;13(9):942. DOI: 10.15252/msb.20156297
39. Schorling D.C., Kölbel H., Hentschel A. et al. Cathepsin D as biomarker in cerebrospinal fluid of nusinersen-treated patients with spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol* 2022;29(7):2084–96. DOI: 10.1111/ene.15331
40. Introna A., Milella G., D'Errico E. et al. Is cerebrospinal fluid amyloid-β42 a promising biomarker of response to nusinersen in adult spinal muscular atrophy patients? *Muscle Nerve* 2021;63(6):905–9. DOI: 10.1002/mus.27212
41. Wadman R.I., Stam M., Jansen M.D. et al. A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. *PLoS One* 2016;11(11):e0167087. DOI: 10.1371/journal.pone.0167087
42. Otsuki N., Arakawa R., Kaneko K. et al. A new biomarker candidate for spinal muscular atrophy: identification of a peripheral blood cell population capable of monitoring the level of survival motor neuron protein. *PLoS One* 2018;13(8):e0201764. DOI: 10.1371/journal.pone.0201764
43. Czech C., Tang W., Bugawan T. et al. Biomarker for spinal muscular atrophy: expression of SMN in peripheral blood of SMA patients and healthy controls. *PLoS One* 2015;10(10):e0139950. DOI: 10.1371/journal.pone.0139950

**Вклад авторов**

К.Д. Попов, А.И. Власенко: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
Т.М. Алексеева, В.Д. Назаров, С.М. Малышев: написание статьи.

**Authors' contributions**

K.D. Popov, A.I. Vlasenko: review of publications on the topic of the article, writing the article;  
T.M. Alekseeva, V.D. Nazarov, S.M. Malyshev: writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.Д. Попов / K.D. Popov: <https://orcid.org/0000-0002-7837-5801>  
А.И. Власенко / A.I. Vlasenko: <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>  
Т.М. Алексеева / T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>  
В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-879>  
С.М. Малышев / S.M. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0002-4381-347X>

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

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

**Финансирование. Средства Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

Funding. Funds of the Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила: 17.07.2023. Принята к публикации: 16.08.2023.**

Article submitted: 17.07.2023. Accepted for publication: 16.08.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-40-47



# Общие принципы вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями

**М.С. Скорикова<sup>1</sup>, Д.В. Влодавец<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 115419 Москва, ул. Донская, 43;<sup>2</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2**Контакты:** Марина Сергеевна Скорикова [skorickova.marina@yandex.ru](mailto:skorickova.marina@yandex.ru)

Вакцинация признана самым эффективным, безопасным и экономически выгодным способом профилактики инфекционных заболеваний и их осложнений. Для пациентов с хроническими болезнями и с нервно-мышечными заболеваниями в частности вакцинация является наиболее приоритетным методом профилактики инфекционных заболеваний. В современной литературе наблюдается дефицит информации, описывающей принципы вакцинации пациентов со спинальной мышечной атрофией и прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. Пациентам с нервно-мышечными заболеваниями показана иммунизация в полном объеме в соответствии с Национальным календарем с введением дополнительных вакцин против таких заболеваний, как ротавирусная инфекция, пневмококковая инфекция (с использованием дополнительных доз 23-валентной вакцины), менингококковая инфекция, вирус папилломы человека, респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа. В связи с этим особую важность имеет разработка рекомендаций, описывающих схемы применения вакцин у детей, страдающих спинальной мышечной атрофией и прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна.

**Ключевые слова:** вакцинация, нервно-мышечные болезни, спинальная мышечная атрофия, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

**Для цитирования:** Скорикова М.С., Влодавец Д.В. Общие принципы вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):40–7. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-40-47

## General principles of vaccination of patients with neuromuscular diseases

**M.S. Skorikova<sup>1</sup>, D.V. Vlodavets<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry; 43 Donskaya St., Moscow 115419, Russia;<sup>2</sup>Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia**Contacts:** Marina Sergeevna Skorikova [skorickova.marina@yandex.ru](mailto:skorickova.marina@yandex.ru)

Vaccination is recognized as the most effective, safe, and cost-effective way to prevent infectious diseases and their complications. For patients with chronic diseases, and for patients with neuromuscular diseases in particular, vaccination is the highest priority for the prevention of infectious diseases. In the current literature, there is a lack of information describing the principles of vaccination of patients with spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. In patients with neuromuscular diseases, full immunization has to be done in accordance with the National calendar and recommendations with the introduction of an additional vaccine against such diseases as: rotavirus infection, pneumococcal infection (using an additional dose of 23-valent vaccine), meningococcal infection, virus human papilloma, respiratory viral infection. syncytial virus and influenza. In this regard, of particular importance is the development of recommendations describing the schemes for the use of vaccines in children suffering from spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy.

**Keywords:** vaccination, neuromuscular diseases, spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy

**For citation:** Skorikova M.S., Vlodavets D.V. General principles of vaccination of patients with neuromuscular diseases. Nervenno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(3):40–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-40-47



## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, вакцинация – самый эффективный и безопасный способ профилактики инфекционных болезней, благодаря которому сохраняются миллионы жизней [1]. В настоящее время разработаны вакцины против более 20 опасных для жизни болезней, и вакцинация ежегодно предупреждает от 3,5 до 5 млн смертей от таких заболеваний, как дифтерия, столбняк, коклюш, грипп и корь [1]. Вакцинация имеет решающее значение в профилактике осложнений, снижении смертности от вакциноуправляемых инфекций, а также предупреждении эпидемий инфекционных заболеваний и признана самым экономически выгодным и доступным методом профилактики инфекционных заболеваний [1, 2].

Особенно важна вакцинация для пациентов, страдающих хроническими болезнями, наличие которых уже является фактором, повышающим риск заражения вакциноуправляемыми инфекциями [3]. Пациенты с врожденными и хроническими болезнями имеют более высокий риск тяжелого течения инфекций, последующего развития тяжелых осложнений и подвержены обострению основного заболевания на фоне инфекционного процесса [4]. Риск развития осложнений также зависит от возраста ребенка и уже проведенных процедур вакцинации [3]. Приоритетная вакцинация пациентов с разными хроническими болезнями – один из базовых принципов Расширенной программы иммунизации (EPI) от Всемирной организации здравоохранения [5].

Нами были проанализированы данные поисковых систем и научных библиотек (PubMed, National Center for Biotechnology Information, КиберЛенинка), а также медицинских журналов (The Lancet, Neuromuscular Disorders, Journal of the American Medical Association). При анализе обнаружен дефицит публикаций по вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями, в частности со спинальной мышечной атрофией (СМА) и прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна (ПМД).

Международные клинические исследования, посвященные вакцинации у этих групп пациентов, не проводились. В мировой научной литературе описано крайне мало исследований, проводившихся в отдельных странах. В исследовании коллег из Китая Y.J. Qu и соавт. от 2020 г. изучались охват вакцинацией и частота нежелательных явлений в группе пациентов со СМА [6]. В последних международных клинических рекомендациях по СМА [7] и ПМД [8] рекомендовано проведение вакцинации, но не описаны подробные рекомендации относительно применения вакцин в соответствии с особенностями течения заболевания.

Нами были проанализированы доступные публикации и рекомендации, их разбор мы приводим в этой работе.

## Вакцинация детей с нервно-мышечными болезнями

Долгое время наличие любого неврологического заболевания (детский церебральный паралич, эпилепсия и др.), тем более нервно-мышечного, являлось безусловным противопоказанием для любой вакцинации. В настоящее время этот подход является устаревшим, более того, пациентам с нервно-мышечными болезнями рекомендуется проводить вакцинацию в полном объеме в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, включая вакцины против кори, краснухи, паротита, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гепатита В и гемофильной палочки типа b, пневмококка. Помимо вакцин, включенных в Национальный календарь, важно применять также вакцины против менингококка (конъюгированная вакцина), ветряной оспы (несмотря на то, что вакцина живая, так как диссеминированная инфекция представляет большую опасность) [3], вируса папилломы человека (ВПЧ), ротавирусной инфекции, дополнительные дозы вакцины против пневмококка [3, 9–12]. Более приоритетными для использования в группе пациентов с нервно-мышечными заболеваниями считаются инактивированные вакцины [12].

Детям с прогрессирующими болезнями нервной системы (например, со СМА, прогрессирующими мышечными дистрофиями, нейродегенеративными заболеваниями и т.п.) не рекомендуется вводить вакцины, содержащие цельноклеточный коклюшный компонент (в частности, АКДС), а заменять их на ацеллюлярные вакцины [13, 14]. Некоторые авторы рекомендуют ревакцинацию с введением дополнительной дозы коклюшного компонента и в подростковом возрасте [15, 16]. Подобные рекомендации обусловлены преимущественным применением во многих странах ацеллюлярной коклюшной вакцины, в то время как в России обычно применяется цельноклеточная форма [17, 18].

Рутинная иммунизация против гемофильной инфекции типа b проводится сериями из 3 (при начале вакцинации в I полугодии жизни) или 2 (при начале вакцинации во II полугодии жизни) доз; при трехкратном введении интервалы между вакцинами должны составлять не менее 4 нед, при двукратном – не менее 8 нед (в возрасте 2, 4 и 6 мес или 2 и 4 мес соответственно) [19].

В России, согласно Национальному календарю профилактических прививок, вакцинация против гемофильной инфекции типа b проводится 3 дозами, начиная с возраста 3 мес, затем в 4,5 и 6 мес, ревакцинация – в 18 мес [19]. Вакцина против гемофильной инфекции применяется у пациентов до 5 лет [20].

Для проведения вакцинации против ветряной оспы в России зарегистрирована вакцина Варилрикс, которая вводится по следующей схеме: детям от 9 мес до 1 года

— двукратно, с интервалом >3 мес, детям старше 1 года, подросткам и взрослым — с интервалом не менее 6 нед [21].

Важно проводить вакцинацию против менингококковой инфекции, в особенности перед получением этиопатогенетической терапии, так как пациенты со СМА находятся в группе риска по развитию инфекций центральной нервной системы. Для этого в настоящее время доступна вакцина Менактра (Sanofi Pasteur, США). Вакцинация с применением данной вакцины проводится с 9 мес: детям от 9 мес до 2 лет — двукратно, с интервалом >3 мес, детям старше 2 лет — однократно [22].

Против ВПЧ в России зарегистрировано 2 вакцины:

- 1) Церварикс (GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия) — для профилактики персистирующей инфекции, предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала (плоскоклеточного и аденокарциномы), обусловленных ВПЧ высокого онкогенного риска, в возрасте от 9 до 45 лет по схеме 0–1–6 мес;
- 2) Гардасил (Merck Sharp & Dohme, США), которая показана к применению девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения развития рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, аногенитальных кондилом, цервикальной внутриэпителиальной неоплазии I–III степени и аденокарциномы шейки матки *in situ*, внутриэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища, внутриэпителиальной неоплазии анального канала. Вакцина также показана к применению мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет для предупреждения развития рака анального канала, аногенитальных кондилом, предраковых, диспластических состояний и внутриэпителиальной неоплазии анального канала (по схеме 0–2–6 или 0–1–3 мес) [23].

Существует также альтернативная схема введения для обеих вакцин, реализуемая при их применении у подростков от 9 до 14 лет (2 дозы, по схеме 0–6 мес) [24].

Вакцинация против ротавирусной инфекции проводится 3 дозами. Курс вакцинации состоит из 3 доз препарата РотаТек®. Первая доза препарата РотаТек® вводится детям в возрасте от 6 до 12 нед. Последующие дозы — с интервалом от 4 до 10 нед. Все 3 дозы рекомендуется ввести до достижения ребенком возраста 32 нед, причем первая доза вакцины должна быть введена в возрасте 6–12 нед [25].

В связи с тем, что пациенты с нервно-мышечными болезнями входят в группу риска по развитию респираторных инфекций (за счет снижения силы дыхательных мышц, слабого кашлевого толчка, снижения мукоцилиарного клиренса, дыхательной недостаточности, потребности в использовании аппаратов неинвазивной вентиляции легких), им важно обеспечить обязательную ежегодную вакцинацию против гриппа [26].

Пациенты, страдающие нервно-мышечными заболеваниями, входят в группу риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции (в связи с получением иммуносупрессивной терапии и развитием осложнений основного заболевания в виде дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности), поэтому им, помимо рутинной иммунизации 13-валентной пневмококковой вакциной, проводимой до возраста 2 лет по Национальному календарю, рекомендуется дополнительная вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (применяется с возраста 2 лет и старше). Вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться по следующим схемам [12, 27]:

1. Для детей от 2 до 18 лет, предварительно вакцинированных 13-валентной вакциной (PCV13) и входящих в группу риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции, может применяться 23-валентная пневмококковая вакцина (PCV23). Допускается ее введение в возрасте 2 лет, как минимум через 8 нед после применения последней дозы 13-валентной вакцины (PCV13).
2. Пациенты, вакцинированные 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (Превенар, Wyeth Holdings Corporation, США), 10-валентной пневмококковой вакциной (Синфлорикс, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия) или PCV13 в первые 5 лет жизни или не получившие вакцину, должны получить 1 дозу 13-валентной вакцины (PCV13, Превенар-13) с последующим введением 23-валентной (PCV23) через 2–12 мес.
3. Для пациентов из групп риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции может применяться дополнительная ревакцинация 23-валентной пневмококковой вакциной (PCV23) через 5 лет после первого введения данной вакцины.

Пациенты с иммуноопосредованными нервно-мышечными болезнями (миастения, полимиозит и др.), принимающие иммуносупрессивную терапию, должны получать только инактивированные вакцины в период ремиссии [15].

Отдельные источники указывают, что пациентам с нервно-мышечными болезнями рекомендована вакцинация против коронавирусной инфекции [28]. Например, в перечне противопоказаний использования «Гам-КОВИД-Вак» нет болезней центральной нервной системы [29], вакцина разрешена для использования в России пациентам старше 18 лет.

Исследование, проводившееся в Японии с применением вакцины BioNTech (Pfizer) в группе пациентов с нервно-мышечными болезнями (в том числе со СМА, получающих терапию нусинерсеном, и с ПМД, в том числе получающих терапию вилтоларсеном) старше 12 лет, показало эффективность и безопасность использования данной вакцины у пациентов с нервно-мышечной патологией [30].

### Особенности вакцинации пациентов со спинальной мышечной атрофией

Спинальная мышечная атрофия — тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации  $\alpha$ -мотонейронов передних рогов спинного мозга [31]. Самой частой причиной осложнений и смертности у пациентов со СМА является развитие дыхательных нарушений. Дополнительным фактором риска поражения дыхательных путей выступают нарушения глотания и гиперсаливации при прогрессирующем поражении бульбарных мышц, что приводит к микроаспирациям и развитию аспирационной пневмонии. В связи с этим профилактика пневмотропных инфекций у пациентов со СМА должна быть на первом плане.

Детей со СМА необходимо вакцинировать всеми вакцинными препаратами, за исключением живой полиомиелитной вакцины и цельноклеточной противокклюшной вакцины [32].

Часто при сборе анамнеза у пациента со СМА родители жалуются, что дебют основного заболевания произошел после вакцинации ребенка (например, АКДС, которая по календарю вакцинации проводится в 3, 4, 5 и 6 мес жизни). Исходя из наших знаний о классификации, дебют СМА I типа приходится на первые 6 мес после рождения, а дебют СМА II типа отмечается в возрасте 6 до 18 мес [33]. Необходимо подчеркнуть, что период с рождения до 1,5 года — самое активное время иммунизации ребенка [34]. Это позволяет считать, что жалобы родителей на вакцинацию в качестве пускового фактора болезни связаны с совпадением дебюта СМА I–II типа и календарной иммунизации.

Педиатрам и/или иммунологам, работающим с пациентами с установленным диагнозом СМА, рекомендовано составить индивидуальный график профилактических прививок, в который обязательно должна быть добавлена вакцинация против гриппа (ежегодно) и пневмококковой инфекции, а также, в особенности для пациентов со СМА I типа, необходимо введение паливизумаба в осенне-зимний период для профилактики инфицирования риносинцитиальным вирусом подтипов А и В (применяется до возраста 24 мес) [7].

При СМА происходит гибель мотонейронов спинного мозга [35], поэтому рекомендовано с особой осторожностью проводить вакцинацию против полиомиелита пациенту со СМА: должна применяться только инактивированная полиомиелитная вакцина в составе моновакцины или в составе комбинированных вакцин. Рекомендуется избегать контактов с детьми, привитыми живой полиомиелитной вакциной в течение последних 60 дней. Запрещено применять живую полиомиелитную вакцину для членов семьи пациента, еще не получившего 3 дозы инактивированной вакцины [36].

Исходя из особенностей естественного развития основных симптомов СМА, пациентам возможно

проведение профилактики респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции с использованием паливизумаба (Синагис) внутримышечно в переднюю поверхность бедра ежемесячно из расчета 15 мг/кг массы тела с интервалом  $30 \pm 5$  дней в течение 3–5 мес (во время сезона повышенной заболеваемости РСВ-инфекцией) [37]. Заболеваемость РСВ-инфекцией в Российской Федерации имеет осенне-зимне-весеннюю сезонность с ноября по апрель, пик заболеваемости приходится на март–апрель [38].

К факторам риска тяжелого течения РСВ-инфекции относятся, в частности, нервно-мышечные болезни [39], в особенности приводящие к необходимости искусственной вентиляции легких сразу после рождения, госпитализации в стационар в неонатальный период, а также респираторные заболевания в анамнезе [38]. Все эти состояния характерны для течения СМА I типа.

Важно, что в инструкции по применению препарата Синагис, утвержденной производителем в РФ, отсутствуют специальные показания к применению при нервно-мышечных заболеваниях [40]. В 2016 г. в России были приняты Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике РСВ-инфекции, согласно которым по индивидуальным показаниям пассивная иммунизация может быть назначена новорожденным, а также недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией, затрагивающей функцию дыхательной системы [41].

С учетом вводимого неонатального скрининга для выявления СМА и появления патогенетической терапии возникает необходимость в разработке рекомендаций по вакцинации сообразно с данными изменениями. Подобные рекомендации были разработаны в Польше. Согласно публикации Польской ассоциации вакцинологии, рекомендуется проведение иммунизации вакциной БЦЖ минимум за 2 нед до начала терапии глюкокортикостероидами (ГКС) совместно с патогенетической терапией препаратом онасемноген абепарвовек (Золгенсма) [32]. На фоне получаемой терапии допускается введение пациенту инактивированных вакцин, с приоритетным использованием пента- и гексавалентных вакцин. На фоне терапии ГКС противопоказано введение вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы. Пероральная ротавирусная вакцина также не должна применяться в период терапии ГКС [42]. Применение живых вакцин должно быть отложено до момента снижения дозы ГКС [32]. Согласно Канадскому руководству по иммунизации, вакцинацию инактивированными вакцинами возобновляют через 4 нед после полной отмены ГКС, живые вакцины начинают вводить через 3 мес [43].

### Особенности вакцинации пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — наследственное заболевание, обусловленное

вариантами в гене *DMD*, что приводит к нарушению синтеза функционального белка дистрофина и гибели мышечных волокон [44].

В течении ПМД Дюшенна выделяется несколько стадий:

- пресимптоматическая и ранняя амбулаторная: сохранена способность к самостоятельной ходьбе, дыхательные нарушения отсутствуют;
- амбулаторная: способность к самостоятельной ходьбе сохраняется, нет дыхательных нарушений, но может наблюдаться снижение силы кашлевого толчка;
- ранняя неамбулаторная: утрачена способность к самостоятельной ходьбе, прогрессируют кардиологические осложнения в виде кардиомиопатии с уменьшением фракции выброса, формируется сердечная недостаточность;
- неамбулаторная: способность самостоятельной ходьбы утрачена, продолжают прогрессировать дыхательные нарушения с необходимостью использования ночной неинвазивной вентиляции легких, прогрессируют сердечно-сосудистые нарушения вплоть до тяжелой степени сердечной недостаточности [45].

Диагноз ПМД Дюшенна устанавливается пациентам в возрасте 2–6 лет, и обычно дети уже успевают получить основные необходимые вакцины по Национальному календарю профилактических прививок [34]. Однако при наличии у пациента с нераспознанной ПМД признаков задержки психомоторного развития календарное введение некоторых вакцин может быть отложено в связи с излишними опасениями со стороны врачей или родителей.

Основной метод терапии ПМД Дюшенна в настоящее время – назначение ГКС, применение которых может приводить к снижению иммунитета. ГКС обычно назначаются по следующей схеме: преднизолон до 0,75 мг/кг/сут или дефлазакорт до 0,9 мг/кг/сут при ежедневном режиме приема в возрастных группах старше 4 лет. В среднем начало терапии ГКС у пациентов должно приходиться на возраст 4–6 лет [46]. Терапия проводится пожизненно.

При увеличении массы тела пациента выполняется увеличение дозы ГКС. Максимально допустимая доза ГКС при ПМД Дюшенна: по преднизолону – 30 мг/сут, по дефлазакорту – 36 мг/сут ежедневно. На неамбулаторной стадии обычно применяется поддерживающая доза ГКС, соответствующая 15 мг/сут ежедневно. Как сказано выше, терапия ГКС может приводить к снижению функции иммунной системы.

Иммуносупрессивная терапия подразумевает длительный прием высоких доз ГКС, эквивалентных преднизолону  $\geq 2$  мг/кг/сут или 20 мг/сут для пациентов с массой тела  $>10$  кг, в течение  $\geq 14$  дней [9, 43]. Пациенты, принимающие ГКС  $<2$  нед или  $<20$  мг/сут, не относятся к группе пациентов с иммуносупрессией

и должны быть вакцинированы в соответствии с общими правилами вакцинации [47, 48].

В случае, если происходит плановое назначение ГКС с 4 лет, пациенты с ПМД Дюшенна не являются иммунокомпрометированными (поскольку доза составляет  $<2$  мг/кг/сут) и могут быть вакцинированы в полном объеме, включая использование живых вакцин и ежегодную вакцинацию от гриппа [47, 48]. Пациенты, принимающие иммуносупрессивную терапию в малых дозах, имеют низкие риски осложнений после вакцинации [15].

Все вышеизложенное диктует отдельные требования к вакцинации пациентов, получающих терапию ГКС.

Особо внимательно стоит отслеживать нежелательные явления у пациентов, чья масса тела превышает 26 кг, так как в этом случае доза ГКС будет  $>20$  мг/сут, что соответствует критериям иммуносупрессивной терапии. Согласно центильным шкалам распределения массы тела по возрасту, мальчики достигают массы тела 26 кг и более в возрасте 7–9 лет. В случаях инициации приема ГКС в этом возрасте вакцинальный статус пациента должен быть пересмотрен до начала терапии с проведением всех необходимых ревакцинаций [47]. В идеале все вакцины из Национального календаря должны быть введены до начала терапии [46]. Особое внимание должно уделяться вакцинации против гемофильной инфекции типа b, гепатитов А и В, папилломавирусной инфекции, менингококка, кори, краснухи и паротита [47]. Конъюгированные вакцины против менингококковой инфекции являются более предпочтительными в сравнении с полисахаридными [49]. Инактивированные вакцины следует вводить не менее чем за 14 дней до старта терапии ГКС, в то время как живые вводятся не менее чем за 4 нед, что позволяет снизить риск заражения вакцинным штаммом [43]. Рекомендуется проводить первую ревакцинацию против кори, краснухи и паротита за 3 нед до начала терапии средними или большими дозами ГКС [12]. Во время приема ГКС в дозе  $>20$  мг/сут пациенты не должны получать живые вакцины.

Вопрос о целесообразности применения у пациентов с ПМД Дюшенна–Беккера вакцины против ВПЧ является дискуссионным: дети могут быть инфицированы в родах и являться носителями ВПЧ, что может приводить к дальнейшему развитию злокачественных или доброкачественных новообразований [23, 50]. Как правило, пациенты, страдающие ПМД Дюшенна, не доживают до среднего возраста возникновения злокачественных новообразований (в 67 % случаев пациенты доживают до 24 лет) [51]. Однако появление новой патогенетической терапии для лечения ПМД Дюшенна в будущем позволит существенно повысить продолжительность жизни пациентов, таким образом, проведение иммунизации против ВПЧ у данной группы пациентов является обоснованным, так же как и в тех

редких случаях появления ПМД у девочек. Доля больных ПМД Дюшенна среди девочек крайне мала (<1 случая на 1 млн здоровых девочек) [52], несмотря на это им также должна проводиться вакцинация против ВПЧ.

С учетом появления генозаместительной терапии важно уточнить, что пациенты с ПМД Дюшенна, получающие большие дозы ГКС после применения генозаместительной терапии, должны вакцинироваться аналогично пациентам со СМА после применения генозаместительной терапии: на период применения не рекомендовано проводить вакцинацию. Через 4 нед после снижения дозы ГКС можно возобновить вакцинацию по индивидуальному графику.

### Заключение

Быть или не быть вакцинированным для пациента с нервно-мышечным заболеванием — это не вопрос, а персональная ответственность родителей и лечащего врача [53]. В статье мы подробно разобрали важность, актуальность, безопасность применения и особенности вакцинации у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

Страхи и опасения относительно вакцинирования пациентов с нервно-мышечными заболеваниями в большинстве своем являются необоснованными. В связи с этим особую важность приобретает развенчивание мифов, связанных с вакцинацией. Вакцинировать пациентов

с нервно-мышечными заболеваниями в полном объеме не только можно, но и нужно для их защиты от заражения вакциноуправляемыми инфекциями и для профилактики развития возможных осложнений.

Необходимо информировать специалистов первичного звена о важности, целесообразности и безопасности вакцинопрофилактики у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями, включая все формы СМА и ПМД Дюшенна.

Особенности подходов к иммунизации у пациентов со СМА и ПМД Дюшенна основаны на профилактике осложнений основного заболевания, развитие которых может быть спровоцировано или ускорено перенесенной инфекцией и специфично для конкретного заболевания.

Возможно проведение иммунизации пациентов с нервно-мышечными заболеваниями по индивидуальному графику, разработанному с учетом особенностей течения основного заболевания. Индивидуальный график важно расширять, применяя вакцины сверх Национального календаря, исходя из нужд пациента.

Существует потребность в разработке клинических рекомендаций по иммунизации пациентов с нервно-мышечными заболеваниями для применения на федеральном уровне.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности вакцин среди пациентов с нервно-мышечными заболеваниями.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vaccines and Immunization. Available at: [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1).
2. Новикова Е.Б., Дворников А.В., Милованова О.А., Зыков В.П. Неврологические осложнения вакцинации. Тактика вакцинации детей с патологией нервной системы: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 2017. 60 с. Novikova E.B., Dvornikov A.V., Milovanova O.A., Zykov V.P. Neurological complications of vaccination. Tactics of vaccination of children with pathology of the nervous system: textbook. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2017. 60 p. (In Russ.)
3. Crawford N.W., Bines J.E., Royle J., Buttery J.P. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Exp Rev Vaccines* 2011;10(2):175–86. DOI: 10.1586/erv.10.157
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования. *Педиатрическая фармакология* 2021;18(6):469–82. DOI: 10.15690/pf.v18i6.2328 Fedoseenko M.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A. et al. Enhancement of preventive vaccination approaches for children with health problems: prospective cohort study results. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2021;18(6):469–82. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v18i6.2328
5. Grechukha T.A., Galitskaya M.G., Namazova-Baranova L.S. Importance of vaccine safety in children with chronic conditions — experience at the Scientific Centre for Children's Health in Moscow, Russia. *Curr Drug Saf* 2015;10(1):49–54. DOI: 10.2174/157488631001150407110306
6. Qu Y.J., Tian Y.L., Song F. et al. Coverage rate and adverse reactions of National Immunization Program vaccines in children with spinal muscular atrophy: a cross-sectional retrospective cohort study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr* 2020;58(4):308–5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200108-00016
7. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2017;3:197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
8. Muscular Dystrophy Association. Medical Management — Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) — Diseases. Available at: <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy/medical-management/>.
9. ACIP General Best Practice Guidelines for Immunization | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>.
10. Dinleyici M., Carman K.B., Kilic O. et al. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccines Immunother* 2018;14(8):1970–76. DOI: 10.1080/21645515.2018.1460986
11. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С. Вакцинация детей с тяжелым течением хронических болезней. Алгоритмы врача-иммунолога. *Педиатрическая фармакология* 2010;7(6):16–5.

- Fedoseenko M.V., Galitskaya M.G., Namazova-Baranova L.S. Vaccination of children with severe chronic diseases. Algorithm for the immunologist physician. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2010;7(6):16–5. (In Russ.)
12. Esposito S., Passera S. Vaccination in patients with disorders of the muscle and neuromuscular junction. *Exp Rev Vaccines* 2013;12(11):1341–9. DOI: 10.1586/14760584.2013.841341
  13. Шамшева О.В. Здоровый и больной ребенок. Особенности вакцинации. М.: ГЭОТАР-медиа, 2020. 208 с. Shamsheva O.V. Healthy and sick child. Features of vaccination. Moscow: GEOTAR-media, 2020. 208 p. (In Russ.)
  14. Каплина С.П., Скрипченко Н.В. Вклад вакцинопрофилактики в здоровье детей с неврологическими нарушениями. Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения 2014;9(2):641–4. Karlina S.P., Skripchenko N.V. The contribution of vaccination to the health of children with neurological disorders. Health is the basis of human potential. *Problemy i puti ih resheniya = Problems and Ways to Solve Them* 2014;9(2):641–4. (In Russ.)
  15. Esposito S., Bruno C., Berardinelli A. et al. Vaccination recommendations for patients with neuromuscular disease. *Vaccine* 2014;32(45):5893–900. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.09.003
  16. Doherty M., Schmidt-Ott R., Santos J.I. et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34(52):6681–90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.11.015
  17. Шамшева О.В. Эволюция национального календаря профилактических прививок: результаты и перспективы. Детские инфекции 2022;21(1):5–10. DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15 Shamsheva O.V. Evolution of the national vaccination calendar. Results and prospects. *Detskie infektsii = Child Infections* 2022;21(1):5–10. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15
  18. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. Вопросы современной педиатрии 2019;18(1):13–30. DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1988 Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Baranov A.A. New horizons of National immunization calendar. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2019;18(1):13–30. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1988
  19. Озерецковский Н.А., Немировская Т.И. Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации и за рубежом. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016;1(86):61–4. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-1-61-66 Ozeretskovsky N.A., Nemirovskaya T.I. Vaccination against Haemophilus influenzae type b in the Russian Federation and abroad. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2016;1(86):61–4. (In Russ.) DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-1-61-66
  20. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. и др. Гемофильная инфекция типа b. Заболеваемость и вакцинопрофилактика. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017;17(2):78–8. Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. et al. Haemophilus influenzae type b. Incidence rate and preventive vaccination. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017;17(2):78–8. (In Russ.)
  21. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. и др. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. Практическая медицина 2021;19(2):8–13. DOI: 10.32000/2072-1757-2021-28-13 Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V. et al. Modern view on the features of varicella in children and the possibility of specific prevention. *Prakticheskaya medicina = Practical Medicine* 2021;19(2):8–13. (In Russ.)
  22. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Современные конъюгированные вакцины, применяемые для профилактики менингококковой инфекции. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2018;7(1):60–8. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-00008 Korovkina E.S., Kostinov M.P. Prevention of meningococcal infection with conjugate vaccines. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2018;7(1):60–8. (In Russ.) DOI: 10.24411/2305-3496-2018-00008
  23. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Клинические рекомендации. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. М., 2017. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K. et al. Clinical recommendations. Vaccine prevention of diseases caused by the human papilloma virus. Moscow, 2017. (In Russ.)
  24. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины. Обзор клинических рекомендаций. Вопросы современной педиатрии 2017;16(2):107–10. DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1711 Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K. et al. Vaccinal prevention of the diseases caused by human papillomavirus: evidence-based medicine. Review of clinical guidelines. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2017;16(2):107–10. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1711
  25. Рычкова О.А., Грахвова М.А., Сажитова А.С. и др. Rotavirus infection. the possibilities of timely vaccination. *Med Counс* 2018;(17):215–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-215-219
  26. Keren R., Zaoutis T.E., Bridges C.B. et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005;294(17):2188–94. DOI: 10.1001/jama.294.17.2188
  27. Berical A.C., Harris D., Dela Cruz C.S., Possick J.D. Pneumococcal vaccination strategies. an update and perspective. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(6):933–44. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-778FR
  28. Spinal Muscular Atrophy and the COVID-19 Vaccine: What We Know. mySMAteam. Available at: <https://www.mysmateam.com/resources/sma-and-the-covid-19-vaccine-what-we-know>.
  29. Гам-КОВИД-Вак. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac>. Gam-COVID-Vac. Combined vector vaccine for the prevention of coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac>. (In Russ.)
  30. Iwayama H., Ishihara N., Kawahara K. et al. Early immunological responses to the mRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with neuromuscular disorders. *Front Immunol* 2022;13:996134. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996134
  31. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец В.Д. и др. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):53–1. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-53-104 Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets V.D. et al. Clinical guidelines. Proximal spinal muscle atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(4):53–1. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-4-53-104
  32. Kotulska K., Jozwiak S., Jedrzejowska M. et al. Newborn screening and gene therapy in SMA: Challenges related to vaccinations. *Front Neurol* 2022;23:13:890860. DOI: 10.3389/fneur.2022.890860
  33. Nicolau S., Waldrop M.A., Connolly A.M., Mendell J.R. Spinal muscular atrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2021;37:100878. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100878
  34. Приказ Минздрава РФ от 06.12.2021 № 1122Н. Редакция от 06.12.2021 Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. Order of the Ministry of Health of Russia dated December 6, 2021 No. 1122N. Revision dated 12/06/2021. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331>. (In Russ.)

35. Lefebvre S., Sarret C. Pathogenesis and therapeutic targets in spinal muscular atrophy [SMA]. Arch Pédiatrie 2020;27(7S):7S3–7S8. DOI: 10.1016/S0929-693X[20]30269-4
36. Bandyopadhyay A.S., Garon J., Seib K., Orenstein W.A. Polio vaccination: past, present and future. Future Microbiol 2015;10(5):791–17. DOI: 10.2217/fmb.15.19
37. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. et al. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. Pediatr Pharmacol 2018;15(5):376–89.
38. Евдокимов К.В., Ровный В.Б., Бабаченко И.В. и др. Респираторно-синцитиальная инфекция у детей раннего возраста. Медицинский совет 2017;(4):7–10. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-7-10  
Yevdokimov K.V., Rovniy V.B., Babachenko I.V. et al. Respiratory syncytial virus infection in infants. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2017;(4):7–10. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-4-7-10
39. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. Детские инфекции 2011;10(2):49–52.  
Ovsyannikov D.Yu., Degtyareva E.A., Kuzmenko L.G. Groups of risk for severe course of respiratory syncytial virus infection in children: contemporary opportunities of prevention. Detskie infektsii = Children Infections 2011;10(2):49–52. (In Russ.)
40. Синагис. Доступно по: [https://www.vidal.ru/drugs/synagis\\_\\_23826](https://www.vidal.ru/drugs/synagis__23826)  
Synagis. Available at: [https://www.vidal.ru/drugs/synagis\\_\\_23826](https://www.vidal.ru/drugs/synagis__23826). (In Russ.)
41. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология 2015;12(5):543–49. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456  
Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. et al. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2015;12(5):543–49. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v12i5.1456
42. Kichula E.A., Proud C.M., Farrar M.A. et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. Muscle Nerve 2021;64(4):413–27.
43. Canada PHA of. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>.
44. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422[18]30024-3.
45. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422[18]30025-5
46. Nascimento Osorio A., Medina Cantillo J., Camacho Salas A. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurologia 2019;34(7):469–81. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.001
47. Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol 2017;76(2):201–7. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1241
48. Canada PHA of. Immunization of persons with chronic diseases: Canadian Immunization Guide. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html>.
49. Hofstetter A.M., LaRussa P., Rosenthal S.L. Vaccination of adolescents with chronic medical conditions: Special considerations and strategies for enhancing uptake. Hum Vaccines Immunother 2015;11(11):2571–81. DOI: 10.1080/21645515.2015.1067350
50. Vorobtsova I.N., Petrenko Yu.V., Komissarova O.N. et al. Infection of newborns with human papillomavirus. Child Inf 2007;6(1):28–30.
51. Rall S., Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol 2012;31(2):117–20.
52. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
53. Zhou Q., Zhou R., Yang H., Yang H. To be or not to be vaccinated: that is a question in myasthenia gravis. Front Immunol 2021;12:733418. DOI: 10.3389/fimmu.2021.733418

#### Вклад авторов

М.С. Скорикова: изучение источников литературы, написание статьи;  
Д.В. Влодавец: разработка методологии, написание и редактирование статьи.

#### Authors' contributions

M.S. Skorikova: study of literature sources, writing the article;  
D.V. Vlodavets: development of methodology, writing and editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Скорикова / M.S. Skorikova: <https://orcid.org/0000-0003-0215-7821>  
Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

**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:** 18.07.2023. **Принята к публикации:** 22.08.2023.  
**Article submitted:** 18.07.2023. **Accepted for publication:** 22.08.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53



# Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *PAX3*

Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.В. Мавлюкеева<sup>1</sup>, Б.Г. Гинзбург<sup>2</sup>, О.А. Шагина<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>1</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;<sup>2</sup>Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»; Россия, 248023 Калуга, ул. Степана Разина, 26**Контакты:** Татьяна Владимировна Маркова [markova@med-gen.ru](mailto:markova@med-gen.ru)

Синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный вариантами в гене *PAX3*. В отличие от 2 основных нозологических форм – синдрома Ваарденбурга 1-го и 3-го типов, обусловленных вариантами в данном гене, для синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей не характерно наличие гипопигментации волос и гетерохромии радужки, при этом отмечаются врожденные контрактуры лучезапястных и межфаланговых суставов кистей. В литературе имеется описание 3 пациентов из одной семьи с синдромом, обусловленным вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*.

Цель работы – представить клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей.

Молекулярно-генетический анализ у пробанда в возрасте 1 год 10 мес с фенотипическими признаками синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей проведен методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена *PAX3*. Генотипирование родителей также осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование проводили на приборе ABIPrism3500xI (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом фирмы-производителя, последовательности праймеров были подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *PAX3* (NM\_181459.4). У российского пробанда в возрасте 1 год 10 мес фенотипические характеристики синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей не отличались от таковых у больных членов семьи, представленных в литературе. Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготный вариант с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3* у представленного пациента.

На основании анализа особенностей фенотипа наблюдаемого нами пациента и единственного семейного случая синдрома черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, представленного в литературе, обусловленного вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*, обозначен спектр клинических симптомов этой нозологической формы.

**Ключевые слова:** синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, ген *PAX3*

**Для цитирования:** Маркова Т.В., Мавлюкеева В.В., Гинзбург Б.Г. и др. Клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей, обусловленным мутацией в гене *PAX3*. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):48–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53

## Clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with a syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs, caused by a mutation in the *PAX3* gene

T.V. Markova<sup>1</sup>, V.V. Mavlyukeeva<sup>1</sup>, B.G. Ginzburg<sup>2</sup>, O.A. Shchagina<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>1</sup>, E.L. Dadali<sup>1</sup><sup>1</sup>N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;<sup>2</sup>Medical Institute of the Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky; 26 Stepana Razina St., Kaluga 248023, Russia**Contacts:** Tatyana Vladimirovna Markova [markova@med-gen.ru](mailto:markova@med-gen.ru)

Craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs is a rare autosomal dominant syndrome caused by variants in the *PAX3* gene. In contrast to the two main nosological forms – Waardenburg syndrome types 1 and 3, caused by variants



in this gene, the syndrome of craniofacial dysmorphias-deafness-anomalies of the upper limbs is not characterized by the presence of hair hypopigmentation and heterochromia of the iris, while congenital contractures of the wrist and interphalangeal joints of the hands. There is a description in the literature of three patients from the same family with a syndrome caused by the c.141C>G(p.Asn47Lys) variant in the *PAX3* gene.

Aim of the work is to present the clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper extremities.

Molecular genetic analysis of a 1-year and 10-month-old proband with phenotypic signs of the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs was carried out by direct automatic Sanger sequencing of the entire coding sequence of the *PAX3* gene. Genotyping of parents was carried out by direct automatic sequencing according to Sanger. Sequencing was carried out on an ABIPrism3500xI instrument (Applied Biosystems) in accordance with the manufacturer's protocol; primer sequences were selected according to the reference sequence of the target regions of the *PAX3* gene (NM\_181459.4).

In Russian proband 1 year 10 months-old, the phenotypic characteristics of the syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs did not differ from the description of sick family members presented in the literature. A molecular genetic study revealed a heterozygous variant c.141C>G(p.Asn47Lys) in the *PAX3* gene in the presented patient.

**Keywords:** syndrome of craniofacial dysmorphias-deafness-anomalies of the upper extremities, *PAX3* gene

**For citation:** Markova T.V., Mavlyukeeva V.V., Ginzburg B.G. et al. Clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with a syndrome of craniofacial dysmorphia-deafness-anomalies of the upper limbs, caused by a mutation in the *PAX3* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):48–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-48-53

Синдром черепно-лицевых дисморфий-глухоты-аномалий верхних конечностей (ЧЛГА) (OMIM: 122880) — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный вариантами в гене *PAX3*, картированном на хромосоме 2q36.1. Впервые синдром был описан A. Sommer и соавт. в 1983 г. у матери и ее новорожденной дочери с сочетанием специфических дисморфических черт строения лица, нейросенсорной тугоухости, врожденных контрактур лучезапястных суставов и III, IV и V межфаланговых суставов кистей [1, 2]. Лицевые дисморфии имели значительное сходство с таковыми при синдроме Ваарденбурга (СВ) и характеризовались уплощенным профилем, гипоплазией спинки и крыльев носа, глазным гипертелоризмом, дистопией внутреннего угла глаз, короткими глазными щелями с антимонголоидным разрезом. Несмотря на то, что, в отличие от СВ, у наблюдаемых пациентов не было выявлено гипопигментации волос и радужки, но отмечалось наличие нехарактерных для этого синдрома врожденных контрактур в лучезапястных и межфаланговых суставах, J.H.Jr. Asher и соавт. предприняли попытку поиска вариантов в гене *PAX3*, ответственном за возникновение более чем 80 % случаев СВ 1-го типа. В результате проведенного исследования была идентифицирована миссенс-замена с.141C>G(p.Asn47Lys) в экзоне 2 гена *PAX3* [3].

Сообщалось только о 2 случаях синдрома ЧЛГА, включая первое описание у 3 членов одной семьи с идентифицированной причиной болезни в гене *PAX3*, а также еще 1 похожий случай у пациентки с характерными чертами лица и аномалией костей черепа, нейросенсорной тугоухостью и сгибательными контрактурами II–V пальцев кистей, описанный A. Gad и соавт. в 2008 г., молекулярную этиологию которого установить не удалось [4].

Ген *PAX3* локализован на хромосоме 2q36.1 и является одним из членов семейства 9 генов *PAX*, кодирующих ДНК-связывающие факторы транскрипции. Белок *PAX3* экспрессируется в ранний эмбриональный период и играет ключевую роль в формировании скелетных мышц и производных нервного гребня, в том числе меланоцитов и глиальных клеток внутреннего уха [5, 6]. Таким образом, нарушение функционирования этого белка может приводить к возникновению болезней, характеризующихся сочетанием черепно-лицевых дисморфий, тугоухости и врожденных контрактур суставов, обусловленных нарушением формирования мышц конечностей. Учитывая редкость синдрома ЧЛГА, описание вновь выявленных случаев способствует оптимизации его диагностики и повышению эффективности медико-генетического консультированияотягощенных семей.

Цель работы — представить клинико-генетические характеристики первого российского пациента с синдромом ЧЛГА в сопоставлении со случаями, описанными в литературе.

Проведено комплексное обследование пробанда мужского пола в возрасте 1 года 10 мес с фенотипическими признаками синдрома ЧЛГА. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, анализ данных аудиологического обследования и рентгенографии черепа, молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Молекулярно-генетический анализ включал поиск мутаций в гене *PAX3* у пробанда методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена *PAX3* (NM\_181459.4). Генотипирование родителей

также осуществляли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Секвенирование проводили на приборе ABIPrism3500xI (Applied Biosystems) в соответствии с протоколом фирмы-производителя, последовательности праймеров были подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *PAX3* (NM\_181459.4).

### Клинический случай

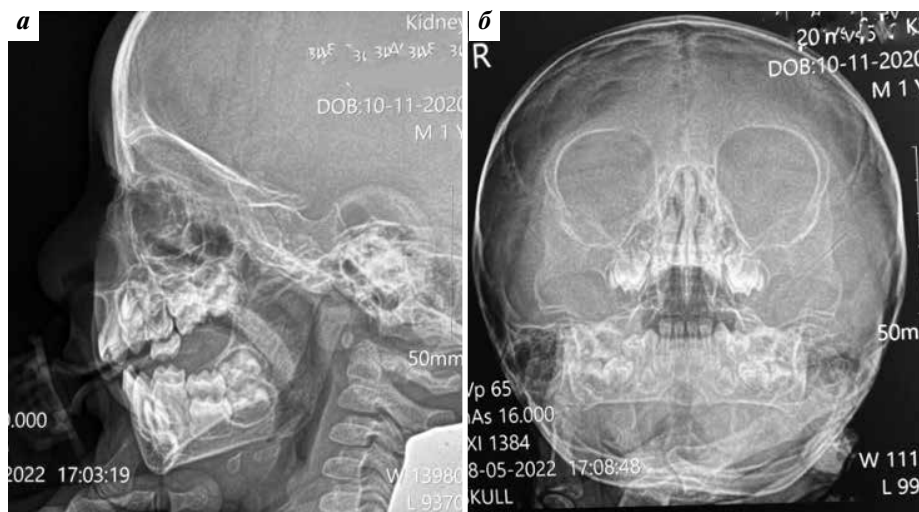
Пробанд — мальчик в возрасте 1 года 10 мес, обследован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России по поводу жалоб родителей на задержку у него речи, глухоту, слезотечение, узкие носовые ходы и гипоплазию носа, а также узкие плечи, контрактуры II–IV пальцев кистей и лучезапястных суставов. Из анамнеза известно, что настоящая беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения по причине первичного бесплодия у матери, от неродственного брака родителей, лакцев по национальности, проживающих в Республике Дагестан. При плановом ультразвуковом исследовании плода на сроке 12 нед беременности обнаружена гипоплазия костей носа, в связи с чем было проведено неинвазивное пренатальное исследование хромосом плода в крови матери, которое не выявило патологии. Ребенок родился от 1-х самостоятельных родов на 39-й неделе, масса тела при рождении — 3770 г, длина тела — 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов; выписан из роддома на 6-е сутки жизни. С рождения выявлены гипоплазия мышц верхнего плечевого пояса, сгибательные контрактуры II–IV пальцев кистей и лучезапястных суставов, а также уплощенный профиль лица, маленький корень носа с гипоплазией его крыльев и дакриоцистит. Это послужило поводом для исследования кариотипа ребенка, который оказался нормальным, мужским: 46,XY, после

чего был проведен хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня, который также не выявил хромосомного дисбаланса. В возрасте 1 года 6 мес при рентгенографии черепа и придаточных пазух носа обнаружена гипоплазия/аплазия спинки носа и гайморовых пазух (рис. 1).

Темпы раннего моторного развития младенца соответствовали норме: голову начал держать с 1 мес, сидеть и ползать — с 10 мес, ходить — с 1 года 1 мес. Речевое развитие протекало с задержкой: к 1-му году жизни ребенок не лепетал и не произносил отдельных звуков. В возрасте 1 года 6 мес полное аудиологическое обследование установило, что звуковая вызванная отоакустическая эмиссия не регистрировалась с 2 сторон, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы и результаты ASSR-исследования слуха соответствовали двусторонней нейросенсорной тугоухости IV степени, порогу глухоты. Это явилось основанием для коррекции слуха у ребенка бинауральным слухопротезированием заушными цифровыми сверхмощными аппаратами, показанием для проведения кохлеарной имплантации. Для уточнения диагноза пациент был направлен на консультацию к врачу-генетику в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России.

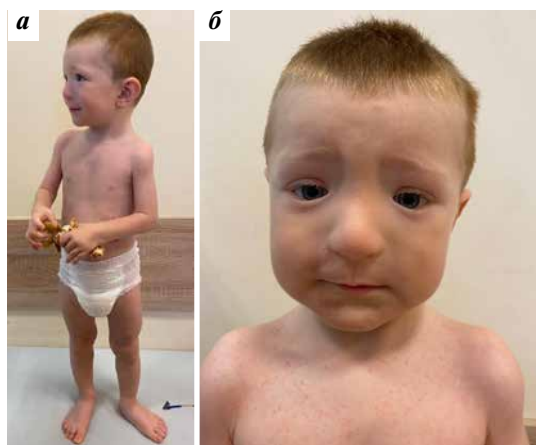
При осмотре пробанда в возрасте 1 года 10 мес: рост — 90 см (1,30 SD), масса тела — 11 кг (–1,06 SD), окружность головы — 46,5 см (–1,11 SD). В фенотипе обращало на себя внимание сочетание дисморфических черт строения лица (рис. 2) с изменениями в верхних конечностях (рис. 3, 4).

На основании анамнеза, данных осмотра и результатов инструментальных методов исследования у пробанда первоначально заподозрена синдромальная форма артрогрипоза, но после сопоставления особенностей фенотипа пациента с известным СВ был предположен один из его вариантов — синдром ЧЛГА. Для подтвер-



**Рис. 1.** Рентгенограммы черепа и придаточных пазух носа. Гипоплазия/аплазия спинки носа и гайморовых пазух

**Fig. 1.** X-rays of the skull and paranasal sinuses. Hypoplasia/aplasia of the back of the nose and maxillary sinuses



**Рис. 2.** Фотографии пробанда в возрасте 1 года 10 мес: а – внешний вид пробанда; б – дисморфические черты лица: глазной гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, широкий корень носа и гипоплазия крыльев носа, узкие носовые ходы, разрежение латерального края бровей, тонкие губы

**Fig. 2.** Photos of the proband at the age of 1 year 10 months: а – appearance of the proband; б – dysmorphic facial features: ocular hypertelorism, epicanthus, antimongoloid incision of the palpebral fissures, wide root of the nose, hypoplasia of the wings of the nose, narrow nasal passages, sparse lateral edges of the eyebrows, thin lips



**Рис. 3.** Ульнарная девиация кистей, контрактуры II–IV пальцев  
**Fig. 3.** Ulnar deviation of the hands, contractures of II–IV fingers



**Рис. 4.** Гипоплазия мышц кистей  
**Fig. 4.** Muscular hypoplasia of the hands

ждения диагноза проведен поиск мутаций в гене *PAX3*. В результате прямого секвенирования кодирующей последовательности (экзоны 1–8) и областей экзон-интронных соединений гена *PAX3* в экзоне 2 был обнаружен ранее описанный у 3 пациентов из одной семьи со сходной клинической симптоматикой гетерозиготный миссенс-вариант с.141C>G (p.Asn47Lys). При исследовании ДНК, выделенной из крови родителей, методом секвенирования по Сэнгеру данный вариант нуклеотидной последовательности не выявлен, что позволяет предполагать его возникновение *de novo*. В результате молекулярно-генетического исследования пациенту был установлен диагноз синдрома ЧЛГА.

К настоящему времени выделяют 3 основные нозологические формы, обусловленные вариантами в гене *PAX3*, клинические проявления которых имеют значительное сходство. Наибольшее количество вариантов приводят к возникновению СВ 1-го типа, характеризующегося специфическими лицевыми дисморфиями, нейросенсорной тугоухостью, гипомиелинизацией волос и гетерохромией радужки. Для СВ 3-го типа, иногда обозначаемого как синдром Клейна–Ваарденбурга, помимо указанных симптомов характерно наличие скелетных аномалий, варьирующих от минимальных контрактур пальцев до гипоплазии верхних конечностей и/или верхнего плечевого пояса [7–9]. Отличительной особенностью синдрома ЧЛГА является отсутствие гипопигментации волос и гетерохромии радужки, в то время как врожденные деформации суставов выражены значительно. Некоторые фенотипические особенности этих 3 нозологических форм могут быть обусловлены разным влиянием патогенных вариантов в гене *PAX3* на функцию его белкового продукта, однако до настоящего времени четких клинико-генетических корреляции обнаружено не было. Ген *PAX3* содержит 10 экзонов и кодирует белок, являющийся членом семейства транскрипционных факторов, который содержит высококонсервативный парный бокс. Белок состоит из N-концевого ДНК-связывающего домена (содержащий парный бокс и гомеодомен) и C-концевого домена активации транскрипции. Он экспрессируется в ядре с 8–9-го дня эмбрионального развития и осуществляет трансактивацию генов-мишеней, белковые продукты которых играют значительную роль в обеспечении развития, выживания, дифференцировки и подвижности клеток скелетных мышц, центральной нервной системы и производных нервного гребня – меланоцитов [6]. В частности, показано, что экспрессия гена происходит в раннем эмбриогенезе в миогенных клетках-предшественниках, которые расслаиваются и мигрируют из сомита в более отдаленные участки миогенеза в дистальных отделах конечностей [10, 11]. Нарушение этого процесса может быть причиной гипоплазии мышц конечностей и формирования врожденных контрактур суставов кистей.

В настоящее время зарегистрировано более 170 вариантов в гене *PAX3*, большинство из которых локализованы во 2–6-м экзонах гена, кодирующих парный бокс и гомеодомен белка [12]. Основное количество вариантов приводит к возникновению СВ 1-го типа. В литературе представлены лишь единичные описания клинико-генетических характеристик СВ 3-го типа и лишь 1 семья с наличием пациентов с типичными проявлениями синдрома ЧЛГА в 2 поколениях. В представленном нами случае, как и в семье, описанной А. Sommer и соавт., молекулярной причиной синдрома ЧЛГА явился один и тот же гетерозиготный вариант в экзоне 2 гена *PAX3*: с.141C>G(p.Asn47Lys). В 1993 г. С.Ф. Hoth и соавт. идентифицировали другую аминокислотную замену в том же 47-м кодоне гена *PAX3* – р.Asn47His у членов семьи в 2 поколениях, описанных ранее в 1992 г. R. Sheffer и J. Zlotogora [8, 13]. Этот гетерозиготный вариант был обнаружен у 2 сибсов обо-его пола, их отца и его сестры, в то время как у их родителей клинических признаков заболевания выявлено не было. У пораженных членов этой семьи был диагностирован синдром Клейна–Ваарденбурга (ОМIM: 148820), однако анализ описанных особенностей их клинических проявлений показал отсутствие у них признаков гипопигментации, характерной для этого синдрома, при наличии специфических дисморфических черт СВ в сочетании с врожденными мышечно-скелетными аномалиями, что более характерно для синдрома ЧЛГА. В литературе представлены описания только нескольких пациентов с клиническими проявлениями синдрома Клейна–Ваарденбурга. Этот синдром чаще всего был обусловлен наличием протяженных делеций, захватывающих ген *PAX3*, или обнаруживался у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *PAX3*, которые родились от кровнородственных браков родителей с клиническими проявлениями СВ 1-го типа [14]. Таким образом, нами описан 2-й случай синдрома ЧЛГА, обусловленный вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*. Миграция клеток-предшественников скелетных

мышц является ключевым этапом во время развития мышц конечностей и зависит от активности нескольких генов, включая *PAX3* [15]. С учетом того, что положение аспарагина в 47-м положении белка *PAX3* является высококонсервативным в эволюции, и наличия специфических мышечно-скелетных аномалий при этом синдроме можно предположить, что замена этой аминокислоты оказывает существенное влияние на миграцию предшественников миоцитов в дистальные регионы миогенеза.

В редких случаях сообщалось о наличии СВ 1-го типа у родных сибсов с одинаковой мутацией в гене *PAX3* при ее отсутствии у обоих родителей, что указывает на возможность существования гонадного мозаицизма [16]. Кроме того, наличие гонадного мозаицизма нельзя было исключить и в родословной семье, описанной R. Sheffer и J. Zlotogora, с наличием варианта р.Asn47Lys у пораженных членов семьи [13]. Этот факт необходимо было учитывать при прогнозе потомства у родителей наблюдаемого нами пробанда. Поскольку в семье использовалась криоконсервация эмбрионов для проведения вспомогательных репродуктивных технологий в будущем, было рекомендовано проведение предимплантационной генетической диагностики.

Таким образом, нами представлено описание первого российского пациента и второго случая в мировой практике с синдромом ЧЛГА, обусловленным вариантом с.141C>G(p.Asn47Lys) в гене *PAX3*. На основании анализа особенностей фенотипа наблюдаемого нами пациента и семейного случая, представленного в литературе, определен спектр клинических симптомов этого синдрома, который включает специфические дисморфические черты строения в виде глазного гипертелоризма, телеканта, гипоплазии корня носа, нейросенсорной тугоухости и врожденных контрактур лучезапястных и межфаланговых суставов. Показано, что гипопигментация волос и гетерохромия радужки, которые наблюдаются при СВ 1-го и 3-го типов, для этой нозологической формы не характерны.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sommer A., Young-Wee T., Frye T. Previously undescribed syndrome of craniofacial, hand anomalies, and sensorineural deafness. *Am J Med Genet* 1983;15(1):71–7. DOI: 10.1002/ajmg.1320150109.
- Sommer A., Bartholomew D.W. Craniofacial-deafness-hand syndrome revisited. *Am J Med Genet* A2003;123A(1):91–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.20501
- Asher J.H.Jr, Sommer A., Morell R., Friedman T.B. Missense mutation in the paired domain of *PAX3* causes craniofacial-deafness-hand syndrome. *Hum Mutat* 1996;7(1):30–5. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<30::AID-HUMU4>3.0.CO;2-T
- Gad A., Laurino M., Maravilla K.R. et al. Sensorineural deafness, distinctive facial features, and abnormal cranial bones: a new variant of Waardenburg syndrome? *Am J Med Genet Part A* 2008;146A(14):1880–85. PMID: PMC2533638. DOI: 10.1002/ajmg.a.32402
- Wang Q., Fang W.H., Krupinski J. et al. *PAX* genes in embryogenesis and oncogenesis. *J Cell Mol Med* 2008;12(6A):2281–94. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00427.x
- Boudjadi S., Chatterjee B., Sun W. et al. The expression and function of *PAX3* in development and disease. *Gene* 2018;666:145–57. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.087
- Klein D. Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein–Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet* 1983;14(2):231–9. DOI: 10.1002/ajmg.1320140205
- Hoth C.F., Milunsky A., Lipsky N. et al. Mutations in the paired domain of the human *PAX3* gene cause Klein–Waardenburg

- syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 1993;52(3):455–62.
9. Barber T.D., Barber M.C., Cloutier T.E., Friedman T.B. *PAX3* gene structure, alternative splicing and evolution. *Gene* 1999;237(2):311–9. DOI: 10.1016/s0378-1119(99)00339-x
  10. Bober E., Brand-Saberi B., Ebensperger C. et al. Initial steps of myogenesis in somites are independent of influence from axial structures. *Development* 1994;120(11):3073–82. DOI: 10.1242/dev.120.11.3073
  11. Buckingham M., Bajard L., Chang T. et al. The formation of skeletal muscle: from somite to limb. *J Anat* 2003;202(1):59–68. PMID: PMC1571050. DOI: 10.1046/j.1469-7580.2003.00139.x
  12. Somashekar P.H., Upadhyai P., Narayanan D.L. et al. Phenotypic diversity and genetic complexity of *PAX3*-related Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2020;182(12):51–2958. DOI: 10.1002/ajmg.a.61893
  13. Sheffer R., Zlotogora J. Autosomal dominant inheritance of Klein–Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42(3):320–2. DOI: 10.1002/ajmg.1320420312
  14. Wollnik B., Tükel T., Uyguner O. et al. Homozygous and heterozygous inheritance of *PAX3* mutations causes different types of Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2003;122A(1):42–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.20260
  15. Shin J., Watanabe S., Hoelper S. et al. *BRAF* activates *PAX3* to control muscle precursor cell migration during forelimb muscle development. *Elife* 2016;5:e18351. DOI: 10.7554/eLife.18351
  16. Chen K., Zhan Y., Wu X. et al. Germinal mosaicism of *PAX3* mutation caused Waardenburg syndrome type I. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:200–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.011

#### Вклад авторов

Т.В. Маркова, С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор и обработка клинического материала, написание статьи;  
В.В. Мавлюкеева, Б.Г. Гинзбург: сбор и обработка клинического материала, анализ полученных данных и написание текста статьи;  
О.А. Шагина: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание статьи;  
Е.Л. Дадали: разработка концепции исследования, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

T.V. Markova, S.S. Nikitin: development of study design, literature review, collection and processing of clinical material, writing the article.  
V.V. Mavlyukeeva, B.G. Ginzburg: collection and processing of clinical material, analysis of the obtained data and writing the article.  
O.A. Shchagina: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, analyzing the results of research and writing the article.  
E.L. Dadali: development of the research concept, editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
В.В. Мавлюкеева / V.V. Mavlyukeeva: <https://orcid.org/0009-0000-9224-4181>  
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>  
Б.Г. Гинзбург / B.G. Ginzburg: <https://orcid.org/0000-0001-6042-644X>  
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.** Законные представители пациента подписали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The legal representatives of the patient signed written informed consent to conduct molecular genetic testing of blood samples and permission to anonymously publish the results of the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-54-62



# Ботулинотерапия в лечении дистонического сколиоза при генерализованной дистонии (клиническое наблюдение)

В.К. Мисиков<sup>1</sup>, А.П. Коваленко<sup>2</sup>, А.А. Кондур<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

**Контакты:** Виктор Казбекович Мисиков 1901victor@mail.ru

Дистонический сколиоз как одна из форм генерализованной дистонии является высокоинвалидирующей формой дистонии, которая может приводить к повреждению внутренних органов (легких, сердца) и периферической нервной системы, включая спинной мозг. В большинстве случаев мышцы, которые участвуют в формировании дистонической позы при генерализованной дистонии, исследуются мало в плане эффективности лечения препаратами ботулинического токсина типа А и, как следствие, не отражены в инструкциях. В результате отсутствует методическое понимание общего двигательного взаимодействия с дифференцировкой на целевые и не целевые мышцы, дозы введения и методов контроля.

Цель настоящей работы – оценить эффективность и переносимость высоких доз ботулинического токсина типа А при дистоническом сколиозе, а также представить возможности введения ботулинического токсина типа А с использованием ультразвукового и электромиографического контроля.

Нами описан клинический пример пациента 19 лет, страдающего генерализованной дистонией с С-образным дистоническим сколиозом III степени. В качестве лечения пациенту была рекомендована глубокая стимуляция головного мозга. В период ожидания сроков операции нами была предпринята попытка симптоматической терапии с использованием препарата инкоботулоксина А. В течение последующих полутора лет введение 700 ЕД ботулинического токсина А проводили под ультразвуковым и электромиографическим контролем каждые 3–4 мес. В результате у пациента за период наблюдения лечение дистонии туловища привело к клинически достоверному снижению градуса искривления (с 37 до 27°, с III до II степени сколиоза) при отсутствии нежелательных явлений действия препарата, включая генерализованную мышечную слабость. Согласно повторному заключению консилиума нейрохирургов, оперативное вмешательство пациенту не показано ввиду положительного эффекта от введения ботулинического токсина типа А.

**Ключевые слова:** ботулинотерапия, инкоботулоксин А, генерализованная дистония, дистонический сколиоз, ультразвуковой контроль, электромиографический контроль

**Для цитирования:** Мисиков В.К., Коваленко А.П., Кондур А.А. Ботулинотерапия в лечении дистонического сколиоза при генерализованной дистонии (клиническое наблюдение). Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):54–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-54-62

## Methodology of botulinum therapy in the treatment of dystonic scoliosis in generalized dystonia (clinical case)

V.K. Misikov<sup>1</sup>, A.P. Kovalenko<sup>2</sup>, A.A. Kondur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

**Contacts:** Viktor Kazbekovich Misikov 1901victor@mail.ru

Dystonic scoliosis as one of the forms of generalized dystonia is a highly disabling form of dystonia, which can lead to damage to internal organs (lungs, heart) and the peripheral nervous system, including the spinal cord. Almost always,

those muscles that are involved in the formation of a dystonic posture in generalized dystonia have not been studied in terms of the effectiveness of treatment with botulinum toxin type A and are not reflected in the instructions. As a result, there is no understanding of the general motor interaction with differentiation into targeted and non-targeted muscles, administration doses and control methods.

The aim of the work was to evaluate the efficacy and tolerability of high doses of botulinum toxin type A in dystonic scoliosis, as well as to present the introduction of botulinum toxin type A using ultrasound and electromyographic control.

We have described a clinical case of a 19-year-old patient suffering from generalized dystonia with S-shaped dystonic scoliosis of the III degree. Deep brain stimulation was recommended as a treatment for the patient. During the waiting period for the timing of the operation, we attempted symptomatic therapy using the drug incobotulotoxin A. Over the next year and a half, 700 units of botulinum toxin type A were administered under ultrasound and electromyographic control every 3–4 months. As a result, treatment of trunk dystonia in the patient during the observation period led to a clinically significant decrease in the degree of curvature (from 37° to 27°, from III to II degree of scoliosis) in the absence of undesirable effects of the drug, including generalized muscle weakness. According to the repeated conclusion of the council of neurosurgeons, surgical intervention is not indicated for the patient due to the positive effect of the introduction of botulinum toxin type A.

**Keywords:** botulinum therapy, incobotulotoxin A, generalized dystonia, dystonic scoliosis, ultrasound control, electromyographic control

**For citation:** Misikov V.K., Kovalenko A.P., Kondur A.A. Methodology of botulinum therapy in the treatment of dystonic scoliosis in generalized dystonia (clinical case). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-54-62

Генерализованная дистония (ГД) является дистонией с максимальной степенью клинических проявлений и наиболее сложной формой дистонического гиперкинеза со стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями туловища, приводящими к формированию патологической двигательной позы [1]. Клинически диагноз ГД устанавливается при выявлении вовлеченности мышц туловища пациента и не менее 2 других областей тела.

Дистонический сколиоз как одна из форм ГД является высокоинвалидизирующей формой дистонии, которая может приводить к повреждению внутренних органов (легких, сердца) и периферической нервной системы, включая спинной мозг. Используя классификацию сколиоза по В.Д. Чаплину [2], выделяют 4 степени сколиоза: I степень – 5–10°, II степень – 11–30°, III степень – 31–60° (с деформацией грудной клетки и реберным горбом с отклонением туловища в сторону основной сколиотической дуги), IV степень – более 60° (резко выраженный фиксированный сколиоз с деформацией грудной клетки и реберным горбом с нарушением функции сердца и легких). При III и IV степенях хирургическое лечение является основным для идиопатических и структурных сколиозов, а при дистонических сколиозах оно может быть противопоказано в связи с возможным разрушением металлоконструкций дистоническими мышцами.

В качестве терапии ГД в основном применяются центральные миорелаксанты, в том числе путем интратекального введения (баклофеновая помпа), и хирургические методы лечения [3].

В клинических рекомендациях по ведению пациентов с дистонией [1] ГД представлена в виде модели Е, где в качестве консервативного подхода предлагается

применение ботулинического токсина типа А (БТА), кинезиотерапии и лечебной физкультуры.

Применение ботулинотерапии требует обязательных регулярных повторных инъекций препаратов (миорелаксантов периферического действия; код по Анатомо-терапевтической-химической классификации: M03AX01) с действующим веществом БТА или комплекс БТА–гемагглютинин в дистонические мышцы (уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 1). Описанный высокий уровень эффективности БТА доказан для фокальных и сегментарных форм дистонии. Относительно эффективности БТА для ГД информация представлена в единичных клинических сообщениях, что не позволяет сделать обобщающий вывод [4].

По сравнению с другими формами дистонии особенностью ГД является значительно большее число мышц, вовлеченных в процесс. Соответственно, перечень этих мышц не представлен в рекомендациях по введению препарата, не говоря уже о том, какие дозы следует использовать при ботулинотерапии.

Существенным ограничением применения БТА при ГД являются рекомендованные в инструкциях общие дозы препаратов БТА на 1 визит ботулинотерапии. Так, для препаратов БТА это максимально 400 ЕД, а для препаратов комплекса БТА–гемагглютинин – не более 1500 ЕД на 1 визит/процедуру. В то же время при сравнении объема туловищных мышц, например, с мышцами шеи становится очевидно, что индивидуальные дозы на самом деле должны быть выше рекомендуемых доз в инструкциях всех зарегистрированных препаратов БТА в России.

В клинических исследованиях представлен более широкий диапазон доз вводимого БТА, что требует пересмотра и оценки безопасности верхней допустимой

мой границы однократного введения [5]. Так, в работе D. Dressler и соавт. при лечении спастичности пороговая доза для инкоботулоксина А была установлена на уровне 1200 ЕД без обнаружения признаков нежелательных явлений [4, 5]. В ряде отечественных исследований также предложены дозы для лечения спастичности, превышающие рекомендованные [6–8]. В диссертационном исследовании Ю.А. Вайншенкера и соавт. продемонстрирована безопасность курсового введения инкоботулоксина А в суммарной дозе 1400 ЕД в 1–3 этапа (интервал между введением составлял в среднем 2–3 дня) [7]. В нашем случае юридическим обоснованием решения проблемы применения высоких доз БТА при ГД и других формах дистонии служат рекомендации, отраженные в примечаниях к федеральному стандарту Минздрава России [9], где в статье 37 п. 5 о порядке оказания медицинской помощи и стандартах медицинской помощи допускается назначение и применение лекарственных средств, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний по решению врачебной комиссии.

### Клинический случай

В 2017 г. в неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) обратился мужчина 19 лет с диагнозом идиопатической ГД. Из анамнеза известно, что в январе 2017 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции с повышением температуры тела до 38,5 °С впервые появились первые симптомы в виде тремора головы. Спустя месяц пациент отметил прогрессирование с формированием дистонического сколиоза туловища. По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование не выявило мутации в генах *GCH1* и *TOR1A*.

По поводу ГД пациент в декабре 2017 г. консультирован и поставлен на плановую госпитализацию на март 2019 г. для проведения хирургического лечения методом стимуляции глубоких структур мозга (*deep brain stimulation, DBS*) в отделении функциональной нейрохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. С учетом тяжести клинических проявлений было решено начать консервативное лечение с использованием ботулинотерапии под ультразвуковым (УЗ) и электромиографическим (ЭМГ) контролем [10] с фотоконтролем до и после процедуры. В задачи периода консервативного симптоматического лечения входили выбор мышц для введения и подбор безопасной дозы БТА, а также оценка эффективности введения препарата в мышцы туловища.

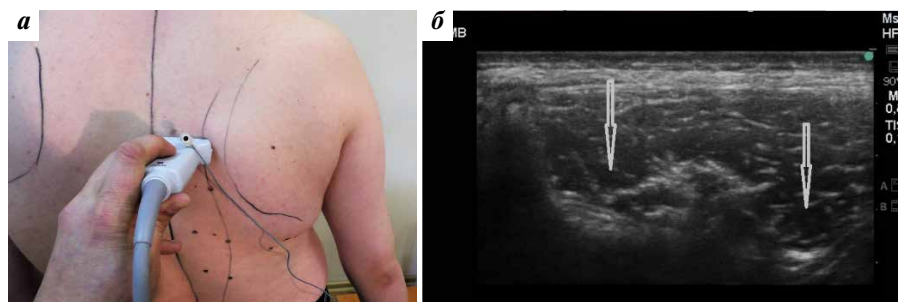
На момент 1-го визита в апреле 2018 г. у пациента выявлен дистонический С-образный кифосколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника с грубой асимметрией позвоночного столба, ротацией корпуса и наклоном головы вправо. Ухудшение дистонической позы отмечалось после физической нагрузки, незначительное субъективное улучшение — в положении лежа (рис. 1, а). Форма сколиоза некомпенсированная (при компенсированной форме линия отвеса от остистого отростка позвонка С7 должна проходить между ягодичными складками). Первоначально было решено использовать общую дозу инкоботулоксина А, не превышающую 400 ЕД, рекомендованную в инструкции (см. таблицу). Препарат вводился под УЗ-контролем в целевые мышцы: грудино-ключично-сосцевидную (50 ЕД); ременную мышцу головы (100 ЕД); мышцу, поднимающую лопатку (50 ЕД); широчайшую мышцу спины (100 ЕД); большую грудную мышцу (100 ЕД). Дозы препарата для перечисленных мышц указаны в инструкции и методических руководствах. Инъекции в мышцы — разгибатели спины не проводились. Результаты лечения оценены через 1 мес (рис. 1, б).



**Рис. 1.** Оценка эффективности ботулинотерапии у пациента с С-образным дистоническим сколиозом в стартовой дозе 400 ЕД, визит 1: а — дистонический С-образный кифосколиоз пациента до лечения; б — состояние пациента через 1 мес после ботулинотерапии

**Fig. 1.** Evaluation of the effectiveness of botulinum therapy in a patient with S-shaped dystonic scoliosis at a starting dose of 400 U, visit 1: a — dystonic S-shaped kyphoscoliosis of the patient before treatment; б — the patient's condition 1 month after botulinum therapy





**Рис. 2.** Ультразвуковой и электромиографический контроль (а). Пример ультразвуковых изображений мышц спины на уровне Th10 по линиям-ориентирам: остистые и многораздельные мышцы (стрелка слева), длиннейшая мышца груди (стрелка справа) (б)

**Fig. 2.** Ultrasound and electromyographic control (a). An example of the ultrasound image of the back muscles at the Th10 level: m. longissimus thoracis and m. multifidi (the arrow on the left), the m. longissimus thoracis (the arrow on the right) (б)

**Контроль и введение БТА.** Введение БТА с оценкой топографии тканей проводили под УЗ-контролем, на 4-м визите для оценки мышечной активности был использован ЭМГ-контроль. УЗ-контроль осуществлялся с помощью цветного портативного УЗ-аппарата Edge (FUJIFILM SonoSite, США) с линейным датчиком шириной 47 мм и частотой 3–16 МГц. ЭМГ-навигация выполнялась портативным электростимулятором с каналом регистрации электромиографии «Нейро-Токс» («Нейро-софт», Россия) с инъекционной иглой-электродом Во-Jest (Natus, Ирландия) длиной 50 мм, толщиной 25G. Разведение препарата инкоботулоксина А осуществляли по 100 ЕД на 2,0 мл 0,9 % физиологического раствора. Для максимально точного определения целевых мышц в сформировавшейся дистонической позе пациент садился на стул лицом к спинке, опираясь на нее руками.

УЗ-контроль проводился от уровня Th5–Th7 позвонков до гребня подвздошной кости с оценкой топографии и мышечной активности по следующим линиям-ориен-

тирам: паравертебрально (остистая и многораздельная мышцы), от межпозвоночного сустава до поперечного отростка (длиннейшая мышца груди) и от поперечного отростка до углов ребер (подвздошно-реберная мышца), на 4-м визите дополнительно с УЗ-контролем использовали ЭМГ-контроль (рис. 2).

Результат 1-й инъекции инкоботулоксина А у пациента спустя 1 мес представлен на рис. 1, б. Нежелательных явлений после введения стартовой дозы 400 ЕД не отмечалось. При сравнении с исходным состоянием отмечено уменьшение выраженности кифосколиотической деформации — удлинение туловища и уменьшение выраженности складок туловища, а также уменьшение ротации корпуса вперед. Однако туловищная асимметрия сохранялась. Недостаточный, но очевидный положительный эффект введения БТА с хорошей переносимостью послужил основанием для увеличения дозы до 700 ЕД на последующих 3 визитах с интервалом каждые 4 мес (см. таблицу).

**Дозирование инкоботулоксина А и контроль его введения в течение 4 визитов**

Dosing of incobotulotoxin A and control of its administration during 4 visits

Целевая мышца Target muscle	Визит 1 400 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 1 400 U (total dose) US control	Визит 2 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 2 700 U (total dose) US control	Визит 3 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 3 700 U (total dose) US control	Визит 4 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль + ЭМГ-контроль Visit 4 700 U (total dose) US control + EMG control
m. sternocleidomastoideus	50 ЕД 50 U	50 ЕД 50 U	30 ЕД (по 15 ЕД в 2 точки) 30 U (15 U at 2 points)	0 ЕД Нет ЭМГ-сигнала 0 U No EMG signal
m. splenius capitis	100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (25 U at 4 points)	100 ЕД (4 точки) 100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (4 points) 100 U (25 U at 4 points)	70 ЕД (2 точки) 100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 70 U (2 points) 100 U (25 U at 4 points)	0 ЕД Нет ЭМГ-сигнала 0 U No EMG signal
m. levator scapulae	50 ЕД 50 U	0 ЕД 0 U	0 ЕД 0 U	0 ЕД Нет ЭМГ-сигнала 0 U No EMG signal

Окончание таблицы  
End of table

Целевая мышца Target muscle	Визит 1 400 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 1 400 U (total dose) US control	Визит 2 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 2 700 U (total dose) US control	Визит 3 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль Visit 3 700 U (total dose) US control	Визит 4 700 ЕД (суммарная доза) УЗ-контроль + ЭМГ-контроль Visit 4 700 U (total dose) US control + EMG control
<i>m. pectoralis major</i>	100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (25 U at 4 points)	100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (25 U at 4 points)	100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (25 U at 4 points)	100 ЕД (по 25 ЕД в 4 точки) 100 U (25 U at 4 points)
<i>m. latissimus dorsi</i>	100 ЕД 100 U	150 ЕД 100 U	100 ЕД 100 U	0 ЕД Нет ЭМГ-сигнала 0 U No EMG signal
<i>m. longissimus toracis</i>	0 ЕД 0 U	300 ЕД (6 точек) 300 U (6 points)	400 ЕД (8 точек) 400 U (8 points)	300 ЕД (по 50 ЕД в 6 точках) 300 U (50 U at 6 points)
<i>m. iliocostalis lumborum/ thoracis</i>	0 ЕД 0 U	0 ЕД 0 U	0 ЕД 0 U	300 ЕД (по 50 ЕД в 6 точек) 300 U (50 U at 6 points)

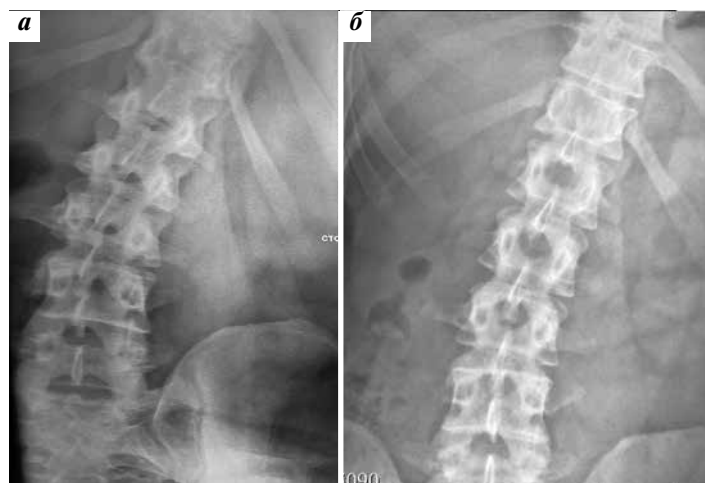
**Примечание.** УЗ – ультразвуковой; ЭМГ – электромиографический.  
Note. US – ultrasound; EMG – electromyographic.

Перед 2-м визитом была проведена рентгенография пояснично-грудного отдела позвоночника в 2 проекциях в положении стоя (рис. 3, а), по результатам которой выявлен пояснично-грудной сколиоз с углом искривления 37° (III степень сколиоза).

Согласно визуальной оценке с учетом полученного клинически положительного результата было решено расширить рецептуру, и дополнительно были проведены инъекции в мышцы – разгибатели спины. Перечень мышц

и доз на 2-м визите (см. таблицу): грудино-ключично-сосцевидная (50 ЕД), ремменная мышца головы (100 ЕД), большая грудная (100 ЕД), широчайшая мышца спины (150 ЕД), паравертебрально в 6 точек в многораздельные мышцы (суммарно 300 ЕД).

Контроль эффективности инъекционной терапии через 1 мес после 2-го визита показал безопасность переносимости 700 ЕД препарата инкоботулоксина А. Отмечалась положительная динамика в сравнении с ре-



**Рис. 3.** Рентгенография груднопоясничного отдела позвоночника пациента с дистоническим сколиозом: а – перед 2-м введением инкоботулоксина А. С-образный дистонический сколиоз III степени (37°); б – 1 мес после 4-го введения инкоботулоксина А. С-образный дистонический сколиоз II степени (27°)

**Fig. 3.** Radiography of the thoracolumbar spine of a patient with dystonic scoliosis: a – before the 2<sup>nd</sup> injection of incobotulinum toxin A. S-shaped dystonic scoliosis of the III degree (37°); б – 1 month after the 4<sup>th</sup> injection of incobotulinum toxin A. S-shaped dystonic scoliosis of the II degree (27°)



**Рис. 4.** Оценка эффективности ботулинотерапии при генерализованной дистонии на 2-м визите: а — до введения инкоботулоксина А; б — спустя 1 мес после введения инкоботулоксина А

**Fig. 4.** Evaluation of the effectiveness of botulinum therapy in generalized dystonia on the 2<sup>nd</sup> visit: a — before the injection of incobotulinumtoxin A; б — 1 month after the injection of incobotulinumtoxin A

зультатами 1-го визита (рис. 4): значительный регресс кифосколиотической деформации позвоночного столба, уменьшение степени ротации вправо. Субъективно пациент характеризовал положительные изменения как значительные, подчеркивая обретение устойчивости при ходьбе и эстетическую коррекцию осанки.

Полученные положительные результаты способствовали дальнейшему ведению данного пациента с применением БТА в качестве основной стратегии с использованием увеличенных доз БТА. Через 4 мес, на 3-м визите (октябрь 2018 г.), для ботулинотерапии была использована доза согласно 2-му визиту с корректировкой в единицах для внутримышечных инъекций, установленных после мануального обследования мышц (см. таблицу). Через месяц отмечена положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения дистонического сколиоза. Отличительным положительным результатом 3-го введения препарата являлось появление свободного пространства между

правой рукой и туловищем, что свидетельствует о клинически значимом изменении дистонического кифосколиоза на грудопоясничном уровне (рис. 5).

На 4-м визите введения БТА дополнительно был использован электрод-игла Во-Жест для точной оценки локального дистонического спазма, что позволило оценить активность мышц, которые невозможно тестировать пальпаторно и с помощью УЗ-датчика. Это позволило изменить схему введения БТА таким образом, что из инъецируемых мышц были исключены те мышцы, активность которых не была подтверждена по данным игольчатой электромиографии (грудино-ключично-сосцевидная; ременная мышца головы; мышца, поднимающая лопатку; широчайшая мышца спины) (см. таблицу). Перечень мышц и доз на 4-м визите: большая грудная (100 ЕД), длинная мышца груди — 5–6 точек (300 ЕД), подвздошно-реберная мышца — 5–6 точек (300 ЕД). Общая доза БТА в последующие визиты не менялась и состав



**Рис. 5.** Оценка эффективности ботулинотерапии при генерализованной дистонии на 3-м визите: а — до 3-го введения инкоботулоксина А; б — спустя 1 мес после 3-го введения инкоботулоксина А

**Fig. 5.** Evaluation of the effectiveness of botulinum therapy in generalized dystonia on the 3<sup>rd</sup> visit: a — before the 3<sup>rd</sup> introduction of incobotulinumtoxin A; б — 1 month after the 3<sup>rd</sup> introduction of incobotulinumtoxin A



**Рис. 6.** Оценка эффективности ботулинотерапии при генерализованной дистонии на 4-м визите: а – до 4-го введения инкоботулоксина А; б – спустя 1 мес после 4-го введения инкоботулоксина А

**Fig. 6.** Evaluation of the effectiveness of botulinum therapy in generalized dystonia at the 4th visit: а – before the 4th introduction of incobotulinumtoxin A; б – 1 month after the 4th introduction of incobotulinumtoxin A

вляла 700 ЕД. Контроль эффективности через 1 мес показал прежнюю безопасность переносимости препарата инкоботулоксина А в дозе 700 ЕД и визуальное значительное уменьшение дистонического сколиоза с сохранением свободного промежутка между правой рукой и туловищем (рис. 6). По результатам 4-го введения БТА сохранялись небольшой наклон головы вправо и умеренно выраженная асимметрия лопаток.

Таким образом, последовательные сеансы ботулинотерапии с интервалом 3–4 мес привели к динамическому уменьшению выраженности дистонического сколиоза от визита к визиту.

Пятый визит (февраль 2019 г.) для ботулинотерапии по дозам, рецептуре и техническому обеспечению был аналогичен схеме 4-го введения БТА.

В марте 2019 г. была проведена повторная рентгенография поясничного и грудного отдела позвоночника (см. рис. 3, б), показавшая динамику уменьшения выраженности сколиотического искривления с 37 до 27° (с III степени до II степени сколиоза). Форма сколиоза из декомпенсированной стала компенсированной.

После проведенных 5 последовательных инъекций БТА в течение года с интервалом каждые 3–4 мес пациент был повторно консультирован в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России для окончательного решения вопроса об оперативном вмешательстве (DBS). Было сделано заключение: «На фоне ботулинотерапии существенное уменьшение тяжести двигательных нарушений. В настоящее время хирургическое лечение (DBS) нецелесообразно».

В настоящее время пациент продолжает получать БТА в суммарной дозе 700 ЕД на постоянной основе каждые 3–4 мес. За все время наблюдения сохраняется достигнутое ранее улучшение паттерна дистонической позы при отсутствии нежелательных явлений введения препарата. Степень дистонического сколиоза остается в пределах II степени.

В настоящее время эффективность метода ботулинотерапии при ГД изучена недостаточно. Нет принятых критериев выбора дозы ботулоксина, ограничением для инъектора при работе с туловищной дистонией служат рекомендованные дозы БТА в аннотации к препарату, тогда как более высокие дозы при ГД не отражены в последних клинических рекомендациях.

По результатам нашего клинического наблюдения, мышцы, вовлеченные в дистонический паттерн при ГД, требуют более высоких доз, безопасность введения которых отражена в ряде российских и зарубежных клинических исследований. Ботулинотерапевтам известно, что доза препарата БТА подбирается индивидуально в связи с возможными разнообразными дистоническими паттернами, которые могут меняться от визита к визиту у одного и того же пациента. Кроме того, требуется обязательный контроль введения БТА во избежание развития ятрогенных осложнений.

Как показывает наш клинический опыт, УЗ-контроля для этих целей недостаточно. Только применение двойного контроля (УЗ + ЭМГ) позволяет инъектору обеспечить, с одной стороны, контроль ввода иглы, а с другой – выявить локальную мышечную активность [11].

При С-образном сколиозе целесообразно начинать исследование от области вершины изгиба сколиоза по его вогнутой стороне с последующей диагностикой проксимальных и дистальных отделов от вершины сколиоза. Во всех случаях совместно с УЗ-контролем выполняют поиск иглой-электродом для инъекций всех мышечных слоев. При диагностике в режиме усиления активных дистонических зон одновременно проводят введение препарата БТА в дозе 25–50 ЕД с дальнейшим поиском, смещаясь проксимальнее и дистальнее, что приводит к диагностике новых дистонических зон, число которых может достигать 4–5 в одной мышце. В среднем число инъекционных точек по всем разгибателям спины может достигать 10 и более.

Положение туловища пациента во время процедуры должно быть вертикальным, что гарантирует сохранение дистонической активности, в отличие от положения лежа. В нашем протоколе это положение сидя на стуле лицом к его спинке с опорой рук на нее.

Кроме того, важным элементом оценки эффективности ботулинотерапии является маркировка и фотофиксация туловища, включая голову и таз, спереди и сзади, без одежды. Контроль эффективности процедуры следует проводить не раньше чем через 3–4 нед вследствие окончательно сформированных результатов.

Необходимо использовать рентгенографию позвоночника с измерением угла сколиоза до начала ботулинотерапии. В приведенном клиническом примере она была проведена после 1-го визита ввиду того, что первоначально не было уверенности в эффективности ботулинотерапии при ГД и она оценивалась как сомнительная.

Перспективой улучшения применения БТА при ГД служат уменьшение угла искривления и профилактика формирования вторичных осложнений мышечной сколиотической деформации (корешковые синдромы и другие поражения периферической нервной системы, миофасциальные синдромы, дископатии, оссификация связок, клиновидные позвонки). В связи с этим эффективность ботулинотерапии следует предполагать в молодом возрасте ввиду возможного продолжающегося роста и неоконченного формирования позвоночного столба. В старшем возрасте дистонический сколиоз предполагается рассматривать как возможное

сочетание дистонии и уже структурных изменений позвоночника, что может приводить к фиксированному сколиозу, что, в свою очередь, снижает ожидаемый эффект ботулинотерапии.

В результате длительного наблюдения пациента (с 2018 по 2023 г.) применение ботулинотерапии для лечения дистонии туловища привело к индивидуальной схеме введения БТА и клиническим результатам с достоверным снижением градуса искривления (с III до II степени сколиоза, с 37 до 27° соответственно).

При использовании инкоботулоксина А в дозе 700 ЕД, превышающей рекомендованную (400 ЕД), не отмечено нежелательных явлений действия препарата, таких как миастеноподобный эффект, дисфагия, генерализованная мышечная слабость.

Оптимальным условием ботулинотерапии при туловищных дистониях является двойной аппаратный контроль процедуры с использованием ультразвука и игольчатой электромиографии, что обеспечивает надежную профилактику развития ятрогенных осложнений и повышает точность инъецирования целевых мышц.

Мы считаем, что освещенная нами тема является предметом дальнейшего изучения с целью выработки единого протокола с рекомендациями применения более эффективных доз ботулинотоксина при дистоническом сколиозе.

Учитывая индивидуальность дистонических паттернов при туловищных дистониях, необходима оценка всех мышц туловища, влияющих на формирование дистонического сколиоза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дистония. Клинические рекомендации. М., 2021. 60 с. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/163\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/163_2). Dystonia. Clinical recommendations. Moscow, 2021. 60 p. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/163\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/163_2). (In Russ.)
2. Чаклин В.Д. Сколиозы и кифозы. Под ред. В.Д. Чаклин, Е.А. Абальмасова. М.: Наука, 1973. 315 с. Chaklin V.D. Scoliosis and kyphosis. Eds.: V.D. Chaklin, E.A. Abalmasova. Moscow: Nauka, 1973. 315 p. (In Russ.)
3. Tambirajoo K., Furlanetti L., Samuel M., Ashkan K. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic opisthotonus in adult-onset dystonia: A personalized approach. *Front Hum Neurosci* 2021;15:683545. DOI: 10.3389/fnhum.2021.683545
4. Dressler D., Saberi F.A., Kollwe K., Schrader Ch. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm* 2021;128(3):321–35. DOI: 10.1007/s00702-021-02312-4
5. Dressler D., Adib Saberi F., Kollwe K., Schrader C. Safety aspects of incobotulinumtoxin A high dose therapy. *J Neural Transm* 2015;122(2):327–33. DOI: 10.1007/s00702-014-1252-9
6. Vainshenker Yu., Korotkov A., Melucheva L. et al. Improvement of functional state of the brain as effect of treatment of generalized spasticity with high doses of incobotulinumtoxin A (Xeomin) in patients in a vegetative state. *Toxicon* 2015;156(1):S61. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.11.267
7. Вайншенкер Ю.И., Коротков А.Д., Мелучева Л.А. и др. Мультипаттерный подход в ботулинотерапии двигательных расстройств при посткоматозных нарушениях сознания. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016;(2):54–60. DOI: 10.17816/brmma25924
8. Vainshenker Yu.I., Korotkov A.D., Melyucheva L.A. et al. Multipolar approach in botulinum therapy of motor disorders in post-comatose disorders of consciousness. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2016;(2):54–60. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma25924
8. Коваленко А.П., Вознюк И.А., Наумов К.М. и др. Лечение спастичности у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2022;14(1):26–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-26-31
9. Kovalenko A.P., Voznyuk I.A., Naumov K.M. et al. Treatment of spasticity in patients with the consequences of traumatic brain injury. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2022;14(1):26–31. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-26-31
9. Федеральный закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011. Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>.

- Federal Law No. 323-FZ “On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation” dated November 21, 2011. Collection of Legislation of the Russian Federation, 28.11.2011, No. 48, art. 6724; 25.06.2012, No. 26, art. 3442. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>. (In Russ.)
10. Мисиков В.К., Степанова Е.А., Остапчук К.А., Сидорович В.И. Нейровизуализация при проведении ботулинотерапии. Альманах клинической медицины 2015;(39):128–31. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-39-128-131  
Misikov V.K., Stepanova E.A., Ostapchuk K.A., Sidorovich V.I. Neuroimaging during botulinum therapy. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2015;(39):128–31. (Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-39-128-131
11. Коваленко А.П., Залялова З.А., Иволгин А.Ф. Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(6):124–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-124-131  
Kovalenko A.P., Zalyalova Z.A., Ivolgin A.F. New approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2021;13(6):124–31. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-124-131

**Вклад авторов**

В.К. Мисиков: осмотр и ведение пациента, разработка, создание и выполнение метода лечения и клинического наблюдения, редактирование статьи;

А.П. Коваленко: анализ полученного наблюдения, редактирование статьи;

А.А. Кондур: осмотр пациента, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

V.K. Misikov: examination and management of the patient, development, creation and implementation of the treatment method and clinical observation, editing the article;

A.P. Kovalenko: analysis of the observation received, editing the article;

A.A. Kondur: examination of the patient, writing the article, review of publications on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.К. Мисиков / V.K. Misikov: <https://orcid.org/0000-0001-9765-0664>

А.П. Коваленко / A.P. Kovalenko: <https://orcid.org/0000-0001-5762-5632>

А.А. Кондур / A.A. Kondur: <https://orcid.org/0000-0003-4646-2895>

**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.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Patient signed written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 03.06.2023. **Принята к публикации:** 14.07.2023.

**Article submitted:** 03.06.2023. **Accepted for publication:** 14.07.2023.

# НЕЙРО-ТОКС

прибор для локализации места инъекции медицинских препаратов методом регистрации ЭМГ и электростимуляции

**2**  
**в**  
**1** токовый стимулятор  
и ЭМГ-регистратор  
в одном блоке



оценка локального  
дистонического спазма

## Области применения

- **Реабилитация:**  
при ДЦП, рассеянном склерозе,  
последствиях черепно-мозговых травм,  
травм спинного мозга, инсультов
- **Неврология:**  
при лечении гиперкинезов, в том числе  
тремора, дистонии, спастичности, фокальных  
дистоний, блефароспазма, оромандибуляр-  
ной дистонии, торсионной дистонии и т. д.



Наличие режима стимуляции помогает провести активный мониторинг, чтобы достоверно убедиться в точном попадании в пораженную зону мышцы-мишени.



Россия, 153032, г. Иваново,  
ул. Воронина, д. 5

+7 (4932) 95-99-99  
info@neurosoft.com  
neurosoft.com

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69



# Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *MYH8*

И.В. Шаркова, С.С. Никитин, Т.В. Маркова, А.Э. Восканян, Е.А. Мельник, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Инна Валентиновна Шаркова [sharkova-inna@rambler.ru](mailto:sharkova-inna@rambler.ru)

Дистальные артрогрипозы – группа генетически гетерогенных врожденных болезней, характеризующихся прогрессирующими контрактурами преимущественно дистальных суставов верхних и нижних конечностей. Идентифицировано 11 генов, патогенные варианты в которых обуславливают возникновение аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных типов дистальных артрогрипозов. Практически все продукты этих генов экспрессируются в структурах нейромоторного аппарата, что позволяет отнести дистальный артрогрипоз к нервно-мышечным болезням. Дистальный артрогрипоз 7-го типа – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся 2 основными симптомами: тризмом нижней челюсти и псевдокамптодактилией, специфическим симптомом в виде ограничения подвижности межфаланговых суставов при тыльном сгибании кисти и отсутствия ограничения при ладонном сгибании. У всех описанных в литературе пациентов из разных популяций с дистальным артрогрипозом 7-го типа обнаружен один и тот же патогенный вариант с.2021G>A (p.Arg674Gln) в гене *MYH8*, белковый продукт которого является одной из изоформ миозина, функционирующего в эмбриональном периоде и обеспечивающего формирование структур мышечных волокон.

Цель настоящей работы – описание клинико-генетических характеристик первого семейного случая дистального артрогрипоза 7-го типа у российских пациентов.

Пациентам были проведены клинический осмотр и электромиография. Секвенирование экзона после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике выполняли на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Подтверждение патогенности выявленных вариантов проводили с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру.

В результате молекулярно-генетического анализа у отца и сына с клиническими проявлениями дистального артрогрипоза 7-го типа выявлен описанный ранее у всех опубликованных в литературе пациентов гетерозиготный вариант с.2021G>A в экзоне 18 гена *MYH8*, приводящий к замене p.Arg674Gln (NM\_002472.2) в белковой молекуле. У обследованных пациентов не выявлено очаговой неврологической симптоматики, а также малых аномалий развития, патологии внутренних органов, ульнарной девиации кистей, эквиноварусной деформации стоп, вертикальной ориентации таранной кости, контрактур тазобедренных суставов, которые с различной частотой обнаруживались у ранее описанных пациентов с вариантами в гене *MYH8*.

Специфические клинические признаки дистального артрогрипоза 7-го типа в сочетании с наличием мажорного нуклеотидного варианта позволяют оптимизировать процесс молекулярно-генетической диагностики этого типа наследственного артрогрипоза.

**Ключевые слова:** синдром тризма–псевдокамптодактилии, дистальный артрогрипоз 7-го типа, секвенирование экзона, ген *MYH8*

**Для цитирования:** Шаркова И.В., Никитин С.С., Маркова Т.В. и др. Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *MYH8*. Нервно-мышечные болезни 2023;13(3):64–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69

## Clinical and genetic characteristics of type 7 distal arthrogyryposis caused by a pathogenic variant in the *MYH8* gene

I. V. Sharkova, S. S. Nikitin, T. V. Markova, A. E. Voskanyan, E. A. Melnik, O. A. Shchagina, E. L. Dadali

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Inna Valentinovna Sharkova [sharkova-inna@rambler.ru](mailto:sharkova-inna@rambler.ru)



Distal arthrogryposis is a group of genetically heterogeneous congenital diseases characterized by non-progressive contractures predominantly distal joints of the upper and lower extremities. 11 genes have been identified as pathogenic variants causing the occurrence of autosomal dominant and autosomal recessive types of distal arthrogryposis. Almost all products of these genes are expressed in the structures of the neuromuscular system, which makes it possible to classify distal arthrogryposis as a neuromuscular disease. Type 7 distal arthrogryposis is a rare autosomal dominant disease characterized by two main symptoms: mandibular trismus and pseudocamptodactyly, a specific symptom of limited mobility of the interphalangeal joints during hand dorsiflexion with no restriction during palmar flexion. In all patients described in the literature from different populations with type 7 distal arthrogryposis, the same pathogenic variant c.2021G>A(p.Arg674Gln) was found in the *MYH8* gene, the protein product of which is one of the myosin isoforms functioning in the embryonic period and providing the formation of muscle fiber structures. The aim of the work is to describe the clinical and genetic characteristics of the first family case of type 7 distal arthrogryposis in Russian patients.

The patients underwent clinical examination and electromyography. Exome sequencing after DNA isolation from the proband's blood according to the standard method was carried out on the NextSeq 500 platform (Illumina, USA) using the paired-end reading method (2 × 75 bp). Confirmation of the pathogenicity of the identified variants was carried out using automatic Sanger sequencing.

As a result of molecular genetic analysis in a father and son with clinical manifestations of type 7 distal arthrogryposis, a heterozygous c.2021G>A variant in exon 18 of the *MYH8* gene, which was previously described in all patients published in the literature, was detected, leading to the replacement of p.Arg674Gln(NM\_002472.2) in a protein molecule. The examined patients did not reveal focal neurological symptoms, as well as minor developmental abnormalities, pathology of internal organs, ulnar deviations, equinovarus feet deformities, vertical orientation of the talus, contractures of the hip joints, which were found with varying frequency in previously described patients with variants in the *MYH8* gene. Specific clinical signs of type 7 distal arthrogryposis, combined with the presence of a major nucleotide variant, make it possible to optimize the process of molecular genetic diagnosis of this type of hereditary arthrogryposis.

**Keywords:** trismus-pseudocamptodactyly syndrome, distal arthrogryposis type 7, exome sequencing, *MYH8* gene

**For citation:** Sharkova I.V., Nikitin S.S., Markova T.V. et al. Clinical and genetic characteristics of type 7 distal arthrogryposis caused by a pathogenic variant in the *MYH8* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(3):64–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69

Наследственные артрогрипозы (НА) – группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных заболеваний, характеризующихся врожденными непрогрессирующими контрактурами как минимум 2 различных суставов. Основным патогенетическим механизмом НА является нарушение движения конечностей плода в эмбриональном периоде [1–3].

Принято выделять множественные и дистальные НА, а также наследственные синдромы, в структуру которых входят артрогрипозы. Распространенность всех типов артрогрипозов составляет 1:3000, однако каждый отдельный генетический вариант встречается относительно редко [4–6].

К настоящему времени в каталоге ОМИМ представлено 16 генетических вариантов дистальных артрогрипозов (ДА), большинство из которых наследуются аутосомно-доминантно. Идентифицировано 11 генов, ответственных за возникновение этой группы болезней, 3 из которых – *TPM2*, *MYH3* и *PIEZO2* – могут приводить к возникновению ДА с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Для ДА 4-го и 6-го типов гены до настоящего времени не идентифицированы. Белковые продукты 7 из 11 генов, ответственных за возникновение ДА – тропомиозин, тропонин и изоформы тяжелых и легких цепей миозина, – являются структурными белками мышечных волокон, обеспечивающими их сокращение, а продукт гена *PIEZO2* экспрессируется в структурах периферических нервов, что позволило

включить ДА в группу нервно-мышечных болезней (<http://www.muscle.genetable.fr>).

Дистальный артрогрипоз 7-го типа (ДА7) (ОМИМ: 158300) наследуется аутосомно-доминантно и обусловлен патогенными вариантами в гене *MYH8*, продуктом которого является одна из изоформ тяжелой цепи миозина – основного моторного белка толстых нитей саркомеры. Этот генетический вариант описывают как синдром тризма–камптодактилии в соответствии с его основными проявлениями: тризмом нижней челюсти с невозможностью полностью открыть рот и ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти при тыльном сгибании запястья [7–10]. В самостоятельную нозологическую форму этот синдром был выделен в 1969 г., после того как F. Hecht и R.K. Beals описали мужчину и 4 его детей (2 сыновей и 2 дочерей) с неспособностью полностью открыть рот, а впоследствии R.V. Wilson и соавт. представили данные о 9 пациентах из одной семьи со сходной симптоматикой и сегрегацией болезни в 4 поколениях [11, 12]. Этиологию болезни удалось установить M. Veugelers и соавт. в 2004 г. в результате обнаружения нуклеотидной замены c.2021G>A(p.Arg674Gln) в гене *MYH8*, локализованном на хромосоме 17p13.1 [13].

Необходимо отметить, что у всех зарегистрированных пациентов с ДА7 из разных стран обнаружена именно эта нуклеотидная замена, которая в настоящее время является единственным нуклеотидным вариантом, приводящим к развитию данного варианта ДА

[14–19]. До настоящего времени в литературе не было представлено описания пациентов с ДА7 из Российской Федерации. Учитывая наличие рекуррентного варианта в гене *МУН8*, актуальным является анализ этого варианта у российских пациентов, а также изучение фенотипических проявлений ДА7, что способствует оптимизации процесса молекулярно-генетической диагностики и снизит время и затраты на ее проведение.

**Цель работы** — представить клинико-генетические характеристики первого семейного случая ДА7 у российских пациентов.

Сбор анамнеза и неврологический осмотр пациентов проводился по стандартной методике. Нейрофизиологическое исследование включало стимуляционную и игольчатую электромиографию с использованием миографа Keypoint Medical System (Metronic, США). Секвенирование экзома после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике проводили на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям более 20 000 генов (набор IlluminaTruSeq ExomeKit и IDT xGen Exome Research Panel), среднее покрытие фрагментов — 62х. Обработку полученных данных выполняли в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Патогенность выявленных вариантов оценивали на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования, и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК пробанда и его родителей.

### Клинический случай

**Пробанд** — мальчик 5 лет 10 мес, с жалобами родителей на ограничение открывания рта, ограничение движения

в лучезапястных суставах и нарушение мелкой моторики кистей, деформацию стоп. Ребенок единственный в семье, родился от первой физиологически протекавшей беременности, путем экстренного кесарева сечения, проведенного на сроке 40 нед по причине слабости родовой деятельности. При рождении масса тела составила 3950 г, длина тела — 51 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В первые дни жизни ребенка из-за ограничения открывания рта возникли трудности кормления грудью, в связи с чем ребенок был переведен на искусственное вскармливание. Также с рождения выявлены тугоподвижность в лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, варусная установка стоп и сгибательное положение первых пальцев стоп. Со 2-го по 7-й месяца жизни ребенку проводилось этапное гипсование. Раннее моторное и психоречевое развитие по возрасту. Самостоятельно ходит с 11 мес на полной стопе с подгибанием первых пальцев стоп.

При осмотре: рост — 118 см, масса тела — 20 кг. Реакция на осмотр адекватная, предложенные просьбы выполняет в полном объеме, активно вступает в контакт. Фенотипические особенности: широкий лоб, широкие переносье и нос, выступающие надбровные дуги, длинные ресницы, полные щеки, сглаженный фильтр, микрогнатия. Открывание рта ограничено до 1 см (рис. 1). Тонус и сила мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей, а также в плечевом и тазовом поясах в пределах нормы. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены. Сколиоз I–II степени. Отмечается тугоподвижность в обоих лучезапястных суставах. Пальцы кистей в межфаланговых суставах согнуты, что создает впечатление о контрактурах в межфаланговых суставах, однако при ладонном сгибании в лучезапястном суставе полное разгибание пальцев возможно (рис. 2, 3). Выявленные симптомы обозначаются как псевдокамптодактилия. При стоянии и ходьбе обращает на себя внимание варусная установка стоп с преимущественной опорой



Рис. 1. Ограничение открывания рта (тризм) у пробанда

Fig. 1. Restricted opening of the proband's mouth (trismus)



**Рис. 2.** Ограничение разгибания в межфаланговых суставах при тыльном сгибании кисти у пробанда

**Fig. 2.** Restriction interphalangeal joints extension during proband's hand dorsiflexion



**Рис. 3.** Разгибание пальцев кисти у пробанда возможно только при ладонном сгибании кисти

**Fig. 3.** Extension of the fingers of the proband's hand is possible only with palmar flexion of the hand



**Рис. 4.** Подгибание большого пальца стоп при стоянии и ходьбе у пробанда

**Fig. 4.** Proband's big toes bending during standing and walking

на наружный край стопы и подгибанием больших пальцев стоп с 2 сторон (рис. 4), отмечается нерезко выраженное ограничение тыльного сгибания стоп. При проведении стимуляционной электромиографии не выявлено нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, определение параметров потенциалов двигательных единиц в латеральной головке икроножной мышцы при регистрации игольчатым электродом не обнаружило отклонений от нормы и спонтанной активности.

У отца ребенка в возрасте 45 лет обнаружено ограничение открывания рта до 3,5 см (рис. 5), в связи с чем он всегда испытывал сложности при проведении гигиенических и стоматологических процедур, и тугоподвижность в лучезапястных суставах. Как и у сына, полное разгибание пальцев рук у него возможно только при ладонном сгибании кисти, в то время как при тыльном сгибании кисти отмечается выраженное ограничение разгибания в межфаланговых суставах (рис. 6, 7).

Тугоподвижности в голеностопных суставах и межфаланговых суставах пальцев стоп или их деформации не выявлено. Тонус и сила мышц в норме. Сухожильные рефлексы с рук и ног — без патологии. Не было выявлено очаговой неврологической симптоматики, а также патологии внутренних органов. Электромиографическое исследование не зарегистрировало нарушений проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. При регистрации игольчатым электродом в левом общем разгибателе пальцев кисти, передней большеберцовой мышце справа и латеральной головке икроножной мышцы слева средняя длительность и средняя амплитуда потенциалов двигательных единиц соответствовали возрастной норме; спонтанная активность в покое не обнаружена.

При проведении секвенирования полного экзона кодирующей последовательности 6300 генов, ответственных за возникновение известных наследственных заболеваний и синдромов, у ребенка выявлен описанный ранее



**Рис. 5.** Ограничение открывания рта (тризм) у отца пробанда

**Fig. 5.** Restricted opening of the proband's father mouth (trismus)



**Рис. 6.** Ограничение разгибания в межфаланговых суставах при тыльном сгибании кисти у отца пробанда

**Fig. 6.** Restriction interphalangeal joints extension during proband's father hand dorsiflexion



**Рис. 7.** Полное разгибание пальцев кистей у отца пробанда возможно только при ладонном сгибании кисти

**Fig. 7.** Full extension of the fingers of the hands of proband's father is possible only with palmar flexion of the hand

как патогенный гетерозиготный вариант *c.2021G>A* в экзоне 18 гена *MYH8*, приводящий к замене *p.Arg674Gln* (NM\_002472.2) в белковой молекуле. Данный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке *gnomAD v2.1.1* с частотой 0,003184 %. При проведении прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру вариант *c.2021G>A* в гетерозиготном положении подтвержден у мальчика, обнаружен у пораженного отца и отсутствовал у здоровой матери. Полученные результаты свидетельствуют в пользу наследования выявленного варианта от отца, имеющего сходные фенотипические проявления, что позволило установить диагноз ДА7 (синдрома тризма–псевдокамптодактилии).

Дистальный артрогрипоз 7-го типа – редкий ауто-сомно-доминантный вариант НА, характеризующийся 2 основными фенотипическими проявлениями: затруднением открытия рта в результате тризма нижней челюсти и псевдокамптодактилией кистей, которая проявляется ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти только при ее тыльном сгибании. Ограничение полного открывания рта связывают с фиброзом мышц и укорочением капсульно-связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава, что приводит к гиперплазии венечного отростка нижней челюсти и деформации мышечков с уменьшением суставного пространства [20]. Анализ данных литературы показал, что кроме ядра клинических признаков у некоторых пациентов отмечаются ульнарная девиация кистей, эквиноварусная деформация стоп и вертикальная ориентация таранной кости, а также контрактуры в голеностопных и тазобедренных суставах [21–24]. Тяжесть клинических проявлений болезни может значительно варьировать.

За возникновение ДА7 ответственен ген *MYH8*, локализованный на хромосоме 17p13.1. Продуктом гена является один из белков тяжелой цепи миозина, основная функция которого заключается в преобразовании

химической энергии, полученной в результате гидролиза молекулы АТФ, в механическую энергию, необходимую для мышечного сокращения. Это одна из 3 уникальных фетальных изоформ миозина, которые экспрессируются исключительно в эмбриональном периоде и участвуют в процессе формирования мышечных волокон. Установлено, что экспрессия гена *MYH8* начинается на этапе появления зачатков конечностей эмбриона, продолжается в течение эмбрионального периода и резко снижается после рождения [13, 22]. В мышечных волокнах в постнатальном периоде его экспрессия в основном подавлена и сохраняется только в специализированных мышцах, например в экстракулярных и челюстных. Нарушение функции этого белка приводит к дисморфогенезу скелетных мышц плода, их укорочению (а в дальнейшем и к укорочению сухожилий) с развитием врожденных непрогрессирующих контрактур конечностей.

К настоящему времени у всех описанных в литературе больных ДА7, так же как и у наблюдаемых нами российских пациентов, обнаружен один и тот же патогенный вариант *c.2021G>A* (*p.Arg674Gln*). Таким образом, нами получены дополнительные данные о том, что замена гуанина на аденин в 2021-м положении является «горячей точкой» в гене *MYH8*. Этот нуклеотидный вариант приводит к замене аргинина на глицин в высококонсервативной области актин-связывающего белкового домена, благодаря которому обеспечивается взаимодействие нитей миозина и актина. В результате исследований, проведенных на основе анализа сравнительного моделирования с использованием 3D-модели белка, показано, что замена аргинина на глутамин в данном положении располагается вблизи АТФ-связывающего участка и может нарушать каталитическую активность миозина [18]. Предполагается, что именно этот патогенетический механизм приводит к нарушению роста мышечных волокон и обуславливает формирование врожденных контрактур у пациентов с ДА7.

С учетом наличия единственного патогенного гетерозиготного варианта в гене *МУН8*, приводящего к развитию ДА7, для исключения эффекта основателя М. Veugelers и соавт. провели анализ гаплотипов пациентов из 2 разных популяций и показали, что данная миссенс-замена возникла в американской и голландской популяциях независимо друг от друга [13]. Кроме того, G. Вонарасе и соавт. описали семью с 2 пораженными сибсами 19 и 29 лет и наличием гетерозиготного варианта с.2021G>A в гене *МУН8*, который не был обнаружен в геномной ДНК родителей пациентов и их здоровой сестры, родство которой было подтверждено. В связи с этим авторы предположили, что наиболее вероятным объяснением возникновения данного патогенного варианта дважды в одной семье является гонадный мозаицизм [22].

Таким образом, клинико-генетический анализ пациентов из первой российской семьи с ДА7 показал, что этиологическим фактором болезни, как и у всех описанных в литературе пациентов, является вариант с.2021G>A в гене *МУН8*. Основные проявления заболевания достаточно специфичны и характеризуются тризмом нижней челюсти разной степени выраженности и псевдокамптодактилией с ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти при тыльном сгибании и при нормальном ладонном сгибании кисти. Учитывая наличие специфических клинических признаков и единственного нуклеотидного варианта с.2021G>A в гене *МУН8*, ответственного за возникновение ДА7, можно значительно повысить эффективность молекулярно-генетической диагностики заболевания и снизить затраты на ее проведение, выполняя первоочередной анализ этого варианта.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogyrosis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Suppl 4(Suppl 4):40–6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281
- Oldfors A., Lamont P.J. Thick filament diseases. *Adv Exp Med Biol* 2008;642:78–91. DOI: 10.1007/978-0-387-84847-1\_7
- Hall J.G., Kimber E., Dieterich K. Classification of arthrogyrosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181(3):300–3. DOI: 10.1002/ajmg.c.31716
- Lowry R.B., Sibbald B., Bedard T., Hall J.G. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogyrosis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1057–61. DOI: 10.1002/bdra.20738
- Hall J.G. Arthrogyrosis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:159–66.
- Griffet J., Dieterich K., Bourg V., Bourgeois E. Amyoplasia and distal arthrogyrosis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2021;107(1S):102781. DOI: 10.1016/j.otsr.2020.102781
- Wahlig B., Poppino K., Jo C.H., Rathjen K. Arthrogyrosis multiplex congenita: a 28-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2022;64(4):476–80. DOI: 10.1111/dmcn.15084
- Marianetti T.M., Dall'Asta L., Torroni A. et al. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome: a 20 year follow-up. *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(2 Suppl):218–20.
- Haar B.G., van Hoof R.F. The trismus-pseudocamptodactyly syndrome. *J Med Genet* 1974;11(1):41–9. DOI: 10.1136/jmg.11.1.41
- Markus A.F. Limited mouth opening and shortened flexor muscle-tendon units: 'trismus-pseudocamptodactyly'. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986;24(2):137–42. DOI: 10.1016/0266-4356(86)90009-4
- Hecht F., Beals R.K. Inability to open the mouth fully: an autosomal dominant phenotype with facultative camptodactyly and short stature. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;3:96–8.
- Wilson R.V., Gaines D.L., Brooks A., Carter T.S., Nance W.E. Autosomal dominant inheritance of shortening of the flexor profundus muscle-tendon unit with limitation of jaw excursion. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;3:99–102.
- Veugelers M., Bressan M., McDermott D.A. et al. Mutation of perinatal myosin heavy chain associated with a Carney complex variant. *N Engl J Med* 2004;351(5):460–9. DOI:10.1056/NEJMoa040584
- Dai Z., Whitt Z., Mighion L.C. et al. Caution in interpretation of disease causality for heterozygous loss-of-function variants in the MYH8 gene associated with autosomal dominant disorder. *Europ J Med Gen* 2017;60(6):312–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.03.012
- Carlos R., Contreras E., Cabrera J. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome (Hecht–Beals' syndrome): case report and literature review. *Oral Dis* 2005;11(3):186–9. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01005.x
- Tsukahara M., Shinozaki F., Kajii T. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome in a Japanese family. *Clin Genet* 1985 Sep;28(3):247–50. DOI:10.1111/j.1399-0004.1985.tb00394.x
- Toydemir R.M., Chen H., Proud V.K. et al. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome is caused by recurrent mutation of MYH8. *Am J Med Genet A* 2006;140:2387–93. DOI: 10.1002/ajmg.a.31495
- Teng R.J., Ho M.M., Wang P.J., Hwang K.C. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1994;35(2):144–7.
- Sreenivasan P., Peedikayil F.C., Raj S.V., Meundi M.A. Trismus pseudocamptodactyly syndrome: a sporadic cause of trismus. *Case Rep Den* 2013;2013:1–3. DOI: 10.1155/2013/187571
- O'Brien P.J., Gropper P.T., Tredwell S.J., Hall J.G. Orthopaedic aspects of the trismus pseudocamptodactyly syndrome. *J Pediatr Orthop* 1984;4(4):469–71. DOI: 10.1097/01241398-198408000-00016
- Vaghadia H., Blackstock D. Anaesthetic implications of the trismus pseudocamptodactyly (Dutch–Kentucky or Hecht Beals) syndrome. *Can J Anaesth* 1988;35(1):80–5. DOI: 10.1007/BF03010551
- Bonapace G., Ceravolo F., Piccirillo A. et al. Germline mosaicism for the c.2021G>A(p.Arg674Gln) mutation in sibs with trismus pseudocamptodactyly. *Am J Med Genet A* 2010;152A(11):2898–900. DOI: 10.1002/ajmg.a.33671
- Balkin D.M., Chen L., Oberoi S., Pomerantz J.H. Bilateral coronoidectomy by craniofacial approach for Hecht syndrome-related trismus. *J Craniofac Surg* 2015;26(6):1954–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002014
- Schiaffino S., Rossi A.C., Smerdu V. et al. Developmental myosins: expression patterns and functional significance. *Skelet Muscle* 2015;5:22. DOI: 10.1186/s13395-015-0046-6

**Вклад авторов**

И.В. Шаркова: неврологический осмотр пациентов, генеалогический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
С.С. Никитин: проведение инструментальных исследований, анализ клинических данных, редактирование статьи;  
Т.В. Маркова: осмотр пациентов, генеалогический анализ, анализ рентгенологических данных пациентов;  
А.В. Восканян: обзор публикаций по теме статьи;  
Е.А. Мельник: проведение инструментальных исследований, анализ клинических данных;  
О.А. Шагина: проведение молекулярно-генетической диагностики;  
Е.Л. Дадали: редактирование статьи, окончательное утверждение версии статьи.

**Authors' contributions**

I.V. Sharkova: neurological examination of patients, genealogical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the article;  
S.S. Nikitin: conducting instrumental studies, analyzing clinical data, editing the article;  
T.V. Markova: examination of patients, genealogical analysis, analysis of radiological data of patients;  
A.E. Voskanyan: review of publications on the topic of the article;  
E.A. Melnik: conducting instrumental studies, analyzing clinical data;  
O.A. Shchagina: conducting molecular genetic diagnostics;  
E.L. Dadali: writing, editing and final approval of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>  
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>  
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
А.Э. Восканян / A.E. Voskanyan: <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>  
Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>  
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
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.** Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Законные представители пациента дали разрешение на публикацию данных пациента.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Medical Genetics. Legal representatives of patients signed written informed consent to publication of patients' data.

**Статья поступила:** 24.07.2023. **Принята к публикации:** 28.08.2023.  
**Article submitted:** 24.07.2023. **Accepted for publication:** 28.08.2023.