

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Клинико-генетические
характеристики лиссэнцефалии
3-го типа, обусловленной мутациями
в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603)**

**Коконтракция у больных
с последствиями интранатальной
травмы плечевого сплетения**

**Разнообразие фенотипов,
связанных с геном *VCP***

NEUR MUSCULAR

TOM 11

2 0 2 1

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

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

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



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1
ТОМ 11
'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Нервно-мышечные болезни.
2021. Том 11. № 1. 1–62.

Сдано в печать: 12.04.2021

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

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

Тираж 7500 экз. Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, 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)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

1
Vol. 11
'21

Founder:
PH "ABV-Press"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Nervno-Myshechnye Bolezni.
2021. Volume 11. No 1. 1-62.
Submitted: 12.04.2021.

©PH «ABV-Press», 2021
Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane,
13 building 16.
7,500 copies. Free distribution.

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist (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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

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

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl', 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)

FOREIGN EDITORS

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

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

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

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев — не более 8 страниц.

Обзор литературы — не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

— благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

О.Е. Агранович

Коконтракция у больных с последствиями интранатальной травмы
плечевого сплетения (обзор литературы) 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Д.М. Гусева, Т.В. Маркова, Л.А. Бессонова, С.С. Никитин,
Е.Л. Дадали, О.А. Шагина*

Клинико-генетические характеристики лиссэнцефалии 3-го типа,
обусловленной мутациями в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603) 19

Г.Е. Руденская, О.Л. Миронович, А.Ф. Муртазина, О.А. Шагина

Разнообразие фенотипов, связанных с геном *VCP*: клиническое
наблюдение и обзор литературы 25

Е.А. Скорнякова, Л.Г. Заславский

Динамика заболеваемости острой и хронической воспалительными
полиневропатиями у взрослых в Ленинградской области 39

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*И.С. Гумин, И.Л. Губский, М.Б. Миронов, Ю.В. Рублева,
Е.Р. Мойзыкевич, С.Г. Бурд, В.Г. Лелюк*

Синдром Дайка—Давыдова—Массона: описание клинического случая,
комплексная диагностика с применением видео-ЭЭГ-мониторинга,
МРТ, МР-трактографии и фМРТ 47

НОВОСТИ

Новые возможности повышения квалификации врачей в области
медицинской генетики 58

Резолюция по итогам интерактивного круглого стола «Вопросы оказания
медицинской помощи при хронической воспалительной
демиелинизирующей полинейропатии» 60

Contents

LECTURES AND REVIEWS

O.E. Agranovich

Co-contraction in patients with obstetric palsy (literature review) 12

ORIGINAL REPORTS

*D.M. Guseva, T.V. Markova, L.A. Bessonova, S.S. Nikitin,
E.L. Dadali, O.A. Shchagina*

Clinical and genetic characteristics of type 3 lissencephaly caused by a mutation
in the *TUBA1A* gene (OMIM: 611603) 19

G.E. Rudenskaya, O.L. Mironovich, A.F. Murtazina, O.A. Shchagina

Diversity of *VCP*-related phenotypes: case report and literature review 25

E.A. Skornyakova, L.G. Zaslavskii

Dynamics of the incidence of acute and chronic inflammatory polyneuropathies
in adults in the Leningrad region. 39

CLINICAL CASE

*I.S. Gumin, I.L. Gubskiy, M.B. Mironov, Yu.V. Rubleva, E.R. Moizykevich,
S.G. Burd, V.G. Lelyuk*

Dyke–Davidoff–Masson syndrome: description of clinical case with diagnostics by EEG,
MRI, MR-tractography, fMRI 47

NEWS

New opportunities for advanced training of doctors in the area
of medical genetics 58

Resolution on the results of the interactive round table “Issues of medical care
in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy”. 60

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-12-18



Коконтракция у больных с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения (обзор литературы)

О.Е. Агранович*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64/68***Контакты:** Ольга Евгеньевна Агранович olga_agranovich@yahoo.com

Частота интранатального повреждения плечевого сплетения, по данным литературы, варьирует от 0,5 до 3 случаев на 1 тыс. живорожденных. Возникающие при повреждении изменения функции верхней конечности (от временных до пожизненных) определяются характером повреждения и числом поврежденных корешков плечевого сплетения. В отдаленные сроки после травмы у около 50 % пациентов наблюдается полное восстановление, у 15 % отмечаются тяжелые функциональные нарушения руки, и у 35 % сохраняется некоторое ограничение функции плечевого сустава. Различают 3 варианта резидуальных явлений у больных с акушерскими параличами: парез, паралич, коконтракция. В статье рассмотрены механизмы регенерации нервов у детей и у взрослых, патогенез коконтракции и двигательных нарушений у детей с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения в целом, а также современные методы лечения коконтракции.

Ключевые слова: интранатальная травма плечевого сплетения, ботулотоксин А, коконтракция, верхние конечности, двигательные нарушения

Для цитирования: Агранович О.Е. Коконтракция у больных с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2021;11(1):12–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-12-18.

Co-contraction in patients with obstetric palsy (literature review)

O.E. Agranovich*H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia; 64/68 Parkovaya St., Pushkin, Saint-Petersburg 196603, Russia***Contacts:** Olga Evgenyevna Agranovich olga_agranovich@yahoo.com

The frequency of obstetric palsy ranges from 0.5 to 3.0 cases per 1000 live births. The functional outcome disorders are determined by the nature of the damage and the number of damaged roots of the brachial plexus. There are 50 % of patients have complete recovery, 15 % have severe functional disorders of the upper limb, and 35 % have some limitation of the shoulder joint function. There are 3 variants of residual phenomena in children with obstetric palsy: paresis, paralysis, and co-contraction. The article describes the mechanisms of nerve regeneration in children and adults, the pathogenesis of contractions and motor disorders in general in children with obstetric palsy, and modern methods of treatment of co-contraction. This article will be useful for neurologists, rehabilitation specialists, and orthopedists.

Key words: plexus brachial birth injuries, botulinum toxin A, co-contraction, contractures, upper limbs, motor disorders

For citation: Agranovich O.E. Co-contraction in patients with obstetric palsy (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(1):12–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-12-18.

Введение

Частота интранатального повреждения плечевого сплетения, по данным литературы, варьирует от 0,5 до

3 случаев на 1 тыс. живорожденных [1–3]. Основным фактором риска травмы плечевого сплетения в родах является дистоссия плечиков, которая регистрируется

по меньшей мере в половине случаев [4, 5]. Тазовое предлежание плода также определяет высокий риск тяжелых и часто двусторонних повреждений плечевого сплетения в родах [6].

Клиническая картина, динамика восстановления и прогноз акушерского паралича различаются для пациентов, рожденных в головном и тазовом предлежании, ввиду разных механизмов травмы. При тазовом предлежании травмируется только верхний ствол в результате отрыва корешков (авульсия) (5-й тип повреждения по Sunderland), поэтому восстановление функции мышц, иннервируемых верхним пучком, происходит редко и перекрестной реиннервации не возникает [7].

При акушерских параличах у детей, рожденных в головном предлежании, верхний ствол, как правило, страдает на всем протяжении (3-й и 4-й типы повреждения по Sunderland), и тяжесть функциональных нарушений определяется числом поврежденных корешков верхнего ствола. Кроме того, помимо повреждения верхнего ствола, у пациентов часто наблюдается и авульсия корешков C7 и C8 [7, 8].

У пациентов, которые были рождены в головном предлежании и после рождения имели паралич верхней конечности, сила мышц, иннервируемых верхними корешками плечевого сплетения, со временем улучшается до определенной степени вследствие их реиннервации, что не наблюдается при травме плечевого сплетения у взрослых. Однако перекрестная реиннервация приводит к ряду функциональных нарушений и, в частности, к коконтракции (одновременному сокращению мышц-антагонистов, или мышц, выполняющих разные функции) [7].

Коконтракция препятствует выполнению таких основных движений верхней конечности, как отведение плеча, наружная ротация плеча, сгибание руки в локтевом суставе и т.д., и/или нарушает координацию движений всей конечности (например, при поднесении кисти ко рту). Кроме того, у ребенка нарушается моторное развитие и в процессе роста возникают вторичные деформации скелета [9].

Функциональное восстановление мышц у детей с последствием травмы плечевого сплетения зависит от числа аксонов, которые реиннервируют мышечные волокна [8].

Различают 3 варианта резидуальных изменений у больных с акушерскими параличами [10]:

- парез (неполное восстановление, характеризующееся слабостью мышц);
- паралич (отсутствие восстановления и вследствие этого атрофия мышц);
- коконтракция.

Основными причинами коконтракции являются aberrантная реиннервация мышц и корковая коактивация соседних зон моторной коры. В результате aberrантной реиннервации страдает сенсорный ответ, что приводит к нарушению центрального моторного программирования [10].

Коконтракция, как правило, наблюдается при разрыве верхнего ствола плечевого сплетения (C5, C6 и/или C7), что приводит к нарушению работы плечевого и локтевого суставов. Значительно реже вовлекаются предплечье и кисть, так как это связано с повреждением нижнего ствола (C8 и Th1), для которого наиболее характерна авульсия, нежели разрыв [10].

Парезы и параличи наблюдаются и у детей, и у взрослых с повреждением плечевого сплетения, но коконтракция отмечается только у детей с последствиями интранатального повреждения плечевого сплетения в отдаленные сроки травмы. Вялые параличи плеча и локтевого сустава возникают при авульсии C5–C7, при авульсии C7–T1 развивается вялый паралич предплечья и кисти без перекрестной иннервации [11].

В результате коконтракции, несмотря на достаточную силу вовлеченных в патологический процесс мышц, пациенты не могут эффективно использовать верхнюю конечность в повседневной жизни [7, 11].

Совместное сокращение мышц представляет больше проблем для пациента, чем слабость мышц [12]. Коконтракцию можно качественно оценить при электромиографическом (ЭМГ) исследовании [8, 12]. Клинический осмотр (например, оценка амплитуды движений в суставах, силы мышц) не позволяет отличить функциональные нарушения в результате слабости мышцы от таковых вследствие коконтракции ее антагониста [13].

Неправильное прорастание аксонов при интранатальной травме плечевого сплетения было изучено G. Roth (1983), который при обследовании 618 мышц выявил наличие аномальных двигательных связей в 38 % случаев. При стимуляции мышцы-мишени наблюдалось сокращение и другой мышцы (например, антагониста), что свидетельствовало о неправильной реиннервации мышцы [14].

В экспериментах на животных было показано, что регенерация аксонов у детей и взрослых отличается: для детей характерно появление дополнительных ветвей спрутинга, которые иннервируют разные группы мышц, что и приводит к коконтракции. В результате коконтракции возникает гипертрофия мышц и вследствие этого их дисбаланс, что приводит с ростом ребенка к деформациям костей и суставов конечности [10].

J.W. Vredevelde и соавт. при интраоперационной стимуляции корешка C7 у младенцев с парезом Эрба наблюдали сгибание в локтевом суставе и отведение плеча, в то время как при стимуляции корешков C5 и C6 данных движений у ребенка не отмечалось. Это позволило авторам предположить, что иннервация бицепса и дельтовидной мышцы осуществляется корешком C7, что связано с полинейрональной иннервацией мышц [15, 16]. На ранних стадиях развития плода мышечное волокно имеет несколько синапсов. Сохраняется ли полинейрональная иннервация у человека после рождения, точно неизвестно. Одни авторы указывают

на то, что переход от полинейрональной к мононейрональной иннервации происходит между 16-й и 25-й неделями внутриутробного развития плода [17]. Другие исследователи сообщают о том, что полинейронная иннервация все еще присутствует в поясничной мышце человека до 12-й недели после рождения [18]. Кроме того, точно неизвестно, являются ли множественные нервные окончания на мышечном волокне производными одного аксона, нескольких аксонов одного и того же корешка или аксонов нескольких сегментов плечевого сплетения. В случае травмы плечевого сплетения и выключения корешков C5 и C6 контроль может осуществляться за счет корешка C7 согласно теории полинейрональной иннервации. Однако данный вид иннервации функционально мало значим в связи с неспособностью центральной нервной системы управлять им правильно [8].

При обследовании пациентов с интранатальным повреждением плечевого сплетения показано, что амплитуда произвольного сгибания в локтевом суставе меньше по сравнению с амплитудой движения в ответ на стимуляцию соответствующего нерва. Число двигательных единиц в бицепсе было снижено, а при произвольном сгибании активировались не все двигательные единицы вследствие моторной апраксии [8].

Двигательные аксоны растут по направлению к периферии и после повреждения могут не достигать мышцы-мишени. При регенерации аксона часто нарушается направление его роста, что приводит к иннервации мышц-агонистов, мышц-антагонистов или других соседних мышц. Выделяют простой и сложный варианты нарушений прорастания аксонов. При простом варианте не формируется коллатераль, а при сложном формируется 1 или несколько коллатералей, которые могут заканчиваться в разных мышцах или даже в кожных нервах [8].

G. Roth стимулировал локтевой и срединный нервы, двигательные точки разных мышц, а также чувствительные нервы пальцев и записал «гетерогенные аксональные рефлекссы» с большого числа мышц у 16 пациентов с акушерским параличом в возрасте от 1 года до 47 лет. В 38 % случаев наблюдалась связь между 2 мышцами или мышцей и несоответствующим нервом. Патологические связи между чувствительными нервами и мышцами были обнаружены у 10 из 14 пациентов [14].

Сложный вариант нарушений прорастания аксонов более характерен для детей, чем для взрослых, что приводит к коконтракции мышц и возникновению тяжелых двигательных нарушений у детей старшего возраста [8].

Перекрестная реиннервация чаще всего наблюдается между дельтовидной мышцей, бицепсом и трицепсом [19]. При перекрестной реиннервации между дельтовидной мышцей и бицепсом происходит отведение плеча при попытке пациента согнуть руку

в локтевом суставе или сгибается предплечье, когда пациент отводит плечо. При перекрестной реиннервации между бицепсом и трицепсом их совместное сокращение нарушает плавность движений в локтевом суставе или формирует сгибательную контрактуру в локтевом суставе, несмотря на достаточную силу в обеих мышцах. Коконтракция бицепс—трицепс приводит к выраженному ограничению самообслуживания больных. Как правило, коконтракция бицепс—дельтовидная мышца не вызывает серьезных нарушений в выполнении простых движений, однако когда у больного наблюдается сильная коконтракция между указанными мышцами, он не может выполнить изолированное сгибание в локтевом суставе без движения плеча [7].

В литературе встречается ряд сообщений о частоте перекрестной иннервации при акушерском параличе. Так, I. Yagi (1984) провел клиническое и ЭМГ-исследование 362 пациентов с акушерскими параличами и у 244 выявил коконтракцию разной степени тяжести [19]. По данным K. Kawano и соавт. (2007), перекрестная реиннервация при акушерских параличах встречается, однако тяжелые случаи наблюдаются редко [7]. Существует тесная связь между перекрестной реиннервацией и динамикой восстановления при акушерском параличе. По данным T. Kondo (1980), надеяться на полное выздоровление возможно в том случае, если сокращение лучевых разгибателей кисти наблюдается у ребенка к 3-му месяцу жизни [7]. Однако если тыльное разгибание кисти невозможно к данному сроку, это свидетельствует о тяжелой травме, что сопровождается значительной перекрестной реиннервацией, которая в дальнейшем приведет к нарушению активных движений в суставах верхней конечности. В таких случаях, даже если тыльное разгибание кисти становится возможным у ребенка после 3-го месяца жизни, возникает перекрестная реиннервация мышц всей верхней конечности, что сопровождается тяжелыми функциональными нарушениями. Отсутствие восстановления функции дельтовидной мышцы и бицепса у больных к возрасту 6 мес является показанием для проведения нейрохирургических операций на плечевом сплетении, так как без своевременно выполненной операции активные движения пальцев кисти у этих больных самостоятельно не восстанавливаются [20].

По мнению J. Bahm и соавт. (2004), при акушерских параличах истинная коконтракция встречается редко. Данный термин правомерно использовать применительно к одновременному сокращению мышц-антагонистов, в связи с чем авторы признают существование только коконтракции бицепс—трицепс [21].

D.C. Chuang и соавт. (1998) выделили 4 основных типа коконтракций:

- 1) коконтракция между мышцами, отводящими плечо (надостная, подостная, дельтовидная) и приводящими (главным образом большая грудная и большая круглая), что приводит к ограничению

поднимания руки и развитию приводящей или внугротационной контрактуры плеча;

- 2) коконтракция между сгибателями предплечья (бицепс и трицепс). При легкой коконтракции пациенты не могут подтянуть больной рукой брюки, поставить руку на талию или на поясницу. При тяжелой коконтракции пациент не может донести кисть до рта и в дальнейшем развивается сгибательная контрактура;

коконтракция между сгибателями предплечья (главным образом плечевой мышцей) и отводящими мышцами плеча (главным образом дельтовидной). Клинически при попытке поднести кисть ко рту происходит поднятие плеча (так называемый симптом трубочки). При легкой перекрестной иннервации угол между плечом и туловищем составляет менее 40°, при тяжелой — более 80°;

- 3) коконтракция между мышцами, отводящими плечо, сгибателями локтевого сустава и сгибателями кисти. При попытке пациента поднести руку ко рту поднимается плечо, рука сгибается в локтевом суставе, сгибаются пальцы [11].

I. Yagi (1984) описал 7 типов коконтракции:

- 1) дельтовидная мышца, бицепс;
- 2) дельтовидная мышца, бицепс, трицепс;
- 3) бицепс, трицепс;
- 4) дельтовидная мышца, бицепс, трицепс, мышцы предплечья;
- 5) дельтовидная, бицепс, мышцы предплечья;
- 6) бицепс, трицепс, мышцы предплечья;
- 7) трицепс, мышцы предплечья [19].

Аномальная мышечная активность, вызванная перекрестной реиннервацией, обнаруживается через 4–6 мес после травмы нерва. При этом клинические проявления перекрестной реиннервации коррелируют с тяжестью паралича [19].

По степени тяжести различают легкую, умеренную и тяжелую коконтракцию [9].

При легкой степени у пациента признаки коконтракции диагностируются только по данным ЭМГ-исследования. При умеренном поражении признаки коконтракции выявляются как при ЭМГ-исследовании, так и при клиническом обследовании, однако нарушения функции конечности у ребенка нет. При тяжелой степени признаки коконтракции выявляются как при нейрофизиологическом, так и клиническом исследовании, при этом у больного есть значимые функциональные нарушения на стороне поражения [9].

Патогенез двигательных нарушений у детей с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения

Патогенез двигательных расстройств у больных с интранатальной травмой плечевого сплетения сложен и не до конца изучен. Во-первых, повреждение периферической нервной системы сопровождается аксональной репарацией: аксональным расщеплением и aberrантным разрастанием. Во-вторых, нарушается центральный двигательный контроль. В-третьих, вероятно, aberrантный рост аксонов может быть важным фактором нарушения центрального программирования. Выросшие аксоны имеют тенденцию расщепляться и могут расти в любом направлении.

После соединения с мышечными волокнами двигательные единицы могут образовываться не только в мышцах-мишенях, но и в агонистах, антагонисте или в мышцах, выполняющих совсем иную функцию. При развитии компенсаторной реиннервации образующиеся ветви могут располагаться в разных мышцах. Вместо того, чтобы иннервировать бицепс, аксон заканчивается в дельтовидной мышце, что приводит к отведению плеча при сгибании руки в локтевом суставе. Характерные автоматические движения у больных с данной патологией (например, сгибание локтевого сустава с одновременным его разгибанием, отведение плеча с приведением и отведение плеча со сгибанием предплечья) вызваны aberrантным ростом аксонов. Аксоны, направляющиеся к мышцам-мишеням, лежат близко друг к другу в пределах плечевого сплетения, что объясняет возникновение перекрестной иннервации при акушерских параличах. В приведенном выше примере выполнение сгибания предплечья приведет к обратной связи сгибания локтевого сустава и отведения плеча. Такая перекрестная иннервация может затруднить или сделать невозможной разработку «чистой» программы сгибания, поскольку сомнительно, что мозг может определить, какая двигательная единица способствовала определенному движению [22].

G.V. Anguelova и соавт. (2016) установили, что у детей с акушерским параличом на стороне поражения редко отмечается отведение плеча больше чем на 90° по сравнению со здоровой стороной при совершении произвольных движений при удержании равновесия. Данный феномен, по мнению авторов, связан с тем, что у детей с акушерским параличом нарушается центральное моторное программирование. За автоматическое движение рук отвечают базальные ганглии, премоторная и моторная кора головного мозга, а также ствол головного мозга. Нарушение автоматических движений у детей связано со следующими причинами. Первая причина — сенсорная депривация: у детей с акушерским параличом связь между мозгом и пораженной рукой нарушается при рождении, что приводит к мышечной слабости и уменьшению сенсорной обратной связи. Восстановление периферических нервов занимает недели и месяцы, в период, когда в норме у ребенка развиваются автоматические двигательные программы. В результате этого программы могут оставаться нарушенными, даже если сенсорная обратная связь впоследствии восстанавливается. Вторая причина заключается в том, что автоматические двигательные программы

формируются у данного контингента больных позже, чем в норме, так как пораженная рука используется нечасто или недостаточно активно для автоматизации движений. У больных с акушерским параличом с течением времени также возможно формирование автоматических движений в результате неоднократных повторений в процессе реабилитации. Подтверждением нарушения центральных двигательных программ у детей с акушерским параличом является следующее наблюдение. При выполнении автоматических движений дети «забывают свою руку»: они могут активно сгибать ее в локтевом суставе на пораженной стороне во время игры с мячом, но в то же время не выполнять аналогичное действие при беге или других автоматических действиях, в то время как на здоровой стороне сгибание в локтевом суставе наблюдается в обоих случаях. Если бы данный эффект был связан только с повреждением периферических нервов, мышц или сустава, выполнение движения не зависело бы от того, является оно автоматическим или активным, так как результат был бы одинаковым. Наличие различия в выполнении активных и автоматических движений на стороне поражения свидетельствует об участии центрального механизма в патогенезе двигательных нарушений у этих больных [23].

Т. Brown и соавт. (2000) выполнили детальное клиническое и нейрофизиологическое исследование 16 детей 4–14 лет и 1 взрослого 35 лет в отдаленные сроки после травмы плечевого сплетения в родах. Показано, что реиннервация мышц плечевого пояса была достаточно эффективной для обеспечения активных движений в суставе, однако движения не достигали нормальной амплитуды из-за апраксии вследствие нарушения моторного программирования в раннем грудном возрасте [24].

Лечение коконтракции у больных с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения

У многих больных с последствиями интранатальной травмы плечевого сплетения наблюдаются аномальные паттерны движений в пораженной конечности [24]. При акушерском параличе нарушение функции верхней конечности препятствует адаптации ребенка в окружающем мире и полноценному развитию. Пациент ограничен в освоении новых моторных навыков. Возникающая коконтракция мышц не позволяет им успешно осуществлять свою функцию [22].

Тактика ведения больного с коконтракцией определяется степенью ее тяжести. При средней степени тяжести ребенку назначается консервативное лечение, в том числе биологическая обратная связь, при тяжелой коконтракции помимо консервативного лечения используется ботулинический токсин А (БТА), а также выполняются хирургические вмешательства [9].

Использование БТА при лечении коконтракции позволяет детям использовать более быстрые постуральные модификации и создавать функциональные паттерны движений во время игры и выполнения освоенных навыков самообслуживания, при этом в результате ингибирования действия антагонистов возникают и закрепляются новые автоматические движения. Медикаментозное ослабление гиперактивных мышц обеспечивает/улучшает контроль реиннервированных мышц, восстанавливает нормальные автоматические движения — сокращение агонистов и расслабление антагонистов [22].

Введение БТА разрывает патологический нейрональный контур, участвующий в коконтракции, возвращая конечности возможность осуществления нормального движения [10].

Использование БТА для лечения коконтракции при вялом парезе, несмотря на парадоксальность идеи, дает в ряде случаев хороший результат вследствие снижения аномального сокращения сверхактивных мышц [25].

Анализ литературы выявил разброс доз БТА при лечении пациентов с интранатальной травмой плечевого сплетения — от 2 до 22 UE/кг [26–30]. По мнению L.J. Michaud и соавт. (2014), доза препарата определяется возрастом пациента, а также мышцей-мишенью [30]. Так, для больших мышц (широкая мышца спины, большая грудная, подлопаточная мышцы) или при лечении детей старшего возраста авторы рекомендуют дозу БТА 10 UE/кг, разведенную 0,9 % NaCl до концентрации 5 UE/0,1 мл. При инъекциях в мышцы плеча и предплечья (бицепс, трицепс, круглый пронатор, локтевой сгибатель кисти), а также у детей младшего возраста доза БТА составляет 10 UE/0,1 мл [30]. Кроме дозы препарата у детей с интранатальной травмой плечевого сплетения обращает на себя внимание широкий диапазон числа проводимых инъекций БТА (от 1 до 4), возраст пациентов (от 3 мес до 13,5 года), а также выбор мышц-мишеней (широкая мышца спины, большая грудная, подлопаточная, большая круглая мышцы и т. д.) [30]. В ряде случаев инъекции сочетаются с консервативным лечением (лечебная физкультура, Войта-терапия) [27, 28].

М. Т. Desiato и В. Risino (2001) показали, что возраст пациентов прямо пропорционально связан с результатами лечения [28]. В группе обследованных больных в 70 % случаев отмечалось улучшение моторной функции. Наилучшие результаты были получены у детей до 1 года. По данным М. Bascani и D. Intiso (2006), у детей старше 7,5 года с последствием интранатальной травмы плечевого сплетения инъекции БТА оказались малоэффективны [27].

Хирургическое лечение чаще всего выполняется при коконтракции бицепс–трицепс, бицепс–дельтовидная мышца [7, 19, 31]. В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные оперативному

лечению коконтракций других групп мышц верхней конечности у больных с данной патологией.

Для восстановления активного сгибания в локтевом суставе обычно выполняется тенотомия трицепса или его транспозиция на бицепс. Однако это приводит к потере активного разгибания предплечья [9, 31].

Перемещение нервов (невротизация) восстанавливает активное сгибание и разгибание в локтевом суставе без потери разгибания за счет реиннервации мышц аксонами донорского нерва [7].

А. Nagano и соавт. (1989) установили, что у взрослых с травмой плечевого сплетения перемещение нервов следует проводить в течение 6 мес после травмы, в противном случае возникает патологическая реиннервация [7]. Однако в случаях акушерского паралича в отдаленные сроки после травмы бицепс и трицепс уже реиннервированы в результате перекрестной реиннервации, в связи с этим успешное перемещение нервов возможно в более поздние сроки по сравнению со взрослыми [7].

До сих пор в литературе ведутся споры о целесообразности перемещения межреберных нервов на мышечно-кожный нерв или на моторную ветвь трицепса в случае коконтракции бицепс—трицепс. По данным I. Yagi (1984), у большинства пациентов с коконтракцией бицепс—трицепс также имеется совместное сокращение дельтовидной и двуглавой мышц плеча. Поэтому критерием выбора реципиентного нерва является степень коконтракции бицепс—дельтовидная мышца. При умеренной или тяжелой коконтракции указанных мышц для пересадки реципиентным нервом выбирают мышечно-кожный нерв. Преимуществом перемещения межреберных нервов к мышечно-кож-

ному нерву является то, что он не только устраняет совместное сокращение бицепса и трицепса, но также восстанавливает отдельные движения плеча и локтевого сустава. При легкой степени коконтракции бицепс—дельтовидная мышца или при ее отсутствии межреберные нервы перемещаются на двигательную ветвь трицепса, что позволяет восстановить сгибание в локтевом суставе вскоре после операции, а в случае неудачного исхода операции нарушение разгибания в локтевом суставе не приводит к тяжелым функциональным нарушениям [19].

S. Такаута и соавт. (1989) сообщили о случае успешного лечения пациента с коконтракцией бицепс—трицепс, которому было выполнено перемещение межреберных нервов на моторные ветви лучевого нерва к трицепсу, что позволило восстановить функцию локтевого сустава [7]. А. Nagano и соавт. (1996) для восстановления функции локтевого сустава у 3 больных с коконтракцией бицепс—трицепс выполнили перемещение межреберных нервов на кожно-мышечный нерв [7].

Выводы

Таким образом, коконтракция у больных с интранатальной травмой плечевого сплетения приводит к выраженным двигательным нарушениям. Отсутствие адекватного лечения детей приводит к дисбалансу мышц, формированию в процессе роста вторичных деформаций конечности, а также нарушению самообслуживания. Учитывая тот факт, что в настоящее время в мире отсутствует единая тактика лечения данной патологии, проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Evans-Jones G., Kay S.P., Weindling A.M. et al. Congenital brachial palsy: incidence, causes, and outcome in the United Kingdom and Republic of Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(3): F185–9. DOI: 10.1136/fn.88.3.f185. PMID: 12719390.
2. Gilbert W.M., Nesbitt T.S., Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):536–40. DOI: 10.1016/s0029-7844(98)00484-0. PMID: 10214829.
3. Mollberg M., Hagberg H., Bager B. et al. High birthweight and shoulder dystocia: the strongest risk factors for obstetrical brachial plexus palsy in a Swedish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(7):654–9. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00632.x.
4. Christofferson M., Rydhstroem H. Shoulder dystocia and brachial plexus injury: a population-based study. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(1):42–7. DOI: 10.1159/000049410. PMID: 11803228.
5. Heise C.O., Martins R., Siqueira M. Neonatal brachial plexus palsy: a permanent challenge. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(9):803–8. DOI: 10.1590/0004-282X20150105. PMID: 26352501.
6. Ubachs J.M., Slooff A.C., Peeters L.L. Obstetric antecedents of surgically treated obstetric brachial plexus injuries. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(10):813–7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10848.x. PMID: 7547739.
7. Kawano K., Nagano A., Ochiai N. et al. Restoration of elbow function by intercostal nerve transfer for obstetrical paralysis with co-contraction of the biceps and the triceps. *J Hand Surg Eur Vol* 2007;32(4):421–6. DOI: 10.1016/J.JHSE.2007.03.004. PMID: 17950197.
8. Van Dijk J.G., Pondaag W., Malessy M.J. Obstetric lesions of the brachial plexus. *Muscle Nerve* 2001;24(11):1451–61. DOI: 10.1002/mus.1168. PMID: 11745946.
9. Hierner R., Berger A.C. Treatment of co-contraction. In: *Brachial Plexus Injuries*. Ed. by A. Gilbert. Paris: Martin Dunitz Ltd, 2001. Pp. 303–311.
10. Sebastin S.J., Chung K.C. Reconstructive strategies for recovery of hand functions. In: *Practical Management of Paediatric and Adult Brachial Plexus Injuries*. Ed. by K.C. Chung, L.J. Yang, J.E. McGillicuddy. St Louis, Oxford, London, New York: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 117–118.
11. Chuang D.C., Ma H.S., Wei F.C. A new strategy of muscle transposition for treatment of shoulder deformity caused

- by obstetric brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:686–94. DOI: 10.1097/00006534-199803000-00015. PMID: 9500384.
12. Anguelova G.V., Malessy M.J.A., van Zwet E.W., van Dijk J.G. Extensive motor axonal misrouting after conservative treatment of obstetric brachial plexus lesions. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(10):984–9. DOI:10.1111/dmcn.12490.
 13. Anguelova G.V., de Vlught E., Vardy A.N. et al. Cocontraction measured with short-range stiffness was higher in obstetric brachial plexus lesions patients compared to healthy subjects. *J Biomechanics* 2017;63:192–6. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.08.015.
 14. Roth G. Réinnervation dans la paralysie plexulaire brachiale obstétricale [Reinnervation in obstetrical brachial plexus paralysis]. *J Neurol Sci* 1983;58(1):103–15. DOI: 10.1016/0022-510x(83)90113-2. PMID: 6601691.
 15. Vredevelde J.W., Richards R., Rozeman C.A. et al. The electromyogram in obstetric brachial palsy is too optimistic: fiber size or another explanation? *Muscle Nerve* 1999;22(3):427–9. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199903)22:3<427::aid-mus25>3.0.co;2-4. PMID: 10086909.
 16. Vredevelde J.W., Blaauw G., Slooff B.A. et al. The findings in paediatric obstetric brachial palsy differ from those in older patients: a suggested explanation. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(3):158–61. DOI: 10.1017/s0012162200000281. PMID: 10755454.
 17. Hesselmann L.F., Jennekens F.G., van den Oord C.J. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993;236(3):553–62. DOI: 10.1002/ar.1092360315. PMID: 8363059.
 18. Ijkema-Paassen J., Gramsbergen A. Polyneural innervation in the psoas muscle of the developing rat. *Muscle Nerve* 1998;21(8):1058–63. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199808)21:8<1058::aid-mus10>3.0.co;2-q. PMID: 9655124.
 19. Yagi I. Clinical study of cross-reinnervation in obstetrical paralysis. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1984;58(8):761–78. PMID: 6501985.
 20. Kawabata H., Masada K., Tsuyuguchi Y. et al. Early microsurgical reconstruction in birth palsy. *Clin Orthop Relat Res* 1987;(215):233–42. PMID: 3802642.
 21. Bahm J., Becker M., Disselhorst-Klug C. et al. Surgical strategy in obstetric brachial plexus palsy: The Aachen experience. *Semin Plast Surg* 2004;18(4):285–99. DOI: 10.1055/s-2004-837255.
 22. DeMatteo C., Bain J.R., Galea V. et al. Botulinum toxin as an adjunct to motor learning therapy and surgery for obstetrical brachial plexus injury. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:245–52. DOI: 10.1017/S0012162206000557. PMID: 16542510.
 23. Anguelova G.V., Malessy M.J., Buitenhuis S.M. et al. Impaired automatic arm movements in obstetric brachial plexus palsy suggest a central disorder. *J Child Neurol* 2016;31(8):1005–9. DOI: 10.1177/0883073816635746. PMID: 26961269.
 24. Brown T., Cupido C., Scarfone H. et al. Brachial plexus birth palsy: management during the first year of life. *Orthop Traumatol Surg Res* 2016;102(1):S125–32. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.05.008. PMID: 26774906.
 25. Heise C.O., Goncalves L.R., Barbosa E.R., Gherpelli J.L. Botulinum toxin for treatment of cocontractions related to obstetrical brachial plexopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:588–91. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000400006. PMID: 16172705.
 26. Shin Y.B., Shin M.J., Chang J.H. et al. Effects of botulinum toxin on reducing the co-contraction of antagonists in birth brachial plexus palsy. *Ann Rehabil Med* 2014;38(1):127–31. DOI: 10.5535/arm.2014.38.1.127. PMID: 24639937.
 27. Basciani M., Intiso D. Botulinum toxin type-A and plaster cast treatment in children with upper brachial plexus palsy. *Pediatr Rehabil* 2006;9:165–70. DOI: 10.1080/13693780500402229. PMID: 16449076.
 28. Desiato M.T., Risina B. The role of botulinum toxin in the neuro-rehabilitation of young patients with brachial plexus birth palsy. *Pediatr Rehabil* 2001;4:29–36. DOI: 10.1080/13638490151068456. PMID: 11330848.
 29. Duijnisveld B.J., van Wijlen-Hempel M.S., Hogendoorn S. et al. Botulinum toxin injection for internal rotation contractures in brachial plexus birth palsy. A minimum 5-year prospective observational study. *J Pediatric Orthopaedics* 2017;37(3):e209–15. DOI: 10.1097/bpo.0000000000000808.
 30. Michaud L.J., Loudon E.J., Lippert W.C. et al. Use of botulinum toxin type A in the management of neonatal brachial plexus palsy. *PMR* 2014;6(12):1107–19. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.05.002. PMID: 24798262.
 31. Carroll R.E., Hill N.A. Triceps transfer to restore elbow flexion. A study of fifteen patients with paralytic lesions and arthrogryposis. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52(2):239–44. PMID: 5440001.

ORCID автора / ORCID of author

O.E. Агранович / O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.12.2020. **Принята к публикации:** 13.03.2021.

Article submitted: 02.12.2020. **Accepted for publication:** 13.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-19-24



Клинико-генетические характеристики лиссэнцефалии 3-го типа, обусловленной мутациями в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603)

Д.М. Гусева, Т.В. Маркова, Л.А. Бессонова, С.С. Никитин, Е.Л. Дадали, О.А. Щагина

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

Контакты: Дарья Михайловна Гусева guseva@med-gen.ru

Введение. Лиссэнцефалия (ЛЭ) – группа пороков развития коры головного мозга, возникающих в результате нарушения миграции предшественников нейронов к кортикальной пластинке, формирования борозд и извилин в постмиграционном периоде эмбрионального развития. В последние годы в связи с совершенствованием методов молекулярно-генетической диагностики показана значимая роль наследственных факторов в возникновении ЛЭ. Сегодня в группе ЛЭ идентифицировано 13 генетических вариантов, 6 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 5 – аутосомно-доминантно и 2 – сцепленно с X-хромосомой. В 80 % случаев наследственные ЛЭ обусловлены мутациями в 2 генах: *PAFAN1B1*, ответственном за возникновение ЛЭ 1-го типа с аутосомно-доминантным типом наследования, и в гене *DCX*, локализованном на X-хромосоме. На долю остальных генетических вариантов приходится от 1 до 5 % случаев пороков, сопровождающихся дисгенезией коры головного мозга. В последние годы увеличилось число работ по анализу клинико-генетических характеристик моногенных вариантов ЛЭ. Результаты исследований расширяют представления не только о патогенетических механизмах возникновения данной группы болезней, но и о молекулярных основах нормального формирования структур мозга в эмбриональном периоде.

Цель работы – описание клинико-генетических характеристик 3 российских больных с аутосомно-доминантной ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603), обусловленной мутациями в гене *TUBA1A*.

Материалы и методы. Все пациенты находились под наблюдением в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Диагноз устанавливался на основании клиники, генеалогического анамнеза, результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга, ночного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и секвенирования экзона методом NGS. Валидация выявленных нуклеотидных замен и анализ сегрегации заболевания проводились на основании использования метода прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Проведен анализ клинико-генетических характеристик 3 больных с описанной ранее и впервые выявленными мутациями в гене *TUBA1A*. Обсуждены возможные эффекты новых миссенс-мутаций в гене на функцию белкового продукта гена.

Выводы. Результаты анализа клинико-генетических характеристик наблюдаемых нами больных вносят вклад в изучение полиморфизма клинических проявлений, возникающих в результате мутаций в гене *TUBA1A*. Подтверждено высказанное ранее предположение о широком спектре пороков развития головного мозга у больных с мутациями в этом гене, что должно учитываться при постановке диагноза.

Ключевые слова: порок развития мозга, лиссэнцефалия, микроцефалия, тубулин, *TUBA1A*

Для цитирования: Гусева Д.М., Маркова Т.В., Бессонова Л.А. и др. Клинико-генетические характеристики лиссэнцефалии 3-го типа, обусловленной мутациями в гене *TUBA1A* (OMIM: 611603). Нервно-мышечные болезни 2021;11(1):19–24. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-19-24.

Clinical and genetic characteristics of type 3 lissencephaly caused by a mutation in the *TUBA1A* gene (OMIM: 611603)

D.M. Guseva, T.V. Markova, L.A. Bessonova, S.S. Nikitin, E.L. Dadali, O.A. Shchagina

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

Contacts: Darya Mikhaylovna Guseva guseva@med-gen.ru

Background. Lissencephaly (LIS) is a spectrum of malformations of the cerebral cortex that occur as a result of impaired migration of neuronal precursors to the cortical plate and the formation of furrows and convolutions in the post-migration period of embryonic development. In recent years, a significant role of hereditary factors in the occurrence of LIS has been shown due to the improvement of methods of molecular genetic diagnostics. Today, 13 genetic variants have been identified in the LIS group, six of which are inherited autosomal recessively, five are autosomal dominant, and two are linked to the X chromosome. It is shown that 80 % of cases of hereditary LIS is caused by mutations in two genes: *PAFAH1B1*, which is responsible for the occurrence of the LIS 1 type with an autosomal dominant type of inheritance, and in the *DCX* gene, localized on the X chromosome. The rest of the genetic variants account for from 1 % to 5 % of cases of defects accompanied by dysgenesis of the cerebral cortex. In recent years, the number of works devoted to the analysis of clinical and genetic characteristics of monogenic variants of LIS has increased. The results of such studies will allow us to improve our understanding not only of the pathogenetic mechanisms of this group of diseases, but also of the molecular basis for the formation of brain structures in the normal embryonic period.

Objective: to describe the clinical and genetic characteristics of three Russian patients with autosomal dominant LIS type 3 (OMIM: 611603) caused by mutations in the *TUBA1A* gene.

Materials and methods. All patients were under observation in the consultative and diagnostic department of Research Centre for Medical Genetics. The diagnosis was established on the basis of clinical data, genealogical anamnesis, results of brain MRI, EEG night video monitoring and exome sequencing by NGS. The validation of the identified nucleotide substitutions and analysis of the disease segregation were performed using the Sanger direct automatic sequencing method.

Results. The clinical and genetic characteristics of three patients with newly identified and previously described mutation in the *TUBA1A* gene were analyzed. Possible effects of new missense mutations in the gene on the function of the protein product of the gene are discussed.

Conclusions. The results of the analysis of the clinical and genetic characteristics of the patients we observed contribute to the study of the polymorphism of clinical manifestations resulting from mutations in the *TUBA1A* gene. The previously stated assumption about a wide range of malformations of the brain in patients with mutations in this gene was confirmed, which should be taken into account when making a diagnosis.

Key words: brain malformation, lissencephaly, microcephaly, tubulin, *TUBA1A*

For citation: Guseva D.M., Markova T.V., Bessonova L.A. et al. Clinical and genetic characteristics of type 3 lissencephaly caused by a mutation in the *TUBA1A* gene (OMIM: 611603). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(1):19–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-19-24.

Введение

Лиссэнцефалия (ЛЭ), или сглаживание извилин коры больших полушарий головного мозга — спектр пороков развития, обусловленных нарушением миграции предшественников нейронов в эмбриональном периоде [1, 2]. Клинические проявления характеризуются микроцефалией, задержкой психомоторного и речевого развития и судорожным синдромом. В зависимости от характера и локализации патологического процесса выделяют 6 типов ЛЭ [3]: классический, характеризующийся истончением коры головного мозга при отсутствии поражения других отделов; гипоплазия мозжечка; ЛЭ лобных отделов мозга в сочетании с выраженной гипоплазией мозжечка; по типу «булыжной мостовой» в комбинации с миелинопатией и гипоплазией ствола мозга и мозжечка; агенезия мозолистого тела; микролиссэнцефалия. Сегодня идентифицированы 13 моногенных вариантов ЛЭ, 6 из которых наследуются аутосомно-доминантно, 5 — аутосомно-рецессивно и 2 — рецессивно, сцепленно с X-хромосомой.

Лиссэнцефалия 3-го типа (OMIM: 611603) наследуется аутосомно-доминантно и обусловлена гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *TUBA1A*. Показано, что на долю данного генетического дефекта

приходится от 3 до 5 % всех моногенных вариантов ЛЭ [4]. Мутации в гене *TUBA1A* приводят к возникновению широкого спектра пороков развития головного мозга, в том числе классического типа (37 %), микролиссэнцефалии (12 %), ЛЭ в сочетании с полимикрогирией (4 %), с уплощенным рисунком извилин (13 %); ЛЭ с гипоплазией мозжечка (15 %) и преимущественно центральной пахигией (30 %) [5].

Первое сообщение о данном генетическом варианте ЛЭ представлено независимо D.A. Keays и соавт. [6] и К. Poirier и соавт. в 2007 г. [7], которые описали фенотип 2 детей с микроцефалией и выраженной задержкой психомоторного развития. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены ЛЭ, пахигирия, аномалии мозолистого тела и мозжечка. Ген *TUBA1A* картирован на хромосоме 12q13.12, состоит из 4 экзонов и содержит 451 аминокислотный остаток [7, 8]. Продукт гена — белок семейства тубулинов, участвующий в формировании структур микротрубочек. К настоящему времени описано 95 патогенных мутаций в гене *TUBA1A*, большинство из которых являются миссенс-заменами [4, 9, 10]. У больных с мутациями в этом гене описан широкий спектр пороков развития головного мозга. Помимо классической ЛЭ обнаруживаются пахигирия, микрогирия,

агенезия мозолистого тела, гипоплазия червя или полушарий мозжечка, а также гипоплазия дисков зрительных нервов [4, 11–13]. Типичными клиническими проявлениями являются грубая задержка темпов раннего психомоторного развития, микроцефалия и судороги. Примерно у 50 % больных возникает спастический тетрапарез, однако в 1/4 случаев отмечается мышечная гипотония. Дизморфические черты строения лица и пороки развития других органов и систем не характерны. Предполагается, что различия в тяжести клинических проявлений заболеваний могут быть связаны с разной локализацией аминокислотных замен в структуре молекулы белка. Это диктует необходимость проведения клинко-генетических корреляций у больных с новыми и описанными ранее мутациями в гене *TUBA1A*.

Цель настоящей работы — описание клинко-генетических характеристик 3 российских больных с аутосомно-доминантной ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603), обусловленной мутациями в гене *TUBA1A*.

Материалы и методы

Анализируемая выборка состояла из 3 больных мужского пола из неродственных семей. Диагноз предполагался на основании клинических данных, генеалогического анамнеза, результатов осмотра и дополнительных инструментальных исследований. Верификация диагноза проводилась с помощью секвенирования экзона методом NGS.

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Среднее покрытие экзона пациента составило $\times 98,5$, число таргетных областей с покрытием более $\times 10 - 93,16$ %, равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0,2 \times \text{mean}$) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для последующего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных, не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Все замены в гене *TUBA1A* обозначены по транскрипту NM_006009.3.

Выявленные мутации были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру ДНК пациентов и их родителей на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

Для подтверждения патогенности выявленных нуклеотидных замен также проводилось автоматическое секвенирование по Сэнгеру с использованием ДНК родителей и пробандов.

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Результаты

Пациент 1 — мальчик в возрасте 1 год 2 мес. Единственный ребенок в семье, рожденный от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Ребенок от 3-й беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, протекавшей физиологично. Роды срочные, самопроизвольные. Масса тела при рождении — 4080 г, длина — 57 см, окружность головы (ОГ) — 33 см ($-1,2$ SD), оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Выписан домой на 3-и сутки жизни. Раннее моторное и доречевое развитие с задержкой: голову держит с 3 мес, переворачивается с 8 мес, гуления и лепета нет. Осмотр невролога в 2 мес: уменьшена ОГ, преждевременное закрытие большого родничка. В 8 мес: МРТ головного мозга — микроцефалия, генерализованная ЛЭ и агенезия мозолистого тела; на электроэнцефалограмме типичной эпилептиформной активности нет. При осмотре ребенка в возрасте 1 год 2 мес выявлены микроцефалия, ОГ — 42 см ($-3,7$ SD), выступающий метопический шов, короткий вздернутый нос, альтернирующий страбизм, сухожильная гиперрефлексия и повышение тонуса мышц конечностей в сочетании с туловищной гипотонией. Самостоятельно ребенок не садится, не встает и не ходит; произносит звуки, но лепета нет. При проведении хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса выявлено не было. В результате секвенирования экзона выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.1292A>G) в 4-м экзоне гена *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты в 431-й позиции белка (p.Asp431Gly). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, на основании симптомов, результатов МРТ головного мозга и секвенирования экзона нового поколения у пациента диагностирована аутосомно-доминантная ЛЭ 3-го типа.

Пациент 2 — мальчик 11 мес. Единственный ребенок в семье, рожденный от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гестационного сахарного диабета, субклинического гипотиреоза. На сроке 36–37 нед по данным ультразвукового исследования плода диагностированы вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела. Роды самопроизвольные; масса тела при рождении — 3310 г, длина — 52 см, ОГ — 34 см ($-0,4$ SD), окружность груди — 34 см, большой родничок 1×1 см. По данным

нейросонографии на 4-е сутки жизни подтверждена агенезия мозолистого тела. Выписан домой на 5-е сутки жизни. Наблюдался неврологом с диагнозом «антенатальное поражение центральной нервной системы, агенезия мозолистого тела».

В 7 мес МРТ головного мозга выявила очаговую пахигию, агенезию мозолистого тела, асимметричную вентрикуломегалию, гипоплазию червя мозжечка (рис. 1). По данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга ночного и дневного сна типичной эпилептиформной активности нет.

В 11 мес консультирован генетиком. При осмотре: ОГ — 40 см (–4,5 SD), обращали на себя внимание микроаномалии развития в виде скошенного уплощенного затылка с вдавлением по центру, сужение черепа в лобно-теменных отделах, эпикант, расходящееся косоглазие, короткая шея, втянутые соски, двусторонний крипторхизм. В неврологическом статусе отмечался дистонический мышечный тонус с тенденцией к снижению, сухожильные рефлексы средней живости; держит голову и переворачивается со спины на живот, гулит.

При секвенировании полного экзона выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности (с.414C>A) в 4-м экзоне гена *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты в 138-й позиции белка (р.Phe138Leu). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, у пациента была диагностирована ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603) с аутосомно-доминантным типом наследования.

Пациент 3 — мальчик в возрасте 3,5 года. Родился от здоровых родителей, не состоявших в кровном родстве. В семье есть здоровая старшая девочка. Беременность протекала физиологично, роды стремительные срочные, произошли естественным путем. Масса тела при рождении — 4150 г, длина — 57 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Выписан из роддома домой

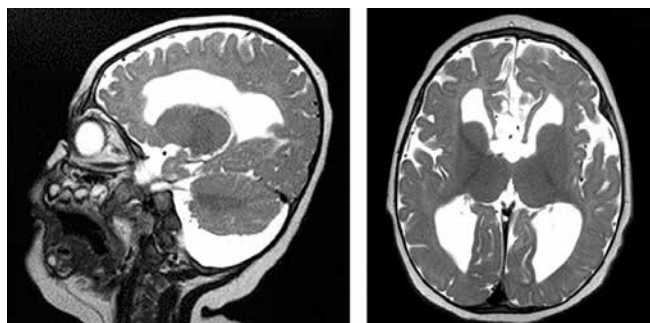


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 2: очаговая пахигия, агенезия мозолистого тела, асимметричная вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain of the patient 2: focal pachygyria, agenesis of the corpus callosum, asymmetric ventriculomegaly, hypoplasia of the cerebellar worm

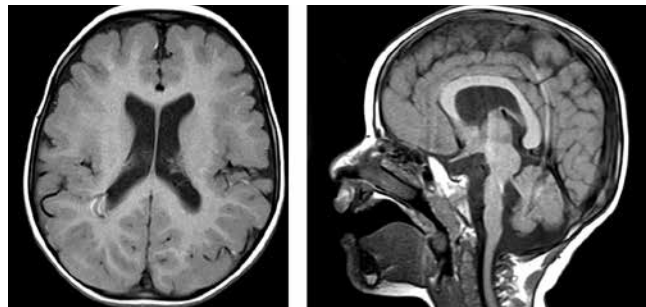


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента 3: пахигия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of the patient 3: pachygyria, agenesis of the corpus callosum, hypoplasia of the cerebellar worm

в удовлетворительном состоянии. С рождения родители обратили внимание на то, что ребенок не фиксирует взгляд. Наблюдался офтальмологом с диагнозом «поражение коркового отдела зрительных проводящих путей».

До 4 мес раннее моторное развитие соответствовало возрасту. В 5 мес впервые возникли судорожные пароксизмы в виде причмокивания губами, сопровождавшиеся гиперемией лица. При электроэнцефалографии регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. Неоднократно консультирован неврологом, проводился подбор противосудорожной терапии, однако судорожные пароксизмы усиливались по интенсивности и продолжительности, а также стали полиморфными.

В 1 год 6 мес при МРТ головного мозга обнаружены пахигия и микрогирия, гипоплазия мозолистого тела и червя мозжечка (рис. 2).

При осмотре в 3,5 года: ОГ — 44 см, выраженная задержка психомоторного развития, не встает, не ходит, экспрессивная речь отсутствует, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. По результатам расширенного хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса нет. При проведении секвенирования полного экзона зарегистрирован ранее описанный как патогенный вариант нуклеотидной последовательности (с.5G>A) *TUBA1A*, приводящий к замене аминокислоты во 2-й позиции белка (р.Arg2His). Данный вариант возник *de novo*, подтвержден у пробанда в гетерозиготном состоянии и не выявлен у родителей при секвенировании по Сэнгеру. Таким образом, у пациента была диагностирована аутосомно-доминантная ЛЭ 3-го типа (OMIM: 611603).

Обсуждение

Мутации в гене *TUBA1A* приводят к широкому спектру пороков развития мозга. Продуктом гена является белок суперсемейства тубулинов, ассоциированных с микротрубочками и моторными белками: кинезином и динамином. Эти белки участвуют в процессе внутриклеточного транспорта, делении клеток

и миграции нейронов в эмбриональном периоде. У пациентов с мутациями отмечается широкий спектр кортикальных и субкортикальных мальформаций. Помимо классической ЛЭ обнаруживаются разные варианты полимикрогирии, кортикальной дисплазии, упрощенное строение борозд и извилин, а также гипоплазия мозжечка, гиппокампа, мозолистого тела, ствола мозга и базальных ганглиев [14]. По данным D.J. Morris-Rosendahl и соавт. [15], классические признаки изолированной ЛЭ были описаны у 1–4 % больных с мутациями в гене *TUBA1A*, а в остальных случаях отмечается сочетание различных пороков развития коры головного мозга с патологией других отделов, причем в 30 % случаев ЛЭ обнаруживается гипоплазия червя или полушарий мозжечка. Однако в обзоре, представленном N. Heberbrand и соавт. в 2019 г., в котором суммированы особенности фенотипа 146 живых больных и 20 плодов, наличие ЛЭ, характеризующейся агирией — пахигирией, отмечено в 76 % случаев [4].

В последние годы предпринимаются попытки установления клинико-генетических корреляций, направленных на определение особенностей фенотипических проявлений у больных с разными типами мутаций, нарушающих аминокислотную последовательность отдельных доменов белкового продукта гена *TUBA1A* — альфа-тубулина. Данный белок является важным структурным элементом микротрубочек, участвующих в процессе деления клеток, а также осуществляющих внутриклеточный транспорт везикул. Известно, что белок состоит из 3 функциональных доменов: С-концевого, промежуточного и N-концевого, выполняющих разные функции. N-концевой домен содержит 205 аминокислотных остатков, включает нуклеотидсвязывающий регион, обеспечивающий синхронизацию клеточного деления, а также сайты связывания с гуанозинтрифосфатом, обеспечивающие посттрансляционные модификации белка. В структуре промежуточного домена обнаружен таксолсвязывающий регион, обеспечивающий взаимодействие между протофиламентами микротрубочек. С-концевой домен содержит сайты связывания тубулина с другими белками микротрубочек и моторными белками: кинезином и динамином [4, 14]. Показано, что 38 % всех мутаций нарушают аминокислотную последовательность С-концевого домена, причем у 13,3 % пациентов мутации приводили к замене аргинина в 402-м положении аминокислот-

ной цепи на гистидин, цистеин, лейцин и серин. У всех пациентов с такими аминокислотными заменами при МРТ головного мозга обнаруживаются признаки классической ЛЭ, характеризующейся агирией или пахигирией, не отличающейся от таковой у пациентов с мутациями в гене *LISI* [13, 14, 16]. Сходные данные получены у наблюдаемого нами пациента 1 с вновь выявленной мутацией p. Asp431Gly, нарушающей аминокислотную последовательность С-концевого домена. Как и у описанных ранее больных с аминокислотными заменами в С-концевом домене, у пациента 1 при МРТ головного мозга обнаружена ЛЭ в сочетании с агенезией мозолистого тела.

У 2 других наших пациентов выявлены мутации, нарушающие аминокислотную последовательность N-домена. У пациента 2 обнаружена гетерозиготная мутация p. Phe138Leu в экзоне 4 гена *TUBA1A*, выявленная впервые, а у пациента 3 зарегистрирована ранее описанная аминокислотная замена Arg²His. Обе миссенс-мутации нарушали аминокислотную последовательность N-концевого домена, влияющего на фолдинг белка.

Клинические проявления болезни у 3 наблюдаемых больных были сходны и характеризовались грубой задержкой психомоторного развития, микроцефалией и изменениями мышечного тонуса. Однако при проведении МРТ головного мозга выявлены отличия как в спектре пороков, так и в степени их выраженности. Так, у пациента 1 с мутацией в гене *TUBA1A*, приводящей к аминокислотной замене в С-концевом домене, обнаружены типичные признаки генерализованной ЛЭ, в то время как у пациентов 2 и 3 с мутациями, приводящими к аминокислотным заменам в N-концевом домене, выявлен широкий спектр пороков головного мозга в виде очаговой пахи- и микрогирии, агенезии мозолистого тела и гипоплазии червя мозжечка. Полученные результаты сходны с описанными в литературе.

Выводы

На основании анализа клинико-генетических характеристик 3 российских больных с мутациями в гене *TUBA1A* и данных литературы подтвержден широкий спектр различий пороков развития мозга у больных с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность разных белковых доменов, что необходимо учитывать при постановке диагноза ЛЭ 3-го типа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fry A.E., Cushion T.D., Pilz D.T. The genetics of lissencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(2):198–210. DOI: 10.1002/ajmg.c.31402. PMID: 24862549.
2. Di Donato N., Chiari S., Mirzaa G.M. et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Gen* 2017;173(6):1473–88. DOI: 10.1002/ajmg.a.38245.
3. Dobyns W.B., Das S. *PAFAH1B1*-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2021. PMID: 20301752.
4. Hebebrand M., Hüffmeier U., Trollmann R. et al. The mutational and phenotypic spectrum of *TUBA1A*-associated tubulinopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:38. DOI: 10.1186/s13023-019-1020-x.
5. Bahi-Buisson N., Cavallin M. Tubulinopathies Overview. In: *SourceGeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 2016.
6. Keays D.A., Tian G., Poirier K. et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 2007;128:45–57.
7. Poirier K., Keays D.A., Francis F. et al. Large spectrum of lissencephaly and pachygyria phenotypes resulting from *de novo* missense mutations in tubulin alpha 1A (*TUBA1A*). *Hum Mutat* 2007;28:1055–64.
8. Khodiyar V.K., Maltais L.J., Ruef B.J. et al. A revised nomenclature for the human and rodent alpha-tubulin gene family. *Genomics* 2007;90:285–9. DOI: 10.1016/j.ygeno.2007.04.008.
9. Bahi-Buisson N., Poirier K., Fourniol F. et al. The wide spectrum of tubulinopathies: What are the key features for the diagnosis? *Brain* 2014;137:1676–770.
10. Fallet-Bianco C., Laquerrière A., Poirier K. et al. Mutations in tubulin gene are frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:69.
11. Bahi-Buisson N., Poirier K., Boddaert N. et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with *TUBA1A* mutations. *J Med Genet* 2008;45:647–53.
12. Kato M. Genotype-phenotype correlation in neuronal migration disorders and cortical dysplasias. *Front Neurosci* 2015;9:181. DOI: 10.3389/fnins.2015.00181.
13. Kumar R.A., Pilz D.T., Babatz T.D. et al. *TUBA1A* mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010;19(14):2817–27. DOI: 10.1093/hmg/ddq182.
14. Nogales E., Wolf S.G., Downing K.H. Structure of the alpha beta tubulin dimer by electron crystallography. *Nature* 1998;391:199–203.
15. Morris-Rosendahl D.J., Najm J., Lachmeijer A.M. et al. Refining the phenotype of alpha-1a Tubulin (*TUBA1A*) mutation in patients with classical lissencephaly. *Clin Genet* 2008;74:425–33.
16. Poirier K., Saillour Y., Fourniol F. et al. Expanding the spectrum of *TUBA1A*-related cortical dysgenesis to polymicrogyria. *Eur J Hum Genet* 2013;21(4):381–5. DOI: 10.1038/ejhg.2012.195. PMID: 22948023.

Вклад авторов

Д.М. Гусева: сбор клинко-генетических данных больных, написание текста статьи;
Е.Л. Дадали: корректирование текста статьи, обсуждение полученных данных;
С.С. Никитин: корректирование текста статьи;
О.А. Шагина: получение данных для анализа;
Т.В. Маркова, Л.А. Бессонова: сбор клинко-генетических данных больных.

Authors' contributions

D.M. Guseva: collecting clinical and genetic data of patients, writing the article;
E.L. Dadali: correcting the text of the article, discussing the data received;
S.S. Nikitin: correcting the text of the article;
O.A. Schagina: obtaining data for analysis;
T.V. Markova, L.A. Bessonova: collecting clinical and genetic data of the patients.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <http://orcid/0000-0001-5602-2805>
О.А. Шагина / O.A. Schagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки в рамках государственного задания Министерства науки и образования РФ.
Financing. The work was performed without external funding, within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Родители пациентов подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The parents of the patients signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

Статья поступила: 12.12.2020. **Принята к публикации:** 13.03.2021.

Article submitted: 12.12.2020. **Accepted for publication:** 13.03.2021

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38



Разнообразие фенотипов, связанных с геном *VCP*: клиническое наблюдение и обзор литературы

Г.Е. Руденская, О.Л. Миронович, А.Ф. Муртазина, О.А. Шагина

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

Контакты: Галина Евгеньевна Руденская rudenskaya@med-gen.ru

Введение. Ген *VCP*, кодирующий многофункциональный белок валозин, вызывает ряд редких аутосомно-доминантных клинических форм с поздним началом и разнообразными симптомами (мышечная дистрофия, в части случаев с включениями в мышцах; костная болезнь Педжета; лобно-височная деменция; боковой амиотрофический склероз; более редкие симптомы), сочетания которых варьируют, в частности, внутрисемейно. Редкость патологии и необычное сочетание симптомов затрудняют клиническую диагностику. Молекулярно-генетические методы необходимы для установления диагноза.

Цель исследования – описать первый российский семейный случай *VCP*-связанной патологии, диагностированный методом клинического экзомного секвенирования, представить обзор литературы о малоизвестной болезни.

Материалы и методы. В русской семье с 4 больными в 2 поколениях обследованы 2 больных, 3 клинически здоровых возможных гетерозиготных носителей и мать больных, не имеющая риска носительства; получены сведения о 2 умерших больных. Методы: клиничко-генеалогический; биохимические: определение креатинфосфокиназы и альфа-глюкозидазы в крови; молекулярно-генетические: клиническое экзомное секвенирование, семейная верификация по Сэнгеру, биоинформатический анализ.

Результаты. У пробанда 48 лет и его брата 50 лет с прежним диагнозом наследственной нейропатии выявлена проксимальная мышечная дистрофия с началом в 43–45 лет, быстрым прогрессированием и умеренно повышенным уровнем креатинфосфокиназы (341–572 Ед/л). У пробанда с 45 лет болезнь Педжета; брат в этом плане не обследован, клинических симптомов нет. У обоих нет явной деменции (специальное обследование не проводили). Третий брат с 32 лет страдал типичным боковым амиотрофическим склерозом, очевидно, в сочетании с деменцией; умер в 43 года, головной мозг в протоколе аутопсии не описан. Отец с 40 лет с трудом ходил, с 43 лет с опорой; интеллект, речь, глотание не страдали; не обследован: умер в 48 лет (болезнь сердца?). Клиническое экзомное секвенирование у пробанда выявило в экзоне 5 гена *VCP* частую мутацию с.463C>T (p.Arg155Cys) в гетерозиготном состоянии. При семейном секвенировании по Сэнгеру мутация найдена у пробанда и брата, а также у здоровых сестры 36 лет, дочери 22 лет и сына 15 лет (доклиническая стадия болезни).

Выводы. Наблюдение иллюстрирует многообразие *VCP*-связанной патологии и важность учета в клинической диагностике всего спектра фенотипов. Установленный диагноз позволяет проводить медико-генетическое консультирование в семьях.

Ключевые слова: ген *VCP*, экзомное секвенирование, частая мутация, внутрисемейное разнообразие, мышечная дистрофия, болезнь Педжета, боковой амиотрофический склероз

Для цитирования: Руденская Г.Е., Миронович О.Л., Муртазина А.Ф., Шагина О.А. Разнообразие фенотипов, связанных с геном *VCP*: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2021;11(1): 25–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38.

Diversity of *VCP*-related phenotypes: case report and literature review

G.E. Rudenskaya, O.L. Mironovich, A.F. Murtazina, O.A. Shchagina

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Galina Evgenyevna Rudenskaya rudenskaya@med-gen.ru

Background. Gene *VCP* encoding multifunctional protein valosin produces a number of rare autosomal dominant late-onset disorders with multiple symptoms (muscular dystrophy with inclusion bodies in part of cases, Paget

disease of bone, frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis and few others) in different combinations often varying in one family. Rare unusual phenotypes are difficult for recognition. Molecular methods facilitate diagnostics.

Objective: to describe first Russian *VCP*-related familial case detected by exome sequencing and present a review on poorly known disorder.

Materials and methods. In a Russian family with 4 patients in 2 generations 6 persons were examined: 2 patients, 3 clinically unaffected possible heterozygous carriers and patient's mother with no genetic risk; medical information was received about two deceased patients. Methods: clinical and genealogical; biochemical: blood creatine kinase, alpha-glucosidase; molecular: clinical exome sequencing, Sanger familial sequencing, bioinformatical analysis.

Results. In 48-year-old proband and 50-year-old brother whose former diagnosis was hereditary neuropathy proximal muscular dystrophy with onset in 43–45 years, rapid progression and moderately raised creatine kinase (341–572 U/l) was found out. Since 45 years the proband also had Paget disease. Both brothers had no evident dementia (neuropsychological examination was not performed). The younger brother since 32 years suffered typical amyotrophic lateral sclerosis, evidently combined with dementia, he died in 43 years being severely disabled; brain is not described in autopsy record. The father had rapidly progressing walking difficulties since 40 years without mental, speech or swallowing disturbances; he was never examined and died in 48 years of heart disease (?). Clinical exome sequencing in the proband detected in *VCP* exon 5 one of common mutations c.463C>T (p.Arg155Cys) in heterozygous state. Familial Sanger sequencing found out the mutation in him, in the brother and in clinically unaffected 36-year-old sister, 22-year-old daughter and 15-year old son, thus diagnosing preclinical stage of the disease.

Conclusions. The case illustrates diversity of *VCP*-related disorders and necessity to take into consideration all phenotype spectrum. DNA-confirmed diagnosis permits genetic counseling.

Key words: gene *VCP*, exome sequencing, common mutation, intrafamilial variability, muscular dystrophy, Paget disease, amyotrophic lateral sclerosis

For citation: Rudenskaya G.E., Mironovich O.L., Murtazina A.F., Shchagina O.A. Diversity of *VCP*-related phenotypes: case report and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(1):25–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-25-38

Введение

Ген *VCP* (valosin-containing protein; валозинсодержащий белок; локус 9p.13.3) кодирует широко экспрессирующийся многофункциональный белок валозин, принадлежащий к семейству AAA (ATPase associated with various activities; АТФ-ассоциированные с разнообразным действием). Валозин, участвующий во многих процессах — от биогенеза органелл до убиквитинзависимого протеолиза, вызывает ряд редких клинических форм с аутосомно-доминантным (АД) наследованием, началом во взрослом возрасте и поражением нескольких систем: мышечной, различных отделов центральной нервной системы, костной, реже — других. Самый частый симптом — проксимальная мышечная дистрофия (МД), обозначаемая по морфологическим особенностям у части больных как миопатия с включениями (МВ). Основной признак вовлечения головного мозга — лобно-височная деменция (ЛВД). Характерно поражение мотонейронов — боковой амиотрофический склероз (БАС). Системная остеолитическая патология костей — ранняя болезнь Педжета (БП). Описаны более редкие симптомы. Поражение отдельных систем может быть изолированным, но обычно сочетается в разных комбинациях, причем фенотипы варьируют внутрисемейно. Самая частая нозологическая форма — Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 1 (IBMPFD1), OMIM: 167320; МВ с ранней болезнью Педжета с/без ЛВД 1 (МВПЛВД1). Название считают малоудачным и по звучанию, и по сути (мышечные вклю-

чения выявляют лишь в 35–40 % случаев, причем при далеко зашедшей болезни, частота БП составляет около 40 %, вместе с тем, есть и другие симптомы), однако альтернативное обозначение “multisystem proteinopathy 1” (многосистемная протеинопатия 1) неинформативно клинически. «Тип 1» означает наличие крайне редких наблюдений фенотипа МВПЛВД, связанного с генами *HNRNPA1* и *HNRNPA2B1* (соответственно типы 2 и 3), однако чаще, имея в виду *VCP*-связанную форму, тип не указывают. *VCP*-ассоциированный БАС имеет собственное обозначение: БАС-14 (син.: БАС с/без ЛВД, OMIM: 613954), но он тесно связан с МВПЛВД: встречается в тех же семьях, часто сочетается с БП. Сложность номенклатуры отражает сложность патологии, тем более что появляются данные о клинических вариантах и связи гена *VCP* с другими болезнями: паркинсонизмом, полинейропатией, спастической параплегией. *VCP*-связанная патология малоизвестна врачам и, очевидно, не всегда клинически диагностируется. Методы высокопроизводительного экзомного секвенирования (massive parallel sequencing, MPS) принципиально расширили возможности диагностики, но и до появления MPS ряд случаев с предварительным клиническим диагнозом был подтвержден прямым анализом гена, идентифицированного в 2004 г. [1]. ДНК-верификация — обязательное условие постановки диагноза [2]. Наш семейный случай *VCP*-связанной патологии, диагностированный методом клинического экзомного секвенирования (вариант MPS), — первое российское наблюдение.

Материалы и методы

В русской семье Д. из Тульской области клинически и молекулярно-генетически обследованы 5 человек 15–50 лет: 2 больных и 3 клинически здоровых — возможных гетерозиготных носителей; в ДНК-диагностике участвовала также 73-летняя здоровая мать больных, не имеющая риска (родственников из неотягощенной ветви семей привлекают к семейному ДНК-анализу для оценки связи найденной мутации/варианта с болезнью). Получены клинические сведения о 2 умерших больных.

Методы: клиничко-генеалогический; биохимические: определение альфа-глюкозидазы в сухом пятне крови, определение креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке; молекулярно-генетические: клиническое экзомное секвенирование с последующей семейной верификацией по Сэнгеру.

Анализ ДНК пробанда проведен на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2×75 п. о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов, описанных на данный момент как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> [3].

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, LRT) и методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использована база Genome Aggregation Database [4]. Для оценки патогенности выявленных при экзомном секвенировании вариантов был проведен анализ сегрегации в семье методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. В качестве матрицы для проведения секвенирования использовали фрагменты, полученные после проведения полимеразной цепной реакции. Автоматическое секвенирование выполнялось согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems). Оценка патогенности и причинности генетических вариантов выполнялось в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами MPS [5].

Результаты

Родословная семьи Д. представлена на рис. 1.

Пробанд 48 лет (II-2 на рис. 1), инвалид III группы, обратился в консультативное отделение ФГБНУ «Ме-

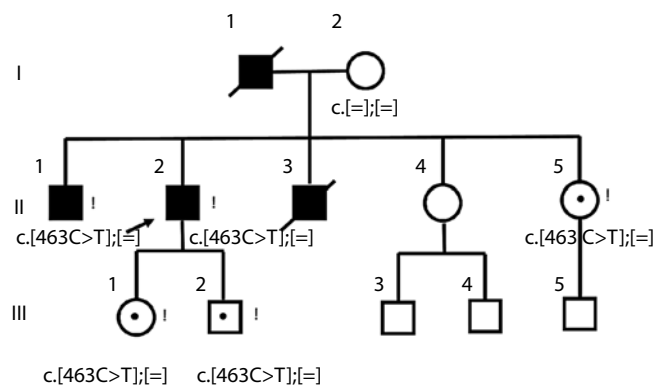


Рис. 1. Родословная семьи Д. Пробанд II-2 обозначен стрелкой. Черным цветом обозначены больные члены семьи; белым — клинически здоровые члены семьи; фигуры с точкой — бессимптомные на момент осмотра носители патогенного варианта c.463C>T (p.Arg155Cys) гена VCP; перечеркнутые фигуры — умершие члены семьи; ! — лично осмотренные члены семьи. Генотипы больных по варианту c.463C>T (p.Arg155Cys) гена VCP представлены под соответствующей фигурой

Fig. 1. Genealogy of the family D. Proband II-2 is indicated by an arrow. Black color indicates affected family members; white color indicates clinically healthy family members; figures with a dot are asymptomatic carriers of the pathogenic variant c.463C>T (p.Arg155Cys) of the VCP gene at the time of examination; crossed figures — deceased members of the family; ! — clinically examined members of the family. Genotypes of patients with variant c.463C>T (p.Arg155Cys) of the VCP gene are presented under the corresponding figure

дико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (МГНЦ) с жалобами на слабость рук и ног, трудность ходьбы, костные боли (позвоночник, плечевой пояс, таз). Направлен генетиком с диагнозом «наследственная моторно-сенсорная нейропатия» (НМЧН), так как этот диагноз установлен у брата 50 лет. Слабость ног и трудности ходьбы были у отца, умершего в 48 лет. Младший брат страдал БАС, умер в 43 года. Более полные данные о болезни родственников см. ниже. Сестры и дети здоровы. Пробанд в течение 5 лет ощущает слабость рук и ног, похудение рук; явное прогрессирование в последние 2 года, с трудом справляется с работой (водитель), в течение года ходит с тростью, особенно затруднен подъем по лестнице, при падениях не может встать без опоры, «выпяtilся живот, как у брата». Кардиомиопатии нет. Уровень КФК умеренно повышен: 468 Ед/л (однократное исследование). В заключении по электромиографии (ЭНМГ) указана аксональная полинейропатия, однако неполные данные (без игольчатого исследования) не позволяют достоверно определить уровень поражения. Костные боли беспокоят 2–3 года; при рентгенографии выявили множественные изменения в костной ткани: участки уплотнения с очагами деструкции (рис. 2), проводили дифференциальный диагноз с метастазами онкологического заболевания неустановленной первичной локализации, миеломной болезнью, другими болезнями крови. В результате комплексного обследования, включавшего компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию

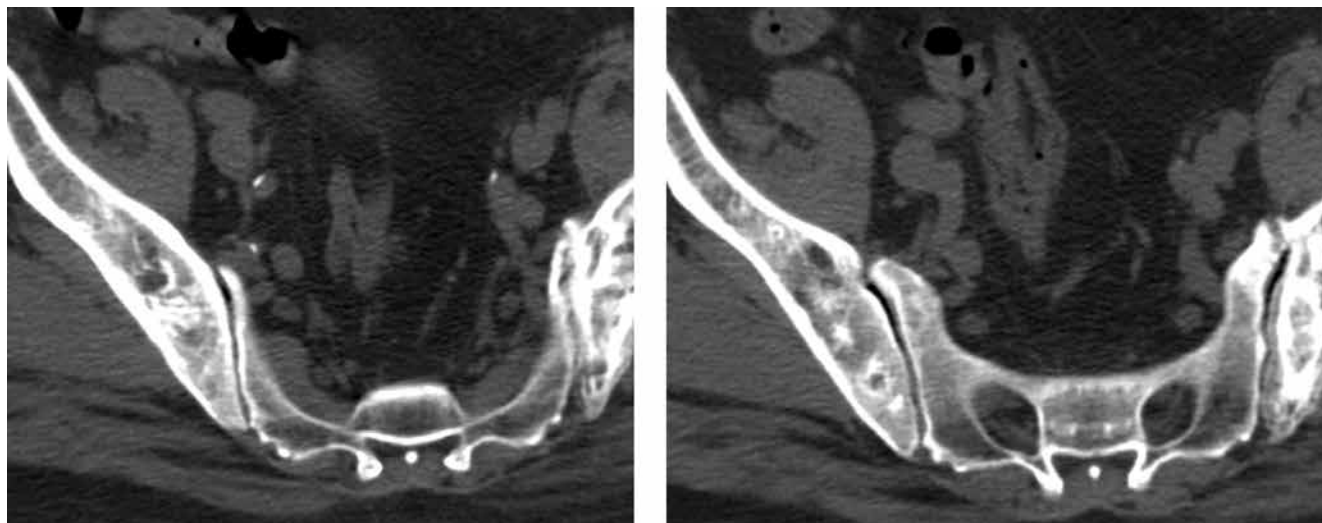


Рис. 2. Компьютерная томография костей таза пробанда: визуализируются множественные очаги остеосклероза и деструкции костной ткани
Fig. 2. Computed tomography of proband's pelvis demonstrates multiple areas of lucency and sclerosis of the bones

(МРТ), сцинтиграфию и денситометрию скелета, повторные исследования гемограмм, миелограмм, иммунограмм, онкомаркеров, содержания в крови щелочной фосфатазы (ЩФ), электролитов, витаминов, диагностирована БП с распространенным костно-суставным поражением. Наблюдается ревматологом; при лечении бисфосфонатами боли уменьшились, нормализовался уровень ЩФ — основного биохимического показателя БП: до лечения — 208–220 Ед/л (норма 40–130 Ед/л), через год — 72 Ед/л. Страдает также сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, гастритом. В неврологическом статусе: функции черепных нервов в норме; гипотрофия мышц плечевого пояса, проксимальная слабость рук (подъем $<90^\circ$), легкая слабость кистей $D > S$ (был перелом правой кисти), гиперлордоз поясничного отдела, выступающий живот, амиотрофии ног нет, умеренно высокий свод стоп, сила ног снижена диффузно $S > D$, не ходит на носках и пятках, миопатические приемы, походка миопато-паретическая с преобладанием миопатического компонента, арефлексия рук и ног, миотония не выявляется, чувствительность сохранна, тремор рук при статическом напряжении; речь, интеллект не нарушены.

Несмотря на диагноз НМСН у брата (со слов), картина болезни указывала на позднюю МД, вероятно, АД. Мы не сразу связали МД у пробанда с БП, а также с БАС у умершего брата. Клинически исключили миотоническую дистрофию типов 1 и 2, МД Ландузи–Дежерина, АД МД Эмери–Дрейфуса. Так как болезнь отца могла иметь другое происхождение и не исключалось аутосомно-рецессивное (АР) наследование, в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ энзимодиагностикой исключили позднюю болезнь Помпе как имеющую специфичное лечение. Определен уровень КФК: 572 Ед/л. После диагностического поиска высоковероятным стал диагноз МВПЛВД.

Поскольку секвенирование гена *ISCP* рутинно в МГНЦ не проводится, для ДНК-диагностики использовали клиническое экзомное секвенирование, выявившее в экзоне 5 гена *ISCP* гетерозиготную миссенс-мутацию $c.463C > T$ (p.Arg155Cys), неоднократно описанную ранее [1, 6–11]. Вторая находка при MPS — не описанный как патогенный гетерозиготный вариант в гене *FBNI* (одном из связанных с синдромом Марфана) — расценена как диагностически незначимая.

После этого обследована семья: больной брат, клинически здоровые дочь, сын и одна из сестер (вторая отказалась от обследования); в верификации по Сэнгеру участвовала мать.

Брат пробанда 50 лет (II-1 на рис. 1) в 43 года перенес нетяжелое нарушение мозгового кровообращения с полным восстановлением, продолжал работать водителем. Через некоторое время стал подволакивать левую стопу (заметили окружающие), присоединилась слабость правой ноги, беспокоили поясничные боли. В 47 лет повторное нарушение мозгового кровообращения. Слабость ног и трудности ходьбы нарастали, появились слабость и похудение рук восходящего характера. С 47 лет инвалид II группы (с 49 лет бессрочно). Состояние тяжелее, чем у пробанда. Ходит с трудом даже с ходунками, при падении не может встать, из положения лежа садится медленно, с поворотом на бок, упором рук. Глотание не нарушено, бывают короткие эпизоды «вроде отрыжки», не связанные с едой. Страдает артериальной гипертензией. КФК ранее не определяли. В заключении по ЭНМГ поражение характеризуется как генерализованное аксонально-демиелинизирующее, очевидно, в связи со снижением амплитуды моторных ответов при стимуляционной ЭНМГ. Однако проанализированный нами протокол игольчатой ЭНМГ показал, что имеет место миогенный процесс: снижение средней длительности потенциалов двигательных

единиц в дельтовидной мышце, увеличение числа полифазных потенциалов двигательных единиц до 35–55 %; зарегистрирована единичная спонтанная активность; что касается снижения амплитуд моторных ответов, оно может быть и при первично мышечном процессе; исключено нейрональное поражение. Компьютерная томография головного мозга: посттравматическая лакунарная киста левого полушария мозжечка. МРТ шейного, грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника: выраженный остеохондроз. По месту жительства и в одном из ведущих неврологических учреждений Москвы диагностировали НМСН. Осмотр: выраженный фолликулярный гиперкератоз рук и туловища; в неврологическом статусе: функция черепных нервов в норме; патологическая осанка: опущены плечи, усилен грудной кифоз, гиперлордоз поясничного отдела, выступающий «лягушачий» живот; форма стоп обычная; слегка снижена сила разгибателей шеи, выраженная генерализованная миопатия с амиотрофией: в руках больше проксимальная (подъем рук на 35–40°), в ногах – дистальная; рефлексы с рук и ног снижены/отсутствуют; цианоз и зябкость ног, объективно чувствительность в норме; координация (доступная оценке) и речь не нарушены; походка миопатопаретическая с преобладанием миопатического компонента, двусторонней опорой; интеллект невысокий без явных признаков деменции (специальное обследование не проводили). Выявлено легкое повышение уровня КФК: 341 Ед/л.

У 22-летней **дочери пробанда** (III-1 на рис. 1) единственная жалоба – зябкость рук; при осмотре: умеренно высокий свод стоп, коленные рефлексы оживлены, поликинетичны; других изменений не найдено. **Сын пробанда** 15 лет (III-2 на рис. 1) в связи с особым характером учебы регулярно проходит медицинские осмотры; жалоб нет, изменений в статусе не выявлено. **Сестра пробанда** 36 лет (II-5 на рис. 1) повторно оперирована по поводу врожденного порока сердца; неврологических жалоб нет; при осмотре: выраженные кожные стрии, крупноочаговая, почти сливная багровая гиперпигментация молочных желез без признаков воспаления; дерматологический диагноз? В неврологическом статусе: оживлены коленные рефлексы, в остальном норма.

При семейной верификации по Сэнгеру (секвенирование экзона 5 гена *ISCP*) мутация p.Arg155Cys подтверждена у пробанда, найдена у брата, сестры, дочери, сына и исключена у матери (I-1). Таким образом, подтвержден диагноз МВПЛВД у пробанда и брата. Повторные нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертензии у брата расценены как независимые. То же относится к кожной патологии у брата и сестры. Пробанду рекомендовано изменение группы инвалидности, брату – обследование на предмет возможной БП. У детей и сестры пробанда диагностирована доклиническая стадия (менее вероятно –

субклиническая форма) *ISCP*-связанной болезни, предсказать будущее течение которой невозможно. Дочери и сестре рекомендованы определение КФК и ЭНМГ, разъяснены риск для потомства и возможность дородовой/доимплантационной ДНК-диагностики. По морально-этическим соображениям мы не указали в заключениях и беседах с семьей вероятность ЛВД (не столь высокую). Наблюдающие больных врачи могут получить сведения о болезни из литературы, при необходимости связаться с нами.

От родственников получены сведения об умерших отце и брате.

У отца пробанда (I-1 на рис. 1), до болезни работавшего плотником, трудности ходьбы появились в 40 лет, с 43 лет был инвалидом II группы, ходил с опорой с трудом, вовлечения рук близкие не замечали; сильно похудел; речь, глотание не нарушились; память, восприятие не ухудшились; не обследован, диагноз неизвестен, умер в 48 лет (болезнь сердца?).

Медицинские документы **младшего брата** (II-3 на рис. 1) в семье не сохранились. С согласия родственников мы запросили и оперативно получили документы из Тульской городской клинической больницы скорой помощи, где больной умер. Суммированы сведения от родственников и из документов. Был разнорабочим, семьи не имел, злоупотреблял алкоголем; болезнь проявилась в 32 года: слабость, начавшаяся с пальца руки, стала генерализованной, больше выраженной в руках, чем в ногах; быстро нарушились речь и глотание, резко похудел. При ЭНМГ выявили нейрональный уровень поражения, при МРТ головного мозга – умеренную атрофию полушарий мозжечка. БАС диагностировали в 35 лет в Научном центре неврологии (документы оттуда оказались недоступны), в дальнейшем наблюдался по месту жительства, был инвалидом I группы. Болезнь прогрессировала, в последние 2 года жизни не ходил. Из выписки за 8 мес до смерти: диагноз: БАС, бульбоспинальная форма. Грубые нарушения речи, глотания; выраженный смешанный тетрапарез, больше дистальный, с грубой амиотрофией, слабость мышц шеи (свисающая голова), низкий уровень бытовой и социальной активности (требуется постоянная помощь при передвижении, приеме пищи и лекарств, пользовании туалетом), значительное сужение круга общения и интересов. При осмотре: пониженного питания, дыхание в нижних отделах легких резко ослаблено; в неврологическом статусе: память, внимание, критика снижены, при проверке памяти воспроизводит 3 из предложенных слов; фасцикуляции языка; дисфония, дисфагия, глоточные рефлексы высокие, небные дужки свисают; голова свисает, мышечный тонус снижен, грубая диффузная атрофия мышц лица, шеи, плечевого и тазового поясов, конечностей; деформация стоп по типу фридрейховых, выраженный проксимальный и грубый дистальный тетрапарез; не стоит без поддержки, не ходит,

самостоятельно садится и сидит; рефлексы с рук и ног живые, патологических рефлексов нет; поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены; тазовые функции в норме; фасцикуляции мышц плечевого пояса и бедер. В 43 года на фоне пневмонии и нарастающей дыхательной недостаточности госпитализирован в отделение реанимации, переведен на искусственную вентиляцию легких, умер через сутки. Патологоанатомический диагноз: болезнь двигательного нейрона: БАС с тетрапарезом, бульбарными расстройствами, амиотрофическим синдромом (клинически), дегенеративными изменениями ствола мозга и шейно-грудного отдела спинного мозга (гистологически); осложнения основного заболевания: гипостатическая пневмония, белково-энергетическая недостаточность. Причина смерти: а) гипостатическая пневмония; б) болезнь двигательного нейрона. Данных о состоянии головного мозга в протоколе аутопсии нет.

Таким образом, у отца, по описанию, была МД — основной симптом МВПЛВД, другие признаки могли проявиться позже либо отсутствовать. БАС у младшего брата — другой фенотип семейной болезни; выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, нетипичные для БАС, и атрофия мозжечка настораживают в отношении *ICP*-связанной ЛВД, хотя для нее типично более позднее начало (см. ниже обсуждение).

Семья Д. демонстрирует несколько фенотипических вариантов *ICP*-связанной патологии: МВПЛВД с диагностированной БП и без явной (но не исключенной) БП у обследованных братьев; очевидно, МД у отца; БАС (возможно, с ЛВД) у умершего брата. Доклинические стадии болезни у 3 членов семьи могут развиваться в любой фенотип.

Обсуждение

ICP-связанная патология является редкой, распространенность не установлена; в английском исследовании ее частота оценивается примерно как 1 случай на 300 тыс. человек, но исследование не является популяционным; так как часть случаев, очевидно, не выявляется, истинная распространенность может быть выше [2]. Несмотря на редкость, накоплен материал, что позволяет характеризовать симптомы, их разнообразие и сочетания. Соотношение полов при *ICP*-патологии в целом и ее отдельных признаках равное (хотя спорадические БП и БАС чаще встречаются у мужчин; ЛВД также больше подвержены мужчины). Приведем краткие характеристики основных симптомов МВПЛВД.

Мышечная дистрофия (МВ), имеющаяся почти у всех больных с этой формой, начинается в среднем в начале 5-го десятилетия (разброс 25–60 лет) и сходна с поздней пояснично-крестцовой (ПК) МД, т.е. преобладает проксимальная слабость; однако по мере течения часто вовлекаются дистальные мышцы, МД приобретает генерализованный характер (как поражение ног у обоих обследованных братьев Д.), а в отдель-

ных случаях изначально имеет место дистальная МД [12]. Миалгия нехарактерна. Уровень КФК может быть нормальным, чаще умеренно повышен (как у тех же наших больных). ЭНМГ кроме преобладающего мышечного поражения нередко выявляет субклинические признаки невральное или нейрональное вовлечения [2, 6]. Почти у 1/3 больных МД — единственный симптом и более чем у 50 % больных — первый; многие долго наблюдаются с диагнозом других или недифференцированных МД. При мышечной биопсии чаще выявляют неспецифичные признаки МД. Включенные в название болезни МВ — обрамленные вакуоли, убиквитин-положительные и/или TAR ДНК-связывающий белок 43 (TDP-43) — положительные включения — находят в части мышечных волокон у 35–40 % больных с МД, причем на далеко зашедшей стадии. Прогрессирование довольно быстрое, многие больные утрачивают ходьбу. На поздних этапах страдает дыхательная мускулатура. Смерть наступает на 5–7-м десятилетии от прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности.

Болезнь Педжета — 2-й по частоте признак. В основе этой полиэтиологической болезни (чаще не моногенной, хотя известен ряд генов) — ускоренное очаговое ремоделирование костной ткани, вызывающее боли в позвоночнике, плечевом поясе, бедренных костях, деформацию длинных трубчатых костей и/или черепа, патологические переломы; возможна тугоухость из-за сдавления слухового нерва утолщенными костями свода черепа. На рентгенограммах выявляют огрубление трабекул, утолщение кортикального слоя, пятнистый склероз черепа, таза, позвоночника, лопаток, затем других костей. Рентгенологические признаки обычно появляются за 10–15 лет до того, как болезнь диагностируют по клинической картине. Более информативно радиоизотопное сканирование, выявляющее очаги накопления изотопа. Лабораторные признаки: повышение уровней ЩФ (имевшееся у пробанда до лечения), пиридинолина и дезоксипиридинолина. Особенности *ICP*-связанной БП — более раннее начало (в среднем в 42 года с разбросом 25–60 лет), чем при типичной БП, хотя есть и ювенильные моногенные формы. Больные наблюдаются ревматологами, ортопедами, получают лечение бисфосфонатами.

Лобно-височная деменция при мутациях *ICP* может входить в состав МВПЛВД, сочетаться с БАС, редко бывает изолированной. Манифестирует в среднем в 56–57 лет — раньше, чем ЛВД другой этиологии. По некоторым данным, *ICP*-связанная ЛВД имеет патоморфологические отличия от таупатий, представляя собой самостоятельную форму [11], хотя другие исследования этого не подтверждают [13]. Нейропсихологические особенности общие: преобладание поведенческих изменений, нарушений экспрессивной и перцептивной речи, персевераций и т.п. при относительно сохраненных памяти, ориентации и праксисе. Начальная стадия

проявляется забыванием слов, нарушением счета, восприятия, парафазией, легким снижением событийной памяти; на поздних стадиях развиваются алексия и аграфия, утрачиваются речь, понимание даже односложных инструкций. МРТ головного мозга выявляет атрофические изменения височной (передней части) и лобной долей. В последние годы показаны участие мозжечка и его визуализируемые изменения при разных вариантах ЛВД [14–16]. Можно предполагать, что атрофия мозжечка при МРТ у больного БАС в семье Д. (II-3), как и выраженное снижение интеллекта, были проявлением атипично ранней *ISCP*-связанной ЛВД (описано ее начало даже в 30 лет [8]), хотя лобно-височная атрофия в МРТ-заключении больного не отмечена. Другой причиной атрофии мозжечка и деменции могло быть злоупотребление алкоголем, но оно не было таким длительным и массивным, чтобы само по себе вызвать эти расстройства; однако данный фактор мог усугубить и ускорить проявление *ISCP*-связанной ЛВД.

Три частых признака, а также представленные ниже синдром БАС и более редкие симптомы, как правило, сочетаются в различных комбинациях.

Наблюдения необычного симптомокомплекса, характерного для *ISCP*-связанной патологии, появились в «домолекулярную эру». У 4 из 6 sibсов и, вероятно, у умершей матери сочетались МД и БП (у матери — в легкой форме), у одной сестры был только локальный вариант БП [17]. Случай сочетания БП и БАС у 53-летнего больного был несемейным [18]. W. Tucker и соавт. [19] описали разветвленную семью из США (12 больных в 3 поколениях) с АД сочетанным нервно-мышечным, скелетным поражением и деменцией. Слабость и атрофия ног (генерализованная) и рук (проксимальная) появлялись примерно в 35 лет и прогрессировали до утраты ходьбы; у лежачих больных развивалась дыхательная недостаточность, смерть наступала до 60 лет. По данным ЭНМГ и биопсии поражение расценили как нейрональное, но обследование семьи через много лет показало мышечный уровень поражения. Параллельно развивалась скелетная патология с рентгенологической и биохимической картиной БП; ЛВД присоединялась позже. В другой семье из США сочетались поздняя АД МД, сходная с ПК МД, и ранняя (средний возраст начала — 35 лет) БП с типичным поражением позвоночника, таза и черепа; у 8 из 11 обследованных больных были оба синдрома, у 2 — только БП, у 1 — только МД; у нескольких инвалидизированных больных развилась кардиомиопатия с сердечной недостаточностью. Мышечная биопсия, проведенная части больных, выявила у старшего вакуолизированные волокна, у остальных имелись неспецифичные признаки миопатии; повышение уровня КФК было умеренным. Смерть наступала на 5–7-м десятилетии от нарастающей мышечной слабости, дыхательной и сердечной недостаточности. Попытка картирования гена не дала

убедительных результатов [20]. M. Kovach и соавт. [21] дополнили описание обследованием других больных в семье, а также описали 3 новые семьи с АД МД, БП и ЛВД, по суммированным данным, имевшим место у 90, 43 и 37 % соответственно. На материале этих 4 семей картировали ген. Сходные данные о частоте симптомов получены в 13 семьях: 12 из США, включая описанную W. Tucker и соавт. [17], и 1 канадской: МД у 82 % больных, БП у 49 % (средний возраст начала обоих синдромов — 42 года), ЛВД у 30 % (средний возраст начала — 53 года); сходство включений в мышцах у части больных с МД и в остеокластах при БП указывали на общность механизмов их образования [1].

В этой группе из 13 семей идентифицировали ген *ISCP*. Были обнаружены 6 миссенс-мутаций: в 7 семьях — p.Arg155His, в 2 — p.Arg155Cys (та же, что в семье Д.), однократно — p.Arg155Pro, p.Ala232Glu, p.Arg95Gly и p.Arg191Gly. Таким образом, в 10 из 13 семей мутации локализовались в кодоне 155, расцененном как «горячая точка» [1], что подтвердилось в дальнейшем. В настоящее время в гене, включающем 17 экзонов, описаны 75 мутаций: 70 миссенс-мутаций, 2 мутации сайта сплайсинга, регуляторная мутация, небольшая делеция и вариация числа мономеров (CTGCCN) *n* тандемного повтора в 5'UTR-области [22]. Около 80 % больных имеют больного родителя, мутации *de novo* составляют около 20 % [2]. Позже обнаружили генетическую гетерогенность МВПЛВД: те же фенотипы, связанные с генами *HNRNPA2B1* (OMIM: 615422) и *HNRNPA1* (OMIM: 615424). Случай с мутацией *HNRNPA2B1* отличался от *ISCP*-связанных только большей тяжестью БП. Ген *HNRNPA1* вызывает также БАС 20-го типа (OMIM: 615426). Описания с мутациями этих 2 генов единичны [23].

Наблюдения, опубликованные позже 2004 г., являются клиничко-молекулярными, практически каждое имеет те или иные особенности. Так, в австрийской семье с мутацией p.Arg159His у 4 больных sibсов с МД и БП отсутствовала ЛВД, хотя все достигли 60 лет [24], однако при катamnестическом обследовании у одного из них в 64 года отметили признаки ЛВД [25]. Мутацию p.Arg159His обнаружили также в 2 неродственных бельгийских семьях, в одной из них у больных была ЛВД без других симптомов, в другой — тоже «чистая» ЛВД или в сочетании с БП, тогда как МД отсутствовала; аутопсия 3 больных из этих семей выявила лобно-височную дегенерацию с множественными убиквитин-иммунореактивными внутриядерными включениями и дистрофичными нейритами, содержащими белок TDP4 (ген *TARDBP*), встречающийся у части больных с моногенным и спорадическим БАС [25]. Авторы отметили выраженное клиническое разнообразие в семьях с идентичной мутацией *ISCP*. В итальянской семье с частой мутацией p.Arg155His фенотип 2 sibсов и матери включал МД и быстро прогрессирующую тяжелую ЛВД без БП [26]. В китайской семье с мутацией p.Gly97Glu

5 больных, напротив, страдали МД и БП без ЛВД [27]. В греческой семье с известной мутацией p.Arg159His и 4 больными (мать и 3 из 4 сыновей) у 62-летнего пробанда сочетались ЛВД и МД, у умершего в 53 года брата была типичная картина БАС, у брата 59 лет, со слов, — поведенческие расстройства; мать умерла в 63 года с диагнозом пресенильной деменции без других явных признаков *ICP*-связанной патологии [28]. В корейской семье с «нашей» мутацией p.Arg155Cys обследованы 3 больных сибса: у женщины-пробанда с 47 лет развивалась ЛВД (начало с «выпадения» слов и других затруднений речи), МД не было, БП протекала бессимптомно (рентгенологические признаки и повышение уровня ЩФ); у брата с 50 лет прогрессировала проксимальная МД, с 54 лет присоединилась ЛВД (вначале нарушилось восприятие), единственным проявлением БП было повышение уровня ЩФ; у второго брата имелись все 3 признака: МД с 47 лет, БП с 53 лет, ЛВД с 61 года; при МРТ у всех обнаружена асимметричная атрофия переднего нижнего и латерального отделов височной доли и нижней части теменной доли с расширением желудочков на пораженной стороне (у 2 больных — слева, у 1 — справа); при позитронно-эмиссионной томографии у 2 больных выявлено снижение метаболизма глюкозы в латеральных отделах височных долей и нижней части теменных долей с меньшим вовлечением передней височной и лобных долей по сравнению с типичной семантической деменцией [6]. В группе больных с подозрением на МД Ландузи—Дежерина S. Sacconi и соавт. [29] выявили 2 неродственных мужчин 6-го десятилетия жизни с описанной ранее общей мутацией *ICP* p.Arg191Gln, один случай был семейным, в другом генеалогические данные отсутствовали. У 1 больного была лопаточно-перонеальная слабость без поражения лицевых мышц и ног с нерезко повышенным уровнем КФК, у 2-го — слабость лицевых мышц, плечевого и тазового пояса и перонеальная при 4-кратно повышенном уровне КФК. При мышечной биопсии у обоих найдены негрубые дистрофические изменения без включений, при ЭНМГ — мышечный уровень поражения; БП не было; позже у 1 больного выявили легкие нейрорепсихологические изменения (дерегуляторный синдром).

Наряду с отдельными или немногочисленными наблюдениями обобщены данные о группах больных. V. Kimonis и соавт. [30] проанализировали 49 больных из 9 семей с молекулярно подтвержденным диагнозом (включая семью, описанную W. Tucker и соавт., где МД ранее расценили как нейрональную патологию [19]). Частота МД составила 86 %, слабость была проксимальной (преимущественно) и/или дистальной, многие больные не ходили; при биопсии мышечные включения и/или обранные вакуоли обнаружены у 39 % обследованных (в основном старшего возраста, со значительным стажем болезни), в остальных случаях из-

менения были неспецифичными. ЛВД со средним возрастом начала 57 лет диагностировали у 27 % больных, 3 ранее имели диагноз болезни Альцгеймера; БП, имевшаяся у 57 % пациентов, начиналась в среднем в 40 лет, тяжесть коррелировала с уровнем ЩФ. Авторы подчеркнули, что в контингенте больных с МД и/или деменцией (ЛВД либо недифференцированной) часть случаев *ICP*-связанной патологии не диагностируется. S. Mehta и соавт. [8] проанализировали 145 больных и 45 досимптомных носителей из 27 семей с мутациями *ICP*. У 91 % больных имелась МД со средним возрастом начала 43 года и умеренно повышенным или нормальным уровнем КФК, у 52 % — БП, манифестировавшая в среднем в 41 год, у 30 % — ЛВД, в среднем проявлявшаяся в 55 лет. Близкие показатели получены в проанализированной E. Al-Obeidi и соавт. [10] самой обширной группе, включающей 231 больного (118 мужчин и 113 женщин) с МВПЛВД из 36 семей: МД — у 90 %, БП — у 42 %, ЛВД — у 30 %, средний возраст начала и разброс соответственно — 43 года (20—70 лет, в основном 3—4-е десятилетие), 41 год (23—65 лет) и 56 лет (30—86 лет). Варианты фенотипов в этой группе распределились следующим образом: все 3 главных признака МД + БП + ЛВД у 10 % больных; по 2 из 3 признаков в разных сочетаниях: МД + БП у 27 %, МД + ЛВД у 16 %, БП + ЛВД у 1 %; 1 признак: МД у 37 %, БП у 5 %, ЛВД у 3 % [10]. Во всех группах [8, 10, 30], очевидно, частично пересекающихся, имелись внутрисемейные различия набора признаков и возраста начала.

Малое число случаев с отдельными мутациями затрудняет изучение гено-фенотипических корреляций. Против корреляций свидетельствуют выраженные внутрисемейные различия. Однако в одной из групп мутация p.Arg155Cys (мутация семьи Д.) сочеталась с более ранним началом МД и БП и меньшей продолжительностью жизни, чем p.Arg155His [8]. В самой большой группе особенность касалась мутации p.Arg159Cys, при которой отсутствовала БП, а МД начиналась позже, чем при других мутациях [10].

Таким образом, отдельные *ICP*-связанные проявления имеют разную пенетрантность, которая является возрастзависимой. По средним данным, пенетрантность МД (МВ) — 90 %, БП — 42—52 %, ЛВД — 30 %.

Боковой амиотрофический склероз как *ICP*-связанный фенотип выделен позже, чем МВПЛВД. Первые наблюдения принадлежат J. Johnson и соавт. [31] (в статье не указан пол больных для их «маскировки»). В итальянской семье с найденной при WES мутацией *ICP* p.Arg191Gln 4 больных страдали БАС, дебютировавшим в возрасте 37—53 лет с поражения рук и ног, быстро прогрессирующим, осложнявшимся бульбарным синдромом, т.е. имевшим классическую картину болезни; симптомов БП у этих больных не было, у 1 выявлена легкая ЛВД; умерший в 58 лет родитель пробанда имел другой фенотип: проксимальная слабость

рук (очевидно, МД), БП, ЛВД, паркинсонизм; секционных данных нет. В другой семье у 2 больных был БАС с ЛВД, у 3-го — БП и развившийся позже БАС. Те же авторы сообщили о новом случае в описанной ранее семье с МВПЛВД и мутацией p.Arg155His: у больного имел место типичный быстро прогрессирующий БАС, подтвержденный патоморфологически, без других симптомов [1]. Наблюдения демонстрируют индивидуальную и внутрисемейную вариабельность фенотипов с БАС, что подтвердили последующие наблюдения [28, 32, 33], включая наше. Наконец, скрининг 210 случаев семейного БАС и 78 патоморфологически подтвержденных случаев БАС на мутации *ICP* выявил 3 мутации: еще одну p.Arg155His, p.Arg159Gly и p.Asp592Asn [31]. При скринировании группы афроамериканцев со спорадическим БАС на мутации 4 БАС-ассоциированных генов, включая *ICP*, у 1 больного, не имевшего других симптомов, найдена ранее не описанная мутация *ICP* p.Ile151Val [34]. Эти находки побудили ряд исследователей к поиску мутаций *ICP* при БАС. Такой поиск в группе австралийских больных в основном европейского происхождения с семейным (131 случай) и спорадическим (48 случаев) БАС не обнаружил мутаций [35]. Мутации *ICP* не найдены в китайском исследовании, включавшем секвенирование всего гена у 20 больных с семейным и 100 — со спорадическим БАС, а также выборочное секвенирование экзонов 4, 5, 10 и 14, в которых ранее были описаны мутации, у 224 больных спорадическим БАС [36]. В голландской группе 93 семейных, 754 спорадических случаев БАС и 58 спорадических случаев БАС—ЛВД была найдена частая мутация p.Arg159His у больного с семейным БАС и несколькими случаями деменции (ЛВД?) в семье. По этим данным, мутации *ICP* являются редкой причиной семейного БАС, при спорадическом БАС их роль сомнительна [37]. Итальянская группа включала 166 больных семейным БАС и 14 — БАС—ЛВД. Были найдены ранее описанная мутация p.Gln568Gln, а также 2 интронных варианта (с.1749-14C>T, с.2085-3C>T) и замена нуклеотида (с.2814G>T) в 3'-нетранслируемой области (UTR), патогенность которых не была доказана. Результаты не показали существенного вклада мутаций *ICP* в этиологию семейного БАС в Италии [38]. Вместе с тем, в группе из США, включавшей 701 больного спорадическим БАС, найдены 3 случая с патогенными мутациями *ICP* p.Arg159Cys, p.Asn387Thr и p.Arg662Cys [39]. Таким образом, вклад мутаций *ICP* в структуру БАС оценивается неоднозначно, но, по некоторым данным, они ответственны за 1–2 % случаев семейного БАС [31] и даже спорадического [39]. При этом значим вклад фенотипа БАС в структуру *ICP*-связанной патологии. В группе из 145 больных с мутациями *ICP* частота БАС составила по меньшей мере 9 %; 10 из 13 больных имели самую частую в группе мутацию p.Arg155His [8]. Поражение мотонейронов, не проявляющееся клинически, может выявляться при ЭНМГ.

Так, из 17 больных с МВПЛВД изменения ЭНМГ выявлены у всех, причем у 7 они были смешанными миопатически-нейрогенными, а у 4 — чисто нейрогенными, т.е. субклиническое вовлечение мотонейронов выявлено в 65 % случаев [7].

ICP-ассоциированное поражение мотонейронов, кроме типичного БАС, включает крайне редкий фенотип АД **спастической параплегии**, т.е. избирательное поражение центральных мотонейронов (в отличие от БАС). В голландской семье с ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg159Cys у 2 братьев с 57 и 54 лет медленно развивался спастический паразез, в том же возрасте проявилась БП; на момент обследования стаж болезни был больше 10 лет; при ЭНМГ отмечены признаки, характерные для поражения сегментарных мотонейронов, а у старшего брата — фасцикуляции в языке и икроножных мышцах. Других симптомов у обоих случаях не было, что наряду с длительным течением не соответствовало БАС. МД отсутствовала; интеллект, результаты МРТ головного и спинного мозга были нормальными. В семье имелось еще несколько больных с длительно текущими (до 25 лет) нарушениями ходьбы без вовлечения рук, бульбарных расстройств и других симптомов БАС; у 2 была БП. Авторы расценили наблюдение как новый *ICP*-ассоциированный фенотип [40]. В бразильском исследовании спастических параплегий с «нестандартными» генами выявлена семья с новой мутацией *ICP* p.Cys209Gly. Женщина-пробанд 48 лет в течение 10 лет страдала спастическим паразезом с неустойчивостью при ходьбе, также отмечались непостоянная дисфагия, слабость мимических мышц, эпизодические расстройства психики с бредом преследования. Два брата имели сходную симптоматику, у 2 сестер (одна умерла) была БП, у умершего отца — синдром БАС—ЛВД. Мутация найдена у 3 обследованных: пробанда и братьев. При осмотре пробанда отмечены умеренный спастический паразез с гиперрефлексией, патологическими рефлексами, деформацией стоп, слабость мимических мышц, кривошея, дистальная амиотрофия ног [33]. Еще 1 случай — несемейный: у больного с начавшимся в 6 лет изолированным спастическим паразезом и не найденными мутациями в генах ряда спастических параплегий в гене *ICP* обнаружен ранее не описанный, предположительно патогенный вариант p.Arg93His, унаследованный от здорового отца [41]. Отмечая наличие в том же кодоне патогенной мутации p.Arg93Cys и неполную пенетрантность *ICP*-связанных симптомов, авторы считают наблюдение 2-м случаем спастической параплегии, вызванной мутацией *ICP* (что, на наш взгляд, сомнительно, учитывая также атипично раннее для *ICP*-связанных болезней начало). Вместе с тем, частичная генетическая общность ряда спастических параплегий (SPG) и моногенных форм БАС известна: так, SPG11 и AP ювенильный БАС 5-го типа являются аллельными вариантами (ген *SPG11*). Показана

патогенетическая связь *ICP* с некоторыми генами SPG: вызывающим SPG3 атластином (*ATL1*) [42], вызывающим SPG8 валозинсодержащим белком штрюмпелином (*WASHC5*) [43]. *ICP*-связанная спастическая параплегия не включена в число SPG и в OMIM, но указана в обзорах по спастическим параплегиям [33, 44]. В связи с фенотипами БАС и, вероятно, SPG настораживает легкая пирамидная симптоматика у дочери и сестры пробанда в нашем наблюдении.

Первый диагноз НМСН у 2 братьев в нашем наблюдении был ошибочным, но необходимо сказать, что *ICP*-связанная аксональная полинейропатия существует. Это очень редкая форма НМСН2У (OMIM: 616687). В семье из США обследованы 5 больных (2 женщины и 3 мужчин) 48–66 лет — дети женщин-монозиготных близнецов. Общими симптомами были дистальная амиотрофия, отсутствие ахилловых рефлексов, деформация стоп разной степени, ЭНМГ-признаки аксональной нейропатии, но тяжесть болезни широко варьировала. У 1 больной с раннего детства отмечались трудности ходьбы и бега, выраженная деформация стоп, потребовавшая артродеза, нарушения чувствительности, позже она начала передвигаться с локтевыми костылями; кроме того, имели место дизартрия, одышка, эмоциональная лабильность, особенности поведения. У 2-й женщины болезнь началась на 3-м десятилетии, больная пользовалась ортопедическими приспособлениями. У всех мужчин симптомы появились после 50 лет: нарушение равновесия, чувствительности, трудность тонких движений, у 1 из них также была слабость проксимальных отделов ног. Степень инвалидизации в 1 случае была тяжелой, в 2 — умеренной, в 2 — легкой. При WES у больных найдена ранее не описанная гетерозиготная мутация *ICP* p.Glu185Lys, отсутствовавшая у 3 обследованных здоровых сибсов в обеих ветвях семьи. Со слов, у умерших матерей деформация стоп, дистальная слабость, нарушения чувствительности появились на 4–5-м десятилетии жизни [45]. В семье жителей Канады — иммигрантов из Иордании было 3 больных: дизиготные близнецы мужского пола и отец; предположительно симптомы имелись у прабабушки по линии отца. У мужчин болезнь началась в подростковом — юношеском возрасте, клиническая картина не была тяжелой, наряду с преобладающими признаками аксональной нейропатии (дистальный тетрапарез, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, ЭНМГ-признаки) выявлены признаки поражения мотонейронов, у 1 больного эпизодически незначительно повышался уровень КФК (<300 Ед/л) при отсутствии признаков мышечного поражения в биоптате, т.е. имелись элементы комбинированного фенотипа. После таргетной ДНК-диагностики ряда НМСН пробанду было проведено WES, выявившее ранее не описанную мутацию *ICP* p.Ser171Arg, подтвержденную у 2 других больных и исключенную у здоровых членов семьи [46]. Это на-

блюдение — всего лишь 2-й случай НМСН2У. Аксональная нейропатия была редкой составной частью сложного фенотипа у 60-летнего пробанда в голландско-итальянской семье с ранее описанной мутацией *ICP* p.Gly97Glu [32]. Больной с детства имел высокий свод стоп, ходил на носках, но не испытывал двигательных ограничений, после 50 лет играл в хоккей. На 6-м десятилетии появились парестезия в дистальных отделах ног, слабость и подергивания в дистальных отделах рук и ног, походка стала неустойчивой, с падениями, пациент не мог ходить на большие расстояния; ухудшилась память, испытывал трудность подбора слов. В статусе отмечены крыловидные лопатки, проксимальная слабость рук, гиперлордоз, фридриховы стопы с контрактурой ахилловых сухожилий, генерализованная слабость ног, гипо-/арефлексия, ходьба на носках с широким расставлением ног; выявлены повышенный уровень КФК, аксональная сенсомоторная нейропатия при ЭНМГ, хроническая активная нейрогенная атрофия при мышечной биопсии, когнитивный дефицит при нейропсихологическом обследовании. Дочь-подросток тоже имела высокий свод стоп, ходила на носках (от обследования отказалась). Семья является еще одним примером внутрисемейного разнообразия: фенотип умершего отца включал БАС, БП и ЛВД. Наконец, как уже отмечено, субклиническое невральное поражение может выявляться только при ЭНМГ. Обращает на себя внимание раннее начало нейропатии у части больных, тогда как другие симптомы *ICP*-связанной патологии манифестируют во взрослом и даже пожилом возрасте.

Связь гена *ICP* с паркинсонизмом установлена сравнительно недавно. В семье с мутацией p.Arg191Gln умерший в 58 лет родитель пробанда помимо МД, БП и ЛВД страдал паркинсонизмом [31]. В семье из США с 13 больными МВПЛВД в 5 поколениях и ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg159Cys паркинсонизм у пробанда начался в 44 года (до МД), имел обычную картину и был ДОФА-чувствительным [47]. В 2 других американских семьях (одна с ранее описанной мутацией *ICP* p.Arg191Gln, другая — с новой p.Thr262Ala) было по 2 больных с сочетанием типичных симптомов *ICP*-связанной патологии и паркинсонизма, отсутствовавшего у больных родственников [48]. Клиническая картина включала паркинсонизм у одного из больных в большой финской семье с МВПЛВД и мутацией p.Pro137Leu [12]. В несемейном случае у немецкого больного с «нашей» мутацией p.Arg155Cys симптомы паркинсонизма появились уже в 30 лет и быстро прогрессировали, МД началась в 33 года, также выявили клинические и ЭНМГ-признаки нейронального поражения, в 43 года диагностировали БП, к 44 годам больной был глубоко двигательно инвалидизирован; полное нейропсихологическое обследование не проведено из-за выраженной гипофонии, но имелись явные признаки лобной дезингибиции [9]. В японской семье

с мутацией p.Arg191Gln у женщины 51 года сочетались проксимальная МД и умеренно выраженный ДОФА-резистентный паркинсонизм с клиническими особенностями (постуральная неустойчивость и надъядерный паралич); явной ЛВД не было, но отмечены эмоциональная лабильность и некоторые поведенческие особенности; при МРТ выявлена лобно-теменная атрофия, при биопсии — МВ; отец и дядя страдали МД (дядя — с такой же картиной биоптата, как у пробанда), у бабушки диагностировали паркинсонизм [49]. В бельгийской семье с МВПЛВД и мутацией p.Arg159His 3 больных страдали паркинсонизмом, у 4-го, не имевшего симптомов паркинсонизма, в таламусе и ретикулярной формации обнаружили альфа-синуклеин-негативные включения, сходные с тельцами Леви [25, 50]. В самой представительной группе с *ISCP*-связанной патологией (231 больной) паркинсонизм был у 3,8 % — больше, чем при независимом сочетании болезней [10]. Такой же показатель (3,5 %) получен S. Mehta и соавт. [8]: 5 больных паркинсонизмом из 145 с разными *ISCP*-связанными фенотипами. Таким образом, случаев паркинсонизма при *ISCP*-связанной патологии немало, но при редкости этой патологии они не вносят заметного вклада в структуру паркинсонизма [51, 52]. Так, в группе 768 больных с поздним паркинсонизмом (средний возраст начала 70 лет), включая 244 семейных случая, мутации *ISCP* не обнаружены [51]. Связь экспрессии *ISCP* и паркинсонизма показана на экспериментальной модели у мышей и в группах больных с диагностированным и «предсказанным» паркинсонизмом; авторы предполагают, что снижение экспрессии *ISCP* может служить биомаркером начальной стадии паркинсонизма [53].

Данные о частоте основных *ISCP*-связанных симптомов и их сочетаний представлены в таблице.

В числе других редких симптомов *ISCP*-связанной патологии — немногочисленные наблюдения **дилатационной кардиомиопатии** у 1 или части больных в семье [20, 54, 55], единичные случаи **катаракты**, **стеатоза печени**, **нарушения тазовых функций** [2, 55].

Дифференциальную диагностику проводят с широким кругом различных болезней в зависимости от симптомов, их сочетания и семейного анамнеза, при сборе которого надо учитывать не только идентичную отягощенность, но весь спектр *ISCP*-связанной патологии, а также стертые формы. При МД с явным АД наследованием это поздние АД ПК МД, поздние МД Ландузи—Дежерина и лопаточно-перонеальная МД, миотоническая дистрофия 2-го типа. Относительно редкая миотоническая дистрофия 2-го типа, не выявляемая экзомным секвенированием и требующая целенаправленной ДНК-диагностики, заслуживает особого внимания. С *ISCP*-связанной МД, кроме типа наследования и возраста начала, ее сближают проксимальный характер миопатии, умеренно повышенный или нормальный уровень КФК; при этом мимические

Частота симптомов и основных сочетаний (%) при *VCP*-связанной патологии, по данным литературы

Frequency of signs and main combinations (%) in *VCP*-related disorders, by literary data

Частый фенотип (МВПЛВД) Common phenotype (IBMPFD)	Источник, общее число пациентов Reference, total number of patients		
	V. Kimonis et al. [30] n = 49	S. Mehta et al. [8] n = 145	E. Al- Odeidi et al. [10] n = 231
Симптомы Signs			
МД MD	86	91	90
БП PD	57	52	42
ЛВД FD	27	30	30
Сочетания Combinations			
МД + БП + ЛВД MD + PD-FD	Нет данных No data	Нет данных No data	10
МД + БП MD + PD			27
МД + ЛВД MD + FD			16
БП + ЛВД PD + FD			1
Только МД MD only			37
Только БП PD only			5
Только ЛВД FD only			3
БАС-14 ± ЛВД ± БП ALS-14 ± FD ± PD	Нет данных No data	9	Нет данных No data
Паркинсонизм + другие синдромы Parkinsonism + other signs	Нет данных No data	4	4

Примечание. МД — мышечная дистрофия, БП — болезнь Педжета, ЛВД — лобно-височная деменция, БАС — боковой амиотрофический склероз, МВПЛВД — миопатия с включениями, ранней болезнью Педжета с/без ЛВД 1.

Note. MD — muscular dystrophy, PD — Paget disease, FD — frontotemporal dementia, ALS — amyotrophic lateral sclerosis, IBMPFD — inclusion body myopathy with early-onset Paget disease with or without frontotemporal dementia 1.

мышцы чаще не поражены, миотония тоже может отсутствовать или быть легкой; упорную миалгию, являющуюся для многих больных главной проблемой, можно принять за костные боли при *ISCP*-связанной БП и, напротив, расценить боли при нераспознанной БП как миалгию, характерную для ряда МД. Если АД

наследование МД не прослеживается или сомнительно, в дифференциально-диагностический круг входят поздние АР ПК МД, поздняя болезнь Помпе, ряд более редких МД, негенетические болезни: спорадический миозит с включениями и др. Сочетание МД с патологией скелета типично для редкой АД ПК МД с подверженностью переломам (диафизарный медуллярный стеноз со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, ОМІМ: 112250, ген *MTAP*). *ICP*-связанный БАС дифференцируют с другими вариантами БАС (кроме ювенильного), при сочетании с ЛВД — с синдромом БАС—ЛВД, БП — с ее наиболее частой спорадической и редкими моногенными формами, *ICP*-связанную ЛВД — с различными вариантами ЛВД (например, с АД ЛВД с паркинсонизмом-17, связанной с геном *MAPT*, и др.), болезнью Альцгеймера, другими формами деменции. Экзотическим сочетанием деменции и костной патологии (боли, патологические переломы) характеризуется АР «финская» и «японская» поздняя лейкоэнцефалопатия с остеодисплазией (болезнь Насу—Хаколы), связанная с генами *TYROBP* или *TREM2*; кроме типа наследования болезнь отличается от БП отсутствием биохимических маркеров, МРТ-картиной головного мозга и характером поражения костей (кистозное перерождение) [56].

Специфичное **лечение** пока имеет только БП: бисфосфонаты уменьшают боль, облегчают движения, снижают уровень ЩФ (как у нашего пробанда). *ICP*-связанный паркинсонизм может быть и ДОФА-чувствительным, и ДОФА-резистентным. Разрабатываемые новые методы лечения БАС пока не нашли практического применения.

Медико-генетическое консультирование при *ICP*-связанной патологии, как при многих болезнях с поздним началом и многообразной варьирующей симптоматикой, является сложным. Обнаружение семейной мутации на доклинической стадии болезни позволяет говорить о возрасте начала и вероятности отдельных симптомов, только исходя из общих данных о болезни, но не предсказать их индивидуально. Доклиническую диагностику членам семей моложе 18 лет считают нецелесообразной. По желанию семьи мы сделали исключение для 15-летнего сына пробанда с учетом его профессионального образования, предполагающего значительные нагрузки в будущей работе. В связи с возрастом и/или клиническим состоянием больных дородовая/доимплантационная ДНК-диагностика в основном актуальна для потомства досимптомных носителей. Как при многих болезнях с поздней манифестацией, не все семьи проводят эту диагностику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Watts G.D., Wymer J., Kovach M.J. et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin containing protein. *Nat Genet* 2004; 36(4):377–81. DOI: 10.1038/ng1332. PMID: 15034582.
2. Kimonis V. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. 2007 May 25. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2020.
3. Sequence Variant Nomenclature v.2.15.11. Available at: <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>.
4. Genome aggregation database. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
5. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30. PMID: 25741868.
6. Kim E.J., Park Y.E., Kim D.S. et al. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to *ICP* p.Arg155Cys in a Korean family. *Arch Neurol* 2011;68(6): 787–96. DOI: 10.1001/archneurol.2010.376. PMID: 21320982.
7. Benatar M., Wu J., Fernandez C. et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy: implications for ALS. *Neurology* 2013;80(20):1874–80. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182929fc3. PMID: 23635965.
8. Mehta S., Khare M., Ramani R. et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clin Genet* 2013;83(5): 422–31. DOI: 10.1111/cge.12000. PMID: 22909335.
9. Regensburger M., Türk M., Pagenstecher A. et al. *VCP*-related multisystem proteinopathy presenting as early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2017;89:746–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004240. PMID: 28724584.
10. Al-Obeidi E., Al-Tahan S., Surampalli A. et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy. *Clin Genet* 2018;93(1):119–25. DOI: 10.1111/cge.13095. PMID: 28692196.
11. Schröder R., Watts G.D., Mehta S.G. et al. Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2005; 57(3):457–61. DOI: 10.1002/ana.20407. PMID: 15732117.
12. Palmio J., Sandell S., Suominen T. et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord* 2011;21: 551–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.05.008. PMID: 21684747.
13. Wehl C.C., Temiz P., Miller S.E. et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008;79(10):1186–9. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131334. PMID: 18796596.
14. Tan R., Devenney E., Dobson-Stone C. et al. Cerebellar integrity in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PLoS One* 2014;9(8): e105632. DOI: 10.1371/journal.pone.0105632. PMID: 25144223.
15. Bocchetta M., Cardoso M.J., Cash D. et al. Patterns of regional cerebellar atrophy in genetic frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin* 2016;11: 287–90. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.02.008. PMID: 26977398.
16. Chen Y., Kumfor F., Landin-Romero R. et al. The cerebellum in frontotemporal dementia: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev* 2019;29(4):450–64. DOI: 10.1007/s11065-019-09414-7. PMID: 31428914.

17. McBride T.I. Paget's disease and muscular dystrophy: report of an unusual association in one family. *Scott Med J* 1966;11:238–43. DOI: 10.1177/003693306601100702. PMID: 5953945.
18. Varelas P.N., Bertoni T.E., Kapaki E., Papagerogiou C.T. Paget's disease of bone and motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1997;5:630. PMID: 9140378.
19. Tucker W.S.Jr., Hubbard W.H., Stryker T.D. et al. A new familial disorder of combined lower motor neuron degeneration and skeletal disorganization. *Trans Assoc Am Phys* 1982;95:126–34. PMID: 7182974.
20. Kimonis V.E., Kovach M.J., Waggoner B. et al. Clinical and molecular studies in a unique family with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and Paget disease of bone. *Genet Med* 2000;2: 232–41. DOI: 10.1097/00125817-200007000-00006. PMID: 11252708.
21. Kovach M.J., Waggoner B., Leal S.M. et al. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metab* 2001; 74(4):458–75. DOI: 10.1006/mgme.2001.3256. PMID: 11749051.
22. The Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/>.
23. Kim H.J., Kim N.C., Wang Y.D. et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* 2013;495:467–73. DOI: 10.1038/nature11922. PMID: 23455423.
24. Haubenberger D., Bittner R.E., Rauch-Shorny S. et al. Inclusion body myopathy and Paget disease is linked to a novel mutation in the *VCP* gene. *Neurology* 2005;65:1304–5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180407.15369.92. PMID: 16247064.
25. Van der Zee J., Pirici D., Van Langenhove T. et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to *VCP* p.Arg159His. *Neurology* 2009;73:626–32. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b389d9. PMID: 19704082.
26. Viassolo V., Previtali S.C., Schiatti E. et al. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia: recurrence of the *VCP* R155H mutation in an Italian family and implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2008;74(1):54–60. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.00984.x. PMID: 18341608.
27. Gu J.M., Ke Y.H., Yue H. et al. A novel *VCP* mutation as the cause of atypical IBMPFD in a Chinese family. *Bone* 2013;52:9–16. DOI: 10.1016/j.bone.2012.09.012. PMID: 23000505.
28. Papadimas G.K., Paraskevas G.P., Zambelis T. et al. The multifaceted clinical presentation of *VCP*-proteinopathy in a Greek family. *Acta Myol* 2017;36(4):203–6. PMID: 29770363.
29. Sacconi S., Camaño P., de Greef J.C. et al. Patients with a phenotype consistent with facioscapulohumeral muscular dystrophy display genetic and epigenetic heterogeneity. *J Med Genet* 2012;49(1):41–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100101. PMID: 21984748.
30. Kimonis V.E., Mehta S.G., Fulchiero E.C. et al. Clinical studies in familial *VCP* myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:745–57. DOI: 10.1002/ajmg.a.31862. PMID: 18260132.
31. Johnson J.O., Mandrioli J., Benatar M. et al. Exome sequencing reveals *VCP* mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68:857–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.11.036. PMID: 21145000.
32. Jerath N., Crockett C., Moore S. et al. Rare manifestation of a c.290C>T, p.Gly97Glu *VCP* mutation. *Case Rep Genet* 2015;2015:239167. DOI: 10.1155/2015/239167. PMID: 25878907.
33. De Souza P., Bortholin T., Dias B. et al. New genetic causes for complex hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2017; 379:283–92. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.019. PMID: 28716262.
34. DeJesus-Hernandez M., Desaro P., Johnston A. et al. Novel p.Ile151Val mutation in *VCP* in a patient of African American descent with sporadic ALS. *Neurology* 2011;77(11):1102–3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822e563c. PMID: 21880997.
35. Kelly L., Williams K., Solski J. et al. Mutation analysis of *VCP* in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(7):1488.e15–6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.022. PMID: 22196955.
36. Zou Z.Y., Liu M.S., Li X.G., Cui L.Y. Screening of *VCP* mutations in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1519.e3–4. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.002. PMID: 23102936.
37. Koppers M., van Blitterswijk M., Vlam L. et al. *VCP* mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):837.e7–13. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.006. PMID: 22078486.
38. Tiloca C., Ratti A., Pensato V. et al. Mutational analysis of *VCP* gene in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(3):630.e1–2. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.025. PMID: 22137929.
39. Abramzon Y., Johnson J., Scholz S. et al. Valosin-containing protein (*VCP*) mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012;33(9):2231.e1–6. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.005. PMID: 22572540.
40. De Bot S., Schelhaas H., Kamsteeg E., van de Warrenburg B. Hereditary spastic paraplegia caused by a mutation in the *VCP* gene. *Brain J Neurol* 2012;135:e223. DOI: 10.1093/brain/aww201. PMID: 22991237.
41. Van de Warrenburg B., Schouten M., De Bot S. Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders. *Eur J Hum Genet* 2016;24(10):1460–6. DOI: 10.1038/ejhg.2016.42. PMID: 27165006.
42. Shih Y.T., Hsueh Y.P. The involvement of endoplasmic reticulum formation and protein synthesis efficiency in *VCP*- and *ATL1*-related neurological disorders. *J Biomed Sci* 2018;25(1):2. DOI: 10.1186/s12929-017-0403-3. PMID: 29310658.
43. Clemen C., Tangavelou K., Strucksberg K.-H. et al. Strumpellin is a novel valosin-containing protein binding partner linking hereditary spastic paraplegia to protein aggregation diseases. *Brain* 2010;133(10): 2920–41. DOI: 10.1093/brain/awq222. PMID: 20833645.
44. Tesson C., Koht J., Stevanin G. Delving into the complexity of hereditary spastic paraplegias: how unexpected phenotypes and inheritance modes are revolutionizing their nosology. *Hum Genet* 2015;134:511–38. DOI: 10.1007/s00439-015-1536-7. PMID: 25758904.
45. Gonzalez M.A., Feely S.M., Spezzani F. et al. A novel mutation in *VCP* causes Charcot–Marie–Tooth type 2 disease. *Brain* 2014;137:2897–902. DOI: 10.1093/brain/awu224. PMID: 25125609.
46. Gite J., Milko E., Brady L., Baker S. Phenotypic convergence in Charcot–Marie–Tooth 2Y with novel *VCP* mutation. *Neuromuscul Disord* 2020;30(3): 232–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.02.002. PMID: 32165109.
47. Chan N., Le C., Shieh P. et al. Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:107–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.006. PMID: 21816654.
48. Spina S., Van Laar A., Murrell J. et al. Frontotemporal dementia associated with a valosin-containing protein mutation: report of three families. *FASEB J* 2008;22:58.4. DOI: 10.1096/fasebj.22.1_supplement.58.4.
49. Fujimaki M., Kanai K., Funabe S. et al. Parkinsonism in a patient with valosin-containing protein gene mutation showing: a case report. *J Neurol* 2017;264(6): 1284–6. DOI: 10.1007/s00415-017-8467-2. PMID: 28364293.
50. Pirici D., Vandenbergh R., Rademakers R. et al. Characterization of ubiquitinated intraneuronal inclusions in a novel Belgian frontotemporal lobar degeneration family. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:289–301. DOI: 10.1097/01.jnen.0000205147.39210.c7. PMID: 16651890.

51. Majounie E., Traynor B.J., Chiò A. et al. Mutational analysis of the VCP gene in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:209. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.011. PMID: 21920633.
52. Siuda J., Fujioka S., Wszolek Z. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(9):957–64. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.004. PMID: 24998994.
53. Alieva A., Rudenok M., Filatova E. et al. *VCP* expression decrease as a biomarker of preclinical and early clinical stages of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2020;10(1):827. DOI: 10.1038/s41598-020-57938-3. PMID: 31964996.
54. Hübbers C.U., Clemen C.S., Kesper K. et al. Pathological consequences of *VCP* mutations on human striated muscle. *Brain* 2007;130:381–93. DOI: 10.1093/brain/awl238. PMID: 16984901.
55. Miller T.D., Jackson A.P., Barresi R. et al. Inclusion body myopathy with Paget disease and frontotemporal dementia (IBMPFD): clinical features including sphincter disturbance in a large pedigree. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:583–4. DOI: 10.1136/jnnp.2008.148676. PMID: 19372299.
56. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 380 с. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic disorders in young and adult age. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 380 p. (In Russ.)].

Благодарности. Авторы благодарят администрацию Тульской городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина за предоставленные по ходатайству ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» и с письменного разрешения семьи медицинские документы больного, находившегося ранее в отделении реанимации больницы.

Acknowledgment. The authors are grateful to the administration of the Tula City Clinical Emergency Hospital named after D.Ya. Vanykin for the medical documents of the patient who was previously in the intensive care unit of the hospital, provided at the request of the Research Centre for Medical Genetics and with the written permission of his family.

Вклад авторов

Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы, написание текста статьи, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;

О.Л. Миронович: сбор материала, анализ и интерпретация данных;

А.Ф. Муртазина, О.А. Шагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: material collecting, literature review, article writing, final text approval;

O.L. Mironovich: material collection, data analysis and interpretation;

A.F. Murtazina, O.A. Shchagina: data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

О.Л. Миронович / O.L. Mironovich: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Financing. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russia for Research Centre for Medical Genetics with usage of RCMG "Genome" NGS Core Unit.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 11.09.2020. **Принята к публикации:** 26.01.2020.

Article submitted: 11.09.2020. **Accepted for publication:** 26.01.2020.

Динамика заболеваемости острой и хронической воспалительными полиневропатиями у взрослых в Ленинградской области

Е.А. Скорнякова, Л.Г. Заславский

ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, 45–49

Контакты: Леонид Григорьевич Заславский doctorleonid@gmail.com

Введение. Воспалительные полиневропатии (ВПНП) представляют собой заболевания, вызванные иммунным ответом против антигенов в периферической нервной системе. Эпидемиологические исследования важны для планирования ресурсов здравоохранения.

Цель исследования – оценка клинических и эпидемиологических характеристик острой и хронической ВПНП у взрослых в Ленинградской области.

Материалы и методы. Проанализирована заболеваемость острыми и хроническими ВПНП в Ленинградской области за последние 24 года.

Результаты. Показан постепенный рост заболеваемости с 2003 г. с небольшими колебаниями. Особенно существенный прирост зафиксирован в 2015 г. – с 14 (2014 г.) до 22 случаев, тогда как в предыдущие годы колебания составили от 4 до 10 случаев. В 2016–2017 гг. число заболевших еще больше увеличилось – до 26–27 в год (в регионе проживает 1 600 000 жителей старше 18 лет). При этом отмечен рост заболеваемости как синдромом Гийена–Барре (СГБ), так и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП). Заболеваемость СГБ в последние 10 лет составляла 0,18–0,88, заболеваемость ХВДП – 0,18–1,0 на 100 000 населения. При СГБ несколько чаще заболевали женщины, при ХВДП – мужчины. При СГБ дебют чаще был зимой (35 % случаев), летом и осенью – по 25 % случаев, реже весной – 17 % случаев. Средний возраст развития СГБ в нашем исследовании составил 50,3 года. ХВДП заболевали также во все возрастные периоды – от 19 до 84 лет (средний возраст – 55,6 года). Наиболее частым триггером СГБ были острые респираторные вирусные инфекции (36 % случаев) и энтероколиты (13 % случаев). Дыхательные нарушения, потребовавшие искусственной вентиляции легких, имелись у 8 % больных с СГБ.

Выводы. Заболеваемость ВПНП – как острыми, так и хроническими – у взрослых в Ленинградской области растет с некоторыми колебаниями. Это следует учитывать для планирования ресурсов здравоохранения.

Ключевые слова: воспалительные полиневропатии, синдром Гийена–Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, заболеваемость, Ленинградская область

Для цитирования: Скорнякова Е.А., Заславский Л.Г. Динамика заболеваемости острой и хронической воспалительными полиневропатиями у взрослых в Ленинградской области. Нервно-мышечные болезни 2021;11(1):39–46. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-39-46.

Dynamics of the incidence of acute and chronic inflammatory polyneuropathies in adults in the Leningrad region

E.A. Skornyakova, L.G. Zaslavskii

Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia

Contacts: Leonid Grigoryevich Zaslavskii doctorleonid@gmail.com

Background. Inflammatory polyneuropathies (IPNP) are diseases caused by an immune response against antigens in the peripheral nervous system. Epidemiological research is essential for health resource planning.

Objective: to assess the clinical and epidemiological characteristics of acute and chronic IPNP in adults in the Leningrad region.

Materials and methods. We analyzed the incidence of acute and chronic IPNP the Leningrad region for the last 24 years.

Results. A gradual increase in the incidence rate since 2003 with slight fluctuations has been shown. A particularly significant increase was recorded in 2015 from 14 (2014) to 22 patients, while in previous years fluctuations ranged from 4 to 10 people. In 2016 and 2017, the number of cases increased even more to 26–27 per year (there are 1 600 000 residents over 18 years of age in the region). At the same time, an increase in the incidence of both Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD) was noted. The incidence of GBS in the last 10 years was 0.18–0.88, the incidence of CIPD was the same 0.18–1.0 per 100 000 population. With GBS, women were more likely to get sick, with CIPD – men. With GBS, the debut was more often in winter (35 %), in summer and autumn, 25 % each, less often in spring – 17 %. The average age of GBS development in our study was 50.3 years. CIPD also fell ill at all age periods from 19 to 84 years (average age 55.6 years). The most common GBS triggers were acute respiratory viral infections in 36 % and enterocolitis in 13 %. Respiratory disorders requiring mechanical ventilation were observed in 8 % of patients with GBS.

Conclusions. The incidence of IPNP in adults, both acute and chronic in the Leningrad region, is growing with some fluctuations. This should be taken into account for health resource planning.

Key words: inflammatory polyneuropathies, Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, incidence, Leningrad region

For citation: Skorniyakova E.A., Zaslavskii L.G. Dynamics of the incidence of acute and chronic inflammatory polyneuropathies in adults in the Leningrad region. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(1): 39–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-39-46.

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) является наиболее распространенной хронической иммуноопосредованной воспалительной полиневропатией (ВПНП) и включает несколько подтипов. Согласно определению Европейской федерации неврологических обществ и Общества периферических нервов (EFNS/PNS) ХВДП прогрессирует или рецидивирует в течение более 2 мес, имеет электрофизиологические или патологические признаки демиелинизации периферических нервов и реагирует на иммуносупрессивную или иммуномодулирующую терапию [1, 2]. ХВДП чаще всего является идиопатической болезнью, но известно, что она возникает при нескольких патологических состояниях. В таких случаях ассоциированная патология включается в основной диагноз (например, ХВДП с системной красной волчанкой; ХВДП с ВИЧ-инфекцией; ХВДП, ассоциированная с гепатитом В или С) [1].

При ХВДП клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы атакуют миелин на толстых периферических нервных волокнах, приводя к демиелинизации, которая проявляется слабостью, онемением, парестезией и атаксией [3].

Клинически ХВДП классифицируется на типичные и нетипичные случаи. Типичная ХВДП представляет собой симметричную полиневропатию, одинаково затрагивающую проксимальные и дистальные мышцы. Атипичная ХВДП включает дистальную приобретенную демиелинизирующую симметричную невропатию (distal acquired demyelinating symmetric neuropathy, DADS), многоочаговую приобретенную демиелинизирующую сенсорную и моторную невропатию с блоками проведения (multifocal acquired demyelinating sensory and motor, MADSAM), или синдром Льюиса–Самнера, чисто сенсорную и моторную ХВДП, хроническую иммунную сенсорную полирадикулопатию

(chronic immune sensory polyradiculopathy, CISP), хроническую атаксическую невропатию с глазодвигательными и/или бульбарными симптомами (chronic ataxic neuropathy ophthalmoplegia M-protein agglutination disialosyl antibodies, CANOMAD) [4].

Возможные антигенные мишени включают белок миелина 0, белок миелина 2, периферический белок миелина 22, коннексин 32 и основной белок миелина. Были описаны антитела, нацеленные на белки узла Ранвье, такие как контактин-1, связанный с контактином белок 1 и нейрофасцин 155 и др. [3, 4].

Заболеваемость и распространенность ХВДП варьирует в зависимости от диагностических критериев. Заболеваемость составляет от 0,29 до 1,6 случая на 100 000 человек в год [5]. Общая распространенность оценивается в 4,8–8,9 случая на 100 000 человек [6, 7]. Заболевание в 2 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [8]. В подробном эпидемиологическом обзоре Т.Е. Поповой и соавт. приводятся данные Н.А. Супоневой о распространенности ХВДП в РФ – в пределах 1–3 случая на 100 000 населения [9]. В Сибири, согласно результатам исследований Е.А. Кантимировой (на примере ЗАТО г. Железногорск Красноярского края), распространенность ХВДП составила 25,5 случая на 100 000 населения (но учитывались больные с иммунодефицитом и нейроинфекцией) [10].

Синдром Гийена–Барре (СГБ) – это острая ВПНП неизвестного происхождения, проявляющаяся в классическом варианте восходящим параличом. СГБ представляет собой совокупность клинических синдромов с общей патофизиологической основой и является дизиммунным заболеванием периферической нервной системы [11].

Существуют указания на то, что это аутоиммунное заболевание часто вызывается предшествующей инфекцией [12]. Молекулярная мимикрия между микробными и нервными антигенами, несомненно, является

главной движущей силой развития расстройства, по крайней мере, в случае инфекции *Campylobacter jejuni* [13]. Помимо инфекций, некоторые случаи СГБ описаны после травм, хирургических вмешательств, лечения моноклональными антителами и вакцинации (редко) [14, 15].

Заболеваемость СГБ составляет 0,8–1,9 случая на 100 000 населения в год в Европе и Северной Америке [16], увеличивается с возрастом (0,6 на 100 000 в год у детей и 2,7 на 100 000 в год у пожилых людей в возрасте 80 лет и старше). СГБ несколько чаще встречается у мужчин. Сообщалось о сезонных колебаниях заболеваемости, предположительно связанных с вариациями инфекционных предшественников [13, 16–18]. Имеются наблюдения, показывающие, что местная заболеваемость может быть выше в некоторых районах, что, возможно, связано с более высоким уровнем воздействия инфекционных организмов [18]. Заболеваемость в Японии — 0,44 случая на 100 000 населения в год [19], на Тайване — 1,65 случая на 100 000 населения в год [20].

В Российской Федерации, по данным Н.А. Супоневой и соавт. [21], в 2013 г. заболеваемость СГБ составляла в разных регионах от 0,34 до 2,5 случая на 100 000 населения в год.

Лечение как СГБ, так и ХВДП весьма дорогостоящее. В США случаи ХВДП имели в 7,5 раза более высокие средние общие затраты на терапию (116 330 \$ против 15 586 \$ при других заболеваниях периферической нервной системы) [22]. Это определяет актуальность эпидемиологических исследований для планирования ресурсов здравоохранения (в том числе и расходов на внутривенный иммуноглобулин). Ранее долгосрочных эпидемиологических исследований ВПНП в Ленинградской области (ЛО) не проводилось.

Цель исследования — установить эпидемиологические особенности острой и хронической ВПНП в ЛО, выявить закономерности динамики заболеваемости за 24 года для планирования ресурсов здравоохранения.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости ВПНП в ЛО за 24 года — с 1994 по 2018 г. Все больные были госпитализированы в разное время в Ленинградскую областную клиническую больницу (ЛОКБ), обслуживающую 1 600 000 взрослых жителей ЛО. Всего проанализированы данные 220 больных. Женщин было 115, мужчин — 105. Возраст пациентов — от 18 до 84 лет. Больных с СГБ было 116, с ХВДП — 104.

В исследование включены пациенты старше 18 лет с СГБ и ХВДП. Мы повторили дизайн работ R.S. Laughtlin и соавт. [6] и A. Chiò и соавт. [5]. В этих исследованиях из анализа были исключены пациенты с мультифокальной моторной невропатией, с димунными невропатиями, ассоциированными с другой патологией (ВИЧ, дифтерией, онкологическим, гематологическими и ревматологическими заболеваниями),

а также с невропатиями с парапротеинемиями — их анализ не представлялся возможным в связи с нахождением этих больных как в других отделениях, так и в различных стационарах ЛО. При диагностике учитывали анамнестические сведения, предшествующие дебюту, триггерные факторы, скорость и длительность нарастания неврологического дефицита, сопутствующую патологию. Проводили электронейромиографию (стимуляционную и игольчатую). Применяли электрофизиологические критерии ХВДП (EFNS/PNS, 2010). Для СГБ использовали нейрофизиологические критерии СГБ, предложенные R. Hadden и соавт. в 1998 г. [23]. Исследовали цереброспинальную жидкость, определяли антитела к ганглиозидам (по возможности с 2006 г.), оценивали наличие парапротеина, данные клинических и биохимических анализов крови и мочи, рентгена легких, электрокардиографии, наличие ВИЧ/РВ/гепатитов.

Диагноз СГБ устанавливали по диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения (1993) [24], федеральным методическим рекомендациям [25]. Для ХВДП использовали диагностические критерии Рабочей группы Европейской федерации неврологических сообществ по изучению периферической нервной системы [1]. Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Показатели заболеваемости представлены средними $\pm$ средними квадратичными отклонениями. Тест Стьюдента был использован для сравнения средних.

Результаты

С 1995 по 2002 г. заболеваемость ВПНП в ЛО была низкой и составляла от 0 до 4 случаев в год (0–0,24 на 100 000 населения). Заметен постепенный рост заболеваемости, начиная с 2003 г., с небольшими колебаниями. Особенно существенный прирост зафиксирован в 2015 г. — с 14 (2014 г.) до 22 случаев, тогда как в предыдущие годы колебания составили от 4 до 10 случаев (0,24–0,56 случая на 100 000 населения). В 2016–2017 гг. число заболевших еще больше увеличилось — до 26–27 в год. При этом наблюдается рост заболеваемости как СГБ, так и ХВДП (см. рисунок и табл. 1).

Заболеваемость СГБ в последние 10 лет составляла 0,18–0,79 случая на 100 000 населения. При СГБ преобладал классический подтип, проявляющийся восходящей слабостью с сенсорным нарушением по типу «перчаток и чулок» (у 95,5 % пациентов), значительно реже встречались атипичные варианты — 4 (3,5 %) случая с синдромом Миллера–Фишера, 1 (0,9 %) — с острой моторной аксональной невропатией. Заболевали СГБ лица в возрасте от 21 до 81 года, средний возраст заболевания составил $50,3 \pm 14,8$ года. Средний возраст развития заболевания при СГБ у женщин — $48,9 \pm 15,7$ года, у мужчин несколько больше — $53,2 \pm 14,3$ года. Обращают на себя внимание 2 относительных пика заболеваемости СГБ — в 30–39 и 50–59 лет

Таблица 1. Число заболевших воспалительными полиневропатиями в Ленинградской области

Table 1. The number of patients with inflammatory polyneuropathies in the Leningrad region

Год Year	Число пациентов с воспали- тельными полиневропатиями The number of patients with inflammatory polyneuropathies		Число пациентов с синдро- мом Гийена–Барре Number of patients with Guillain – Barré syndrome		Число пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией The number of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	
	Всего In total	На 100 000 Per 100 000	Всего In total	На 100 000 Per 100 000	Всего In total	На 100 000 Per 100 000
1993	2	0,12	2	0,12	0	0
1994	1	0,06	0	0	1	0,06
1995	2	0,12	1	0,06	1	0,06
1996	5	0,30	4	0,24	1	0,06
1997	3	0,18	0	0	3	0,18
1998	2	0,12	1	0,06	1	0,06
1999	1	0,06	0	0	1	0,06
2000	2	0,12	1	0,06	1	0,06
2001	3	0,18	0	0	3	0,18
2002	3	0,18	3	0,18	0	0
2003	3	0,18	2	0,12	1	0,06
2004	8	0,48	6	0,36	2	0,12
2005	7	0,42	6	0,36	1	0,06
2006	4	0,24	0	0	4	0,24
2007	7	0,42	6	0,36	1	0,06
2008	9	0,55	5	0,31	4	0,24
2009	6	0,36	3	0,18	3	0,18
2010	9	0,55	5	0,31	4	0,24
2011	9	0,55	4	0,23	5	0,29
2012	14	0,81	8	0,46	6	0,35
2013	11	0,63	5	0,29	6	0,35
2014	14	0,88	5	31	9	0,56
2015	22	1,37	14	0,88	8	0,50
2016	26	1,38	11	0,69	15	0,93
2017	27	1,69	11	0,69	16	1,00
2018	20	1,25	13	0,81	7	0,44

(соответственно 23 и 32 пациента) (табл. 2). Подавляющее большинство – 87 (82 %) пациентов – заболели в возрастном интервале от 30 до 69 лет.

Среди заболевших СГБ незначительно преобладали женщины (63 против 54 мужчин). Анализ заболеваемости в зависимости от времени года показал, что СГБ чаще развивался зимой (35 (34 %) случаев), летом и осенью отмечено 26 (25 %) заболевших. Реже СГБ развивался весной – 17 (16 %) случаев.

При СГБ дебют заболевания начался со слабости ног у 29 (29 %) пациентов, слабости рук – у 1 (1 %), слабости всех конечностей – у 19 (19 %), нарушения чувствительности – у 11 (11 %), слабости и онемения – у 22 (22 %), слабости и боли в конечностях – у 8 (8 %) пациентов. У 1 (1 %) пациента СГБ начался со слабости мимических мышц, у 2 (2 %) – с шаткости, у 2 (2 %) – с боли в межлопаточной области, у 1 (1 %) – с крампи кроножных мышц.



Число заболевших воспалительными полиневропатиями в Ленинградской области в различные годы
The number of patients with inflammatory polyneuropathies in the Leningrad region in different years

Таблица 2. Число заболевших воспалительными полиневропатиями в зависимости от возраста

Table 2. The number of patients with inflammatory polyneuropathies, depending on the age

Пациенты с диагнозом Patients diagnosed	Возраст, лет Age, years							
	<20	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	>80
Синдром Гийена–Барре Guillain–Barré syndrome (n = 107)	0	9	23	12	32	20	10	1
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (n = 88)	1	3	7	11	27	30	8	1

При СГБ правильный диагноз при переводе в ЛОКБ был установлен только у 30 % больных, 20 % поступали с другими, в том числе неуточненными полиневропатиями, а 9 % направлены в ЛОКБ с острым нарушением мозгового кровообращения. В остальных случаях выставлялись различные диагнозы, такие как язвенная болезнь желудка, разного рода энцефалопатии, шейная миелопатия, эпидурит, ХВДП, радикулопатии, миелопатии, миастения, опухоли спинного мозга, боковой амиотрофический склероз, ботулизм и др. Следует отметить, что эти больные поступали в 1-ю неделю развития симптомов.

В нашем исследовании наиболее частым триггером СГБ были острая респираторная вирусная инфекция (36 % случаев) и острый инфекционный энтероколит

(13 %). Более редкие причины – сильные физические нагрузки (4 (4 %) случая), операции с эпидуральной анестезией (4 (4 %) случая). С вакцинированием от гриппа СГБ был связан в 2 (2 %) случаях. В 35 % случаев причина не определена. Дыхательные нарушения, потребовавшие искусственной вентиляции легких, имели место у 8 (8 %) больных с СГБ.

Заболеваемость ХВДП за последние 10 лет была такой же, как при СГБ, – 0,18–0,78 случая на 100 000 населения. ХВДП заболевали также во все возрастные периоды – от 19 до 84 лет (средний возраст – $55,6 \pm 13,3$ года). При ХВДП в возрастном интервале от 40 до 69 лет заболело подавляющее большинство – 63 (76 %) пациента. Средний возраст развития заболевания при ХВДП у женщин – $55,4 \pm 12,6$ года, у мужчин практически

такой же — $55,3 \pm 14,1$ года. Таким образом, при ХВДП заболевали лица несколько более старшего возраста ($p < 0,01$). При ХВДП существенных гендерных различий практически не имелось — заболели 51 мужчина и 53 женщины.

При ХВДП только 10 % пациентов поступили с правильным диагнозом, 32 % госпитализированы с другими, в том числе неуточненными полиневропатиями. Больше половины больных поступили с различными диагнозами, перечень которых примерно такой же, как при СГБ. При ХВДП провоцирующие факторы не найдены в подавляющем большинстве случаев (83 %), психоэмоциональный стресс отмечен у 3 (6 %) больных, острая респираторная вирусная инфекция и острый инфекционный энтероколит — по 1 (1 %) случаю, травма ноги — 1 (1 %) случай, хирургические операции за месяц до дебюта — 2 (2 %) случая.

Длительность догоспитального периода при ХВДП составила до 2 лет, в среднем — 12 нед. В срок до 2 мес поступило большинство — 67 % пациентов, от 2 до 4 мес — 7 %, более 4 мес — 26 %.

Средняя длительность госпитализации при СГБ составила $15,4 \pm 7,5$ сут, при ХВДП — $15,0 \pm 5,7$ сут. Пациенты с ХВДП выписывались на амбулаторное лечение, при СГБ осуществлялся возврат в Центральную районную больницу после уточнения диагноза, купирования витальных нарушений.

Обсуждение

Проблемы общественного здравоохранения становятся все более сложными, кроме прочего и за счет экологических и социальных угроз, возникающих в результате быстрой индустриализации, роста числа населения, чрезмерного потребления природных ресурсов и ненадлежащего использования технологий, что приводит к росту заболеваемости различными патологиями, в том числе и дизиммунной [26]. Примером этого может быть анализ роста заболеваемости ВПНП в ЛО.

Преобладание СГБ над ХВДП в ЛО по числу заболевших наблюдалось в 1990-х и в начале 2000-х годов. Позже показатели заболеваемости выровнялись, а вот в 2016–2017 гг. заболевших ХВДП было в 1,5 раза больше. Снижение показателя в 2018 г. еще не окончательное, ведь, как показывает практика и данные литературы [6], задержка диагностики ХВДП может достигать 10–12 мес. Исторически считалось, что СГБ встречается чаще, чем ХВДП. Например, в исследовании J.G. McLeod и соавт. (2001) заболеваемость ХВДП составила всего 0,15 случая на 100 000 населения [27]. Примерно в это же время заболеваемость СГБ в среднем в мире составляла 1,3 случая на 100 000 населения (диапазон от 0,4 до 4,0). В дальнейшем было выявлено, что заболеваемость СГБ такая же (1,6 случая на 100 000 населения в год), как и заболеваемость ХВДП [5].

Полученные показатели заболеваемости ВПНП в ЛО меньше мировых, но приблизились к ним. Так,

при СГБ в ЛО заболеваемость в последние 4 года составила 0,56–0,72, а в Северной Америке и Европе — 0,8–1,9 случая на 100 000 населения [16]. Заболеваемость ХВДП в ЛО составила в последние 4 года 0,22–0,84 и также приблизилась к наименьшим показателям развитых стран (мировые показатели — от 0,7 до 1,6 случая на 100 000 населения) [3, 6]. Ранее опубликованные данные о распространенности ХВДП среди населения в целом сильно различаются — от 1,9 до 7,7 случая на 100 000 населения. Широкий диапазон результатов может быть обусловлен различиями в используемых клинических диагностических критериях, этническими и географическими различиями [9].

Причина колебаний заболеваемости и тенденция к ее росту не вполне понятна. Для ХВДП, возможно, рост связан с улучшением экономического благосостояния населения, что, как известно, ведет к увеличению аутоиммунных заболеваний, в том числе и за счет роста числа лиц, подверженных острому и хроническому психоэмоциональному стрессу [28], а также за счет уменьшения «инфекционного бремени» согласно «гипотезе гигиены» [29]. Основная идея этой гипотезы заключается в том, что некоторые инфекционные агенты, особенно те, которые развивались вместе с нами, способны защищать от широкого спектра расстройств, связанных с иммунитетом. Не исключена и роль геофизических факторов, влияние которых хорошо известно благодаря работам А.Л. Чижевского (солнечная радиация, состояние магнитного поля и др.) [30]. Вероятно, имеет значение и целый ряд экологических факторов, воздействующих на аутоиммунитет [26].

Средний возраст развития СГБ в нашем исследовании составил 50,3 года, что сопоставимо с данными в США — 51,2 года [19] и выше показателей в Италии — 43 года [31]. При ХВДП средний возраст больных в нашем исследовании составил 55,6 года, в то время как в Миннесоте в 2000 г. — 58 лет [6]. Там же средняя продолжительность заболевания при постановке диагноза составляла 10 мес (диапазон 2–64 мес). В нашем исследовании при ХВДП период без правильного диагноза составлял в среднем 4 мес (диапазон от 2 мес до 2 лет), что подчеркивает малую осведомленность об этой патологии не только в России. Анализ данных продемонстрировал, что только 10 % пациентов с ХВДП и 30 % пациентов с СГБ поступили в ЛОКБ с правильным предварительным диагнозом.

Наше исследование показало, что среди заболевших СГБ несколько преобладали женщины — 63 против 54 мужчин, что отличается от данных Н.А. Супоневой, показавшей соотношение 1:1 [32], и зарубежных данных, свидетельствующих о преобладании мужчин [13].

При ХВДП, по нашим данным, существенных гендерных различий практически не было — заболели 46 мужчин и 42 женщины. Небольшое преобладание мужчин при ХВДП (1,3:1) показали и R.S. Laughlin и соавт. [6]. В итальянском исследовании показано соотношение

мужчин и женщин 2,3:1 [5]. Возможно, это связано и с тем, что в ЛО, к сожалению, продолжительность жизни мужчин в 2018 г. (67 лет) была меньше, чем в западных странах (80 лет) [33, 34].

При СГБ заболеваемость летом и осенью была примерно одинаковой, а зимой повышалась. Объяснение этому факту представляется следующим: известный рост заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией зимой и естественное учащение кишечных инфекций летом и осенью. По данным Н.А. Супоновой, заболеваемость СГБ (острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией) была равномерной в течение года с незначительным повышением зимой, а вот формы острой моторной аксональной невропатии/острой моторно-сенсорной аксональной невропатии в половине случаев развивались летом [32].

Увеличение заболеваемости СГБ зимой отмечено и А.А. Webb и соавт. [17], но не во всех географических регионах, что объясняли местной вариабельностью продромальных заболеваний. В других исследованиях не отмечено сезонной ассоциации, что авторы связывают с противоположной сезонностью респираторных и кишечных инфекций [13].

Выводы

Заболеваемость ВПНП, как острыми, так и хроническими, в ЛО растет с некоторыми колебаниями. Причина ее роста и колебаний не вполне ясна, и это требует дальнейших наблюдений, которые нами будут продолжены.

Полученные данные о заболеваемости ВПНП целесообразно использовать для планирования региональных ресурсов здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1–9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x. PMID: 20456730.
2. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A.C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:973–85. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697. PMID: 25677463.
3. Ryan R., Ryan S.J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: considerations for diagnosis, management, and population health. *Am J Manag Care* 2018;24:S371–9. PMID: 30312032.
4. Rodríguez Y., Vatti N., Ramírez-Santana C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *J Autoimmunity* 2019;102:8–37. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.021. PMID: 31072742.
5. Chiò A., Cocito D., Bottacchi E. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1349–53. DOI: 10.1136/jnnp.2007.114868. PMID: 17494979.
6. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.D. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73(1):39–4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a4a47. PMID: 19564582.
7. Rajabally Y.A., Simpson B.S., Beri S. et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009;39(4):432–8. DOI: 10.1002/mus.21206. PMID: 19260065.
8. Lewis R.A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017;30(5):508–12. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000481. PMID: 28763304.
9. Попова Т.Е., Шнайдер Н.А., Петрова М.М. и др. Эпидемиология хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии за рубежом и в России. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(2):10–5. [Popova T.E., Shnyder N.A., Petrova M.M. et al. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy abroad and in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(2):10–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-10-15.
10. Кантимирова Е.А., Шнайдер Н.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: дефиниция, эпидемиология, классификация, диагностика. *Вестник клинической больницы № 51* 2009;(7):22–5. [Kantimirova E.A., Sknyder N.A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: definition, epidemiology, classification, diagnosis. *Vestnik Klinicheskoy Bolnitsy № 51 = Clinical Hospital Bulletin No. 51* 2009;(7):22–5. (In Russ.). DOI: 10.17.650/2222-8721-2016-6-1-44-53.
11. Van den Berg B., Walgaard C., Drenthen J. et al. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10(8):469–82. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.121. PMID: 25023340.
12. Hughes R.A.C., Rees J.H. Clinical and epidemiologic features of Guillain–Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176(Suppl 2):S92–8. DOI: 10.1086/513793. PMID: 9396689.
13. Willison H.J., Goodyear C.S. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol* 2013;34:453–9. DOI: 10.1016/j.it.2013.05.001. PMID: 23770405.
14. Wakerley B.R., Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain–Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(7):627–39. DOI: 10.1586/1744666X.2013.811119. PMID: 23899233.
15. Lehmann H.C., Hughes R.A., Kieseier B.C., Hartung H.P. Recent developments and future directions in Guillain–Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:57–70. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2012.00433.x. PMID: 23279434.
16. Sejvar J.J., Baughman A. L., Wise M., Morgan O.W. Population incidence of Guillain–Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123–33. DOI: 10.1159/000324710. PMID: 21422765.
17. Webb A.J., Brain S.A., Wood R. et al. Seasonal variation in Guillain–Barré syndrome: a systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1196–201. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309056. PMID: 25540247.
18. Chiò A., Cocito D., Leone M. et al. Register for Guillain–Barré syndrome: A prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003;60:1146–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000055091.96905.d0. PMID: 12682322.

19. Matsui N., Nodera H., Kuzume D. et al. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006–2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol* 2018;25(5):718–24. DOI: 10.1111/ene.13569. PMID: 29337417.
20. Huang W.C., Lu C.L., Chen S.C. A 15-year nationwide epidemiological analysis of Guillain-Barré syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2015;44(4):249–54. DOI: 10.1159/000430917. PMID: 26088600.
21. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. Синдром Гийена–Барре в городах Российской Федерации: эпидемиология, диагностические и терапевтические возможности региональных клиник. *Здравоохранение Российской Федерации* 2013;(1):19–25. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. Guillain-Barré syndrome in the cities of the Russian Federation: epidemiology, diagnostic and therapeutic capabilities of regional clinics. *Zdrovookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation* 2013;(1):19–25. (In Russ.)].
22. Dyck P.J.B., Tracy J.A. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 2018;93(6):777–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026. PMID: 29866282.
23. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Ann Neurol* 1998;44(5):780–8. DOI: 10.1002/ana.410440512. PMID: 9818934.
24. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс, 2011. 208 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barré syndrome: diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress, 2011. 208 p. (In Russ.)].
25. Синдром Гийена–Барре. Клинические рекомендации. Под общ. ред. М.А. Пирадова, Н.А. Супоновой, Д.А. Гришиной. М.: Горячая линия – Телеком, 2018. 32 с. [Guillain-Barré syndrome. Clinical guidelines. Eds.: M.A. Piradov, N.A. Suponeva, D.A. Grishina. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2018. 32 p. (In Russ.)]. DOI: 10.25780/0001.
26. Tarkowski S. Human ecology and public health. *Eur J Public Health* 2009;19(5):447. DOI: 10.1093/eurpub/ckp152. PMID: 19770227.
27. McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 2001;46(6):910–13. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::AID-ANA14>3.0.CO;2-2. PMID: 10589544.
28. Stojanovich L., Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2008;7(3):209–13. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.11.007. PMID: 18190880.
29. Okada H., Kuhn C., Feillet H., Bach J.-F. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x. PMID: 20415844.
30. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль, 1976. 367 с. [Chizhevskiy A.L. Earthly echo of solar storms. Moscow: Mysl, 1976. 367 p. (In Russ.)].
31. José L.A., Pastor Rueda. M., Wilken M. et al. Differences between acute – onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult patients. *J Periph Nerv Sys* 2018;23(3): 151–206. DOI: 10.1111/jns.12266.
32. Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):37–46. [Suponeva N.A., Mochalova E.G., Grishina D.A., Piradov M.A. Features of the course of GBS in Russia: analysis of 186 cases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):37–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-40-47.
33. Возрастно-половой состав населения Ленинградской области на 1 января 2018 г. Статистический бюллетень. Санкт-Петербург, 2018. [Age and sex composition of the population of the Leningrad Region as of January 1, 2018. *Statistical Bulletin. Saint Petersburg*, 2018. (In Russ.)].
34. World Health Organization. European Health Informational Gateway. Available at: <https://gateway.euro.who.int/en/>.

Вклад авторов

Е.А. Скорнякова: обзор публикаций по теме исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных результатов, написание текста рукописи;

Л.Г. Заславский: разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

E.A. Skornyakova: literature review, data collection, analysis of the results, writing the article;

L.G. Zaslavskii: developing the study design, analysis of the results, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Скорнякова / E.A. Skornyakova: <https://orcid.org/0000-0002-4444-4370>

Л.Г. Заславский / L.G. Zaslavskii: <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница.

Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Leningrad Regional Clinical Hospital.

Статья поступила: 08.08.2020. Принята к публикации: 17.03.2021.

Article submitted: 08.08.2020. Accepted for publication: 17.03.2021.

Синдром Дайка–Давыдова–Массона: описание клинического случая, комплексная диагностика с применением видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ, МР-трактографии и фМРТ

И.С. Гумин¹, И.Л. Губский¹, М.Б. Миронов¹, Ю.В. Рублева¹, Е.Р. Мойзыкевич¹, С.Г. Бурд^{1,2}, В.Г. Лелюк¹

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

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

Контакты: Иван Сергеевич Гумин ivangumin@mail.ru

Синдром Дайка–Давыдова–Массона является возможным последствием ряда патологий и редко встречается в клинической практике. Одна из его причин – перинатальный инсульт, по поводу последствий которого в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» обратился мужчина 59 лет. У пациента отмечались билатеральные тонико-клонические приступы с потерей сознания, на фоне лечения антиэpileптическими препаратами в течение последних 4 лет наблюдалась ремиссия. Было проведено комплексное лучевое и функциональное исследование с применением электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной трактографии, функциональной магнитно-резонансной томографии. По данным обследования были обнаружены признаки, характерные для синдрома Дайка–Давыдова–Массона. На примере повреждения в перинатальном периоде и последующей адаптации мозга была показана его пластичность в отношении речевой функции.

Ключевые слова: синдром Дайка–Давыдова–Массона, гемитрофия, фМРТ, перинатальный инсульт, трактография

Для цитирования: Гумин И.С., Губский И.Л., Миронов М.Б. и др. Синдром Дайка–Давыдова–Массона: описание клинического случая, комплексная диагностика с применением видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ, МР-трактографии и фМРТ. Нервно-мышечные болезни 2021;11(1):47–57. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-47-57.

Dyke–Davidoff–Masson syndrome: description of clinical case with diagnostics by EEG, MRI, MR-tractography, fMRI

I.S. Gumin¹, I.L. Gubskiy¹, M.B. Mironov¹, Yu. V. Rubleva¹, E.R. Moizykevich¹, S.G. Burd^{1,2}, V.G. Lelyuk¹

¹Federal Center of Brain and Neurotechnologies of the Federal Biomedical Agency of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

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

Contacts: Ivan Sergeevich Gumin ivangumin@mail.ru

Dyke–Davidoff–Masson syndrome is a possible cause of several pathologies and has rare appearance in clinical practice. One of these causes is a perinatal stroke. The man 59-year-old applied to the Federal center of brain and neurotechnologies had this one. The patient had bilateral tonic-clonic seizures with loss of consciousness, and remission was observed during the last 4 years with antiepileptic drugs treatment. Complex radiological and functional diagnostics were performed with electroencephalography, magnetic resonance imaging, magnetic resonance tractography, functional magnetic resonance imaging. As a result of research many signs of Dyke–Davidoff–Masson syndrome were found. On the example of damage in the perinatal period and subsequent adaptation of the brain, its plasticity with respect to speech function was shown.

Key words: Dyke–Davidoff–Masson syndrome, cerebral hemiatrophy, fMRI, perinatal stroke, tractography

For citation: Gumin I.S., Gubskiy I.L., Mironov M.B. et al. Dyke–Davidoff–Masson syndrome: description of clinical case with diagnostics by EEG, MRI, MR-tractography, fMRI. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2021;11(1):47–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-1-47-57.

Введение

Синдром Дайка—Давыдова—Массона (Dyke—Daviddoff—Masson syndrome, DDMS, СДДМ) — симптомокомплекс, который, как правило, включает резистентную фокальную эпилепсию. Синдром был впервые описан в 1933 г. Авторы зарегистрировали рентгенологические и пневматоэнцефалографические изменения у 9 больных, общими в клинической картине у них были гемипарез, фокальные эпилептические приступы, асимметрия лица и умственная отсталость [1].

Синдром Дайка—Давыдова—Массона чаще рассматривается как следствие инсульта растущего мозга в перинатальном периоде или в раннем детстве [2].

Согласно статистическим данным, СДДМ может иметь место как справа, так и слева, но чаще сообщается о вовлечении левого полушария головного мозга. Существуют гендерные отличия: у мальчиков симптомокомплекс встречается чаще [3]. Первый возможный случай СДДМ датирован около 4000 г. до н. э., при этом наличие патологии было предположено по результатам анализа особенностей строения черепа, найденного в пещерах Иудейской пустыни в Израиле [4].

Синдром Дайка—Давыдова—Массона принято ранжировать на 2 вида: врожденный и приобретенный. При врожденном типе церебральный инсульт развивается внутриутробно и все полушарие оказывается гипоплазированным [5]. Наблюдается смещение срединных структур в сторону поврежденного полушария, а выраженность борозд, замещенных глиозной тканью, отсутствует — эта особенность отличает СДДМ от церебральной гемиатрофии, которая возникает в раннем постнатальном периоде жизни. В случае, когда инфаркт случается после рождения, атрофированное полушарие головного мозга имеет в зоне поражения различаемые борозды [6].

При наличии этой редкой патологии наблюдаются различной степени асимметрия лица, фокальные эпилептические приступы, контралатеральный гемипарез и умственная отсталость в сочетании с характерными рентгенологическими признаками, такими как последствия инсульта в виде кистозно-глиозной перестройки в области инфаркта, уменьшение объема полушария мозга, утолщение костей свода черепа и др. [7, 8].

Течение фокальной эпилепсии, согласно опубликованным данным, может значительно варьировать. В большинстве публикаций отмечается преобладание в клинической картине фокальных моторных и билатеральных/генерализованных тонико-клонических приступов [9]. В одном из самых больших исследований, посвященных клинико-радиологическим характеристикам СДДМ, в которое включили сведения о 19 пациентах, констатируется, что эпилептические приступы наблюдались в 100 % случаев. При этом фокальные (парциальные) приступы отмечены у 31,6 % пациентов, тогда как билатеральные судорожные пароксизмы имели место у 68,4 % больных [10].

Описывается возможность развития эпилептического статуса, а также резистентной эпилепсии, что требует подбора адекватной антиэпилептической терапии [11]. Большинство авторов отмечают ранний дебют эпилепсии при СДДМ в первые годы жизни, преимущественно на 1-м году. Однако J.D.B. Diestro и соавт. представили клинический случай с атипично поздним дебютом приступов [12].

В связи с немногочисленностью публикаций, посвященных СДДМ, представляем описание клинического наблюдения, в котором для оценки выраженности трансформации анатомических структур, состояния проводящих путей, распределения функциональных корковых центров в поврежденном мозге был применен широкий спектр современных методов диагностики.

Клинический случай

В условиях ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» мы наблюдали мужчину 59 лет с последствиями церебрального поражения центральной нервной системы, который обратился в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» для проведения плановой реабилитации с диагнозом: «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Симптоматическая фокальная эпилепсия». Пациент был консультирован неврологом, а также обследован в отделениях пароксизмальных состояний и радиологии и клинической физиологии, где ему были проведены видеозапись электроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (неврологическое отделение № 1) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, дополненные МР-трактографией и функциональной МРТ (фМРТ).

Осмотр невролога. На момент обследования пациент предъявлял жалобы на онемение правой половины головы, снижение памяти. На фоне физической нагрузки (подъем по лестнице) отмечал появление состояний, сопровождающихся ощущениями головокружения и шаткости походки. Более 5 лет страдал артериальной гипертензией с максимальным уровнем артериального давления до 180/110 мм рт. ст., адаптирован к 130–140/80 мм рт. ст. Артериальное давление не контролировал, постоянную гипотензивную терапию не получал.

Анамнез настоящего заболевания. С детства наблюдался у невролога с диагнозом: «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Симптоматическая фокальная эпилепсия». В течение 4 лет не регистрировал приступов. Ранее отмечались билатеральные тонико-клонические приступы с потерей сознания без ауры. Последний билатеральный судорожный приступ произошел 4 года назад. На фоне лечения антиэпилептическими препаратами приступов не отмечалось. На момент исследования принимал карбамазепин ретард 200 мг 2 раза в сутки, леветирацетам 500 мг 2 раза в сутки.

Неврологический статус. В сознании, контактен, ориентирован. Гемипареза ориентировочно не выявлено.

Глазные щели равны. Зрачки $D = S$, фотореакция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Диплопию отрицал. Субъективно пациент отмечал гипестезию лица справа. Лицо симметрично. Со слов пациента, слух ориентировочно сохранен. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде влево. Дизартрии, дисфагии, дисфонии нет. Незначительная девиация языка вправо. Правосторонний гемипарез до 4 баллов. Гипотрофия мышц правых конечностей. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по спастическому типу. Сгибательная контрактура в правом локтевом суставе, сгибателях кисти. Сухожильные и периостальные рефлексy: $D \geq S$. Симптом Бабинского справа, слева — непостоянный. Правосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы: пальценосовую пробу справа не выполнял из-за пареза, слева — удовлетворительно, пяточно-коленную выполнял справа с дисметрией из-за пареза, слева — удовлетворительно. В позе Ромберга пошатывался. Функции тазовых органов контролировал.

Клинический диагноз: последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Структурная фокальная эпилепсия.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг. Исследование проводилось на аппарате «Нейрон-Спектр-4» по международной системе наложения электродов «10–20» с применением дополнительных электродов электрокардиографии. ВЭМ проводился в течение 4 ч, в состоянии активного, пассивного бодрствования перед засыпанием и после пробуждения с проведением функциональных проб, в течение дневного сна. Альфа-ритм в пределах нормы. Сон модулирован по стадиям и фазам. Во сне регистрировалось периодическое региональное замедление в левой височно-теменной области, региональная эпилептиформная активность низкого индекса в левой височно-теменной области в виде комплексов острая–медленная волна, медленных комплексов острая–медленная волна ампли-

тудой до 150–200 мкВ. Эпилептических приступов зарегистрировано не было.

Магнитно-резонансная томография головного мозга. Исследование проводилось на томографе Discovery MR750w 3 T (General Electric, США) с использованием нейроваскулярной катушки. Протокол сканирования головного мозга включал T2- и T1-взвешенные изображения, импульсные последовательности FLAIR (с изотропным вокселем 1 мм), изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWAN), диффузионно-тензорные изображения и бесконтрастное перфузионное исследование (ASL).

По результатам исследования: слева в лобной, височной, теменной долях, преимущественно кортико-субкортикально — зона кистозно-глиозных изменений, вероятнее всего, как следствие перенесенного нарушения мозгового кровообращения в левой гемисфере (рис. 1, а, б); левосторонняя гемиатрофия; компенсаторное утолщение костей свода черепа слева (см. рис. 1, б); увеличение левой лобной пазухи с патологическим содержимым внутри — признаки фронтита (рис. 1, в); истончение левой ножки среднего мозга как проявление валлеровской дегенерации (см. рис. 1, в); уменьшение переднелевой части продолговатого мозга — атрофия пирамиды (рис. 1, г); атрофия скорлупы слева (см. рис. 1, а); смещение срединных структур влево; единичные очаги, вероятно, сосудистого генеза в белом веществе лобной и теменной долей справа.

Магнитно-резонансная трактография. Реконструкция трактов была выполнена при помощи программного пакета DSI STUDIO в полуавтоматическом режиме с использованием встроенных атласов. Помимо этого, построение также возможно с использованием других подходов: визуализации всех трактов, проходящих через заданный объем или несколько объемов; «ручное» выделение с «очисткой» от исключенных пучков. Нами был выбран наиболее автоматизированный метод с минимальным

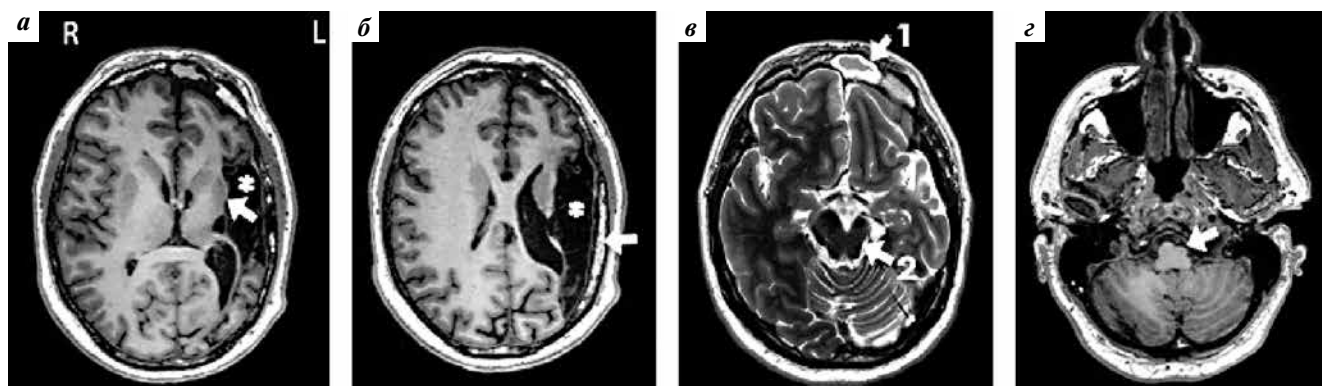


Рис. 1. Магнитно-резонансные томограммы в аксиальной плоскости: а — T1-взвешенное изображение, атрофия скорлупы; б — T1-взвешенное изображение, утолщение костей свода черепа слева; в — T2-взвешенное изображение: 1 — гиперпневматизация левой лобной пазухи с сопутствующим фронтитом, 2 — валлеровская дегенерация в левой ножке среднего мозга; г — T1-взвешенное изображение, атрофия левой пирамиды продолговатого мозга. *Зона постинфарктных кистозно-глиозных изменений

Fig. 1. Magnetic resonance images, axial plane: а — T1-WI, atrophic left caudatum; б — T1-WI, widening of calvaria; в — T2-WI: 1 — hyperpneumatization of the left frontal sinus with frontitis, 2 — Wallerian degeneration of the left cerebral peduncle; г — T1-WI, left pyramid atrophy. *Gliosis and cysts due to infarction

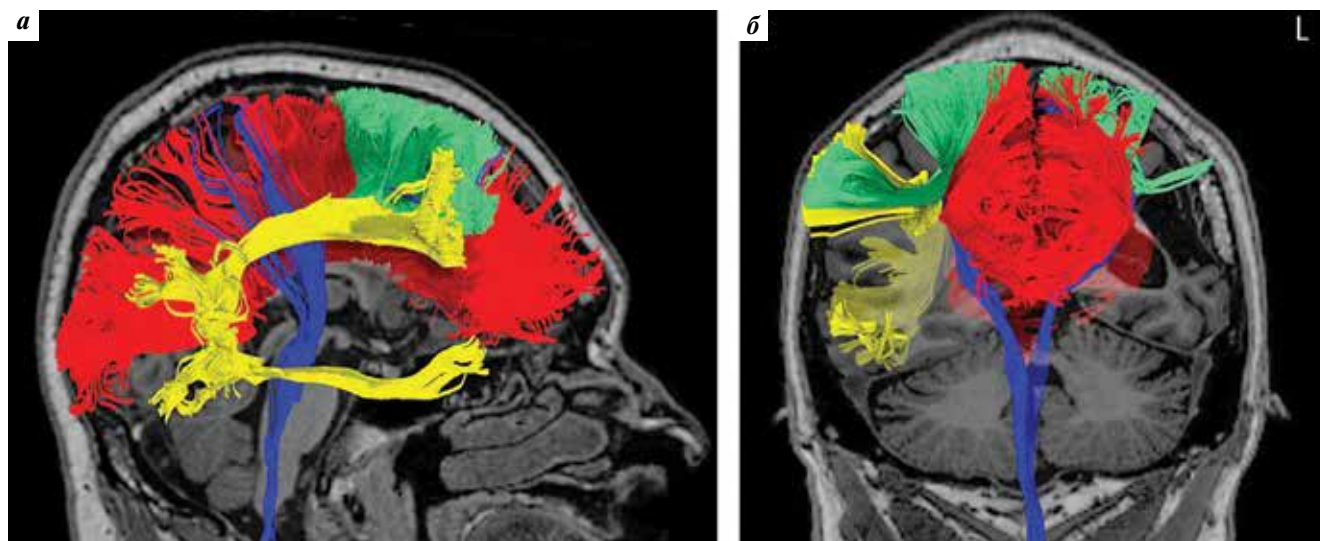


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы (T1-взвешенные) с наложением графических результатов магнитно-резонансной трактографии: а — в сагиттальной плоскости справа; б — во фронтальной плоскости. Синий цвет — кортикоспинальные пучки, красный — пучки мозолистого тела, салатовый — лобные косые пучки, желтый — дугообразный пучок

Fig. 2. Magnetic resonance images (T1-WI) overlaid with anatomical 3d-reconstruction of magnetic resonance tractography: а — sagittal plane; б — frontal plane. Blue colored — corticospinal tracts, red — corpus callosum, green — frontal aslant tracts, yellow — arcuate fasciculus

количеством действий оператора в связи с его наименьшей субъективностью (оператор-зависимостью).

По результатам МР-трактографии удалось выделить пучки кортикоспинального тракта (КСТ), мозолистого тела, дугообразного тракта, лобных косых трактов (рис. 2).

Как видно из рис. 2, имела место асимметрия кортикоспинальных и косых лобных пучков: справа (на интактной стороне) они были более выражены. Дугообразный пучок определялся только с непораженной (правой) стороны. Пучки мозолистого тела были симметричны относительно средней линии.

В передней трети ствола мозолистого тела (рис. 3) отмечалось локальное истончение. Плотность пучков при трехмерной трактографии в описанном фрагменте была значительно снижена, причем симметрично справа и слева.

Для сравнения левых и правых проводящих путей при помощи программного пакета DSI STUDIO были измерены значения фракционной анизотропии (ФА) вдоль построенных трактов (профили). Для профилей кортикоспинальных путей началом отсчета был уровень нижней границы моста, для лобных косых путей — каудальные концы пучков (рис. 4). Значения ФА (ось ординат) рассчитывались в точках по ходу пучков, находящихся на известном расстоянии от начала отсчета (ось абсцисс). Таким образом, длина профиля соответствовала длине реконструированного пучка.

Как это следует из данных, представленных на рис. 4, средние значения ФА вдоль кортикоспинальных и лобных косых путей справа (на интактной стороне) были выше или оставались равны таковым слева (на пораженной стороне) практически на всем протяжении. Отмечалось

отсутствие 1-го «пика» в левом КСТ, локализованного в области ножек среднего мозга. Профили ФА левого полушария оказались короче контралатеральных.

Функциональная МРТ. Целью фМРТ являлось определение центров активации головного мозга вследствие движений конечностями и реализации тактильной (поверхностной) чувствительности на стороне поражения в сравнении с интактной стороной, а также определение центров речи. Использовались следующие тесты: движение в локтевых и голеностопных суставах; тактильное раздражение кожи кистей и стоп путем мануального периодического надавливания на их поверхность с одинаковой площадью воздействия и интенсивностью; прослушивание последовательностей словоподобных конструкций (фонем), не связанных друг с другом слов, простых предложений. Для этого была выбрана блоковая парадигма с равными периодами «покоя» и «активного действия». Выбор в пользу активной, а не пассивной парадигмы был сделан из-за противоречивости результатов исследований: в некоторых из них отмечается, что разница в активации мозга при активных и пассивных парадигмах минимальна [13], в других выявляется значимое несоответствие данных парадигм [14]. Движения в локтевых суставах выполнялись в связи с невозможностью высокоамплитудных движений в правом лучезапястном суставе из-за имевших место контрактур. Правильность движений контролировалась визуально через окно между пультовой и аппаратной комнатами: пациент сгибал и разгибал руки в локтевых суставах, сгибал и разгибал стопы в голеностопных суставах на одинаковую величину слева и справа с частотой около 0,5 Гц (цикл сгибание — разгибание за ~2 с). При этом синергичных движений конечностью противоположной стороны во время

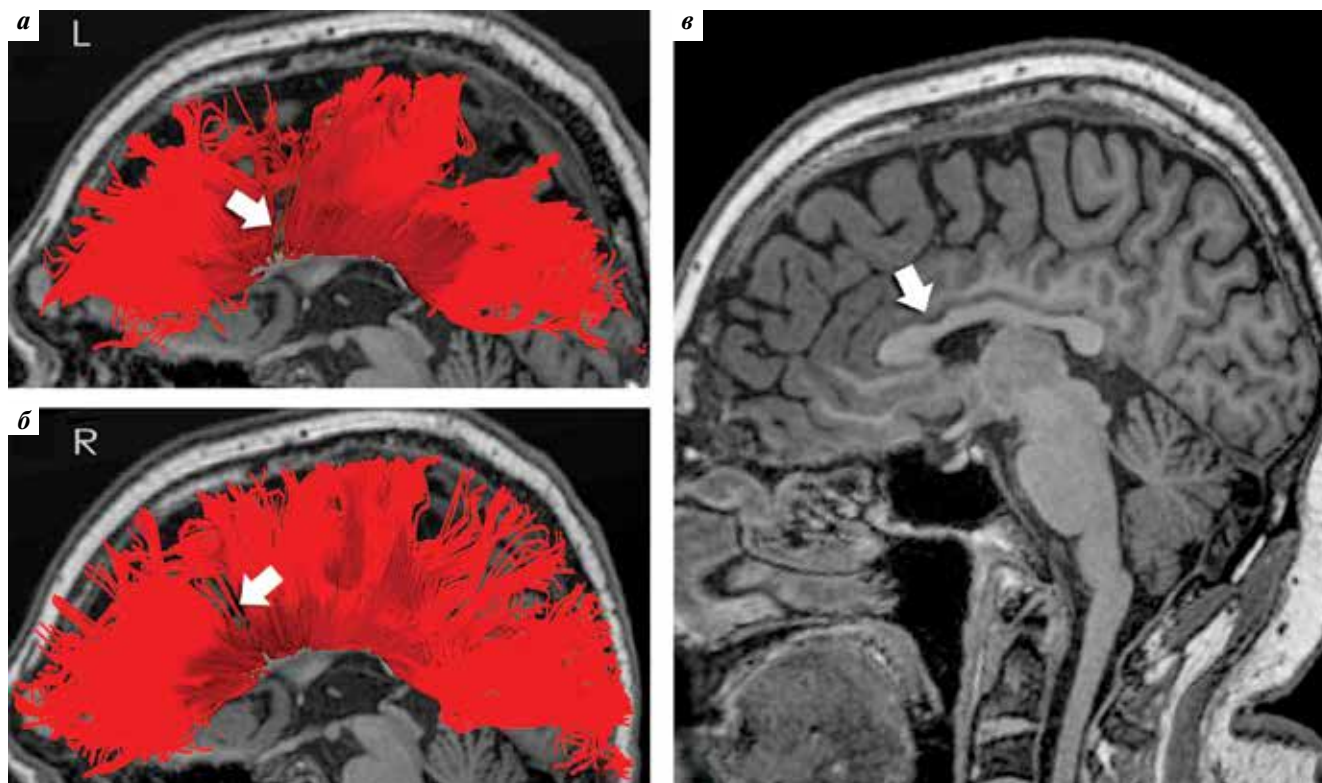


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы (T1-взвешенные) в сагиттальной плоскости (в) с наложением трехмерных данных магнитно-резонансной трактографии (а, б): а – вид слева, б – вид справа

Fig. 3. Magnetic resonance images (T1-WI) is sagittal plane (v) overlaid with anatomical 3D-reconstruction of magnetic resonance tractography (a, б): а – left side; б – right side

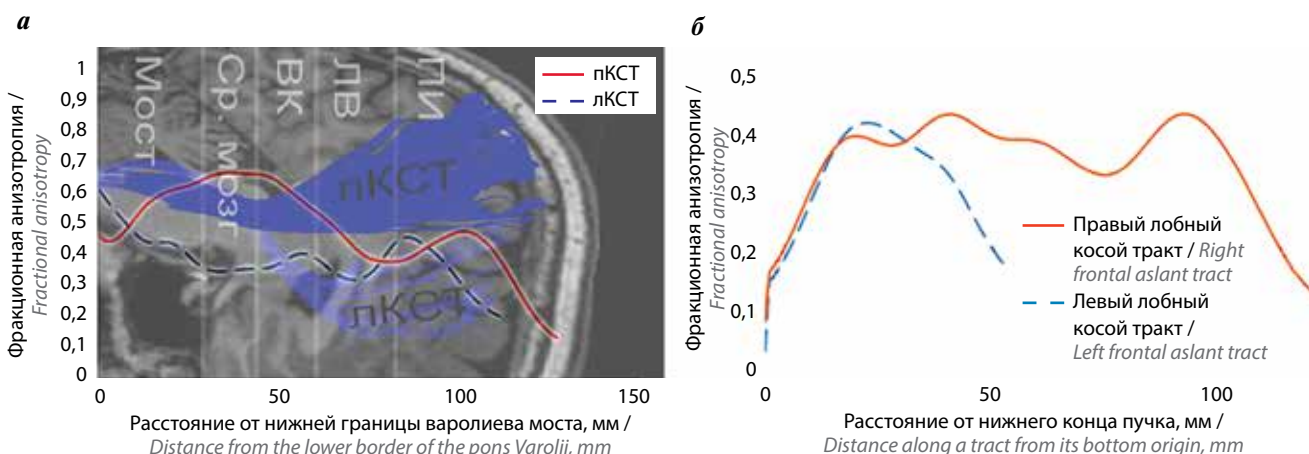


Рис. 4. Фракционная анизотропия вдоль правых и левых кортикоспинальных (а) и лобных (б) косых трактов с примерными анатомическими ориентирами. ВК – внутренняя капсула, ЛВ – лучистый венец, ПИ – прецентральной извилина, пКСТ – правый кортикоспинальный тракт, лКСТ – левый кортикоспинальный тракт, верхняя ЛИ – верхняя лобная извилина, нижняя ЛИ – нижняя лобная извилина

Fig. 4. DTI-related profiles of corticospinal tracts (a) and frontal aslant tracts (б). пКСТ – right corticospinal tract, лКСТ – left corticospinal tract, мост – pons, ср. мозг – mesencephalon, ВК – internal capsule, ЛВ – corona radiata, ПИ – precentral gyrus, нижняя ЛИ – inferior frontal gyrus, левая верхняя ЛИ – left superior frontal gyrus, правая верхняя ЛИ – right superior frontal gyrus

исследования замечено не было, все движения выполнялись в полном объеме.

Применялся стандартный протокол постобработки с использованием программного комплекса Mathlab2018a и SPM12 (статистического параметрического карти-

рования). Предварительно была проведена коррекция движений головы пациента путем корегистрации всех полученных серий изображений к 1-й серии парадигмы с движением левой рукой в фазе покоя. Нормирования к «усредненной» модели мозга (MNI) не проводилось для

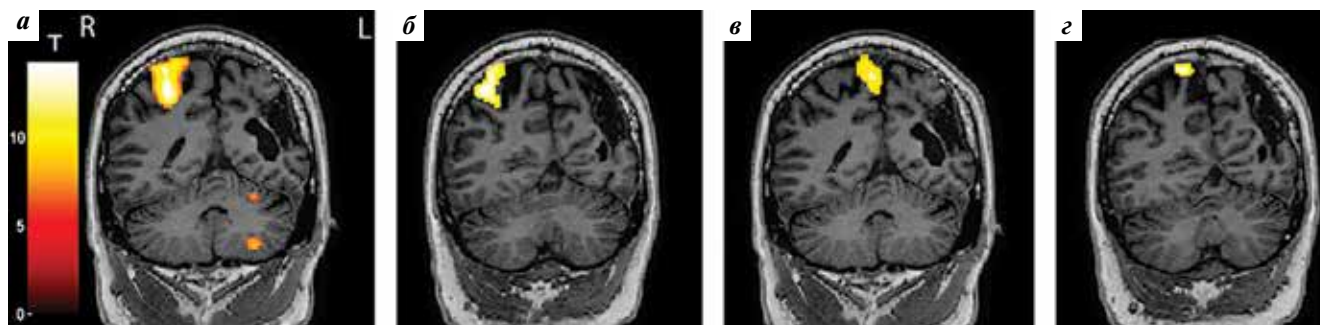


Рис. 5. Магнитно-резонансные томограммы с реконструкцией во фронтальной плоскости и данными функциональной магнитно-резонансной томографии о локализации зон активации левых руки и ноги: а — при движении в локтевом суставе левой руки; б — при тактильной стимуляции левой кисти; в — при движении в левом голеностопном суставе; г — при тактильной стимуляции левой стопы

Fig. 5. Magnetic resonance images in frontal plane overlaid with functional magnetic resonance imaging data: а — during movements in left elbow; б — touching of left hand; в — movements in left ankle; г — touching of left foot

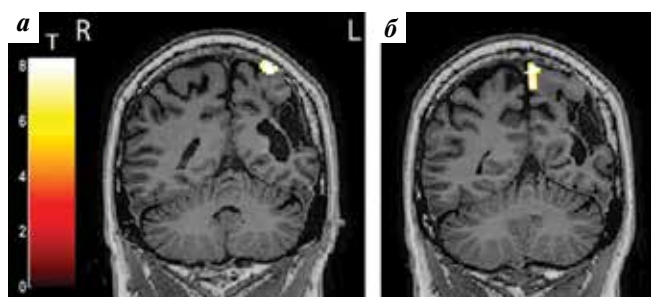


Рис. 6. Магнитно-резонансные томограммы с реконструкцией во фронтальной плоскости и данными функциональной магнитно-резонансной томографии о распределении зон активации коры при тактильной стимуляции правых руки и ноги: а — при тактильной стимуляции правой кисти; б — при тактильной стимуляции правой стопы

Fig. 6. Magnetic resonance images in frontal plane overlaid with functional magnetic resonance imaging data: а — during touching of the right hand; б — touching of the right foot

увеличения разрешающей способности метода. Непосредственно перед получением статистических карт ко всем изображениям применялся гауссовский фильтр размытия $8 \times 8 \times 8$ для уменьшения влияния шума. Полученные данные были автоматически совмещены с T1-взвешенной серией изображений для более точной локализации очагов активации. Статистические параметрические карты были сформированы на основании повоксельного сравнения

при помощи общей линейной модели (GLM). Воксельный порог активации соответствовал $p < 0,05$ с применением коррекции FWE (Family-Wise Error).

В результате тестов, направленных на активацию моторных и чувствительных зон левых конечностей, очаги активации распределились обычным образом: в прецентральной и постцентральной извилинах непораженного правого полушария, согласно классическим данным о корковой проекции чувствительной и двигательной систем по Penfield (рис. 5) [15].

Для центров поверхностной чувствительности правых конечностей характер распределения зон активации также совпадал с классическим: зоны коры, задействованные стимуляцией, определялись в левой (с пораженной стороны) постцентральной извилине: в случае со стопой — по межполушарной щели, с кистью — более латерально (рис. 6).

Результаты фМРТ при тесте, направленном на выявление левосторонних (с пораженной стороны) двигательных центров, не совпадали с классическими представлениями. При движениях в правом голеностопном суставе отмечалась активация в прецентральных извилинах правого и контралатерального полушарий мозга (рис. 7).

Движение в правом локтевом суставе активировало множество обширных зон в обоих полушариях (рис. 8) —

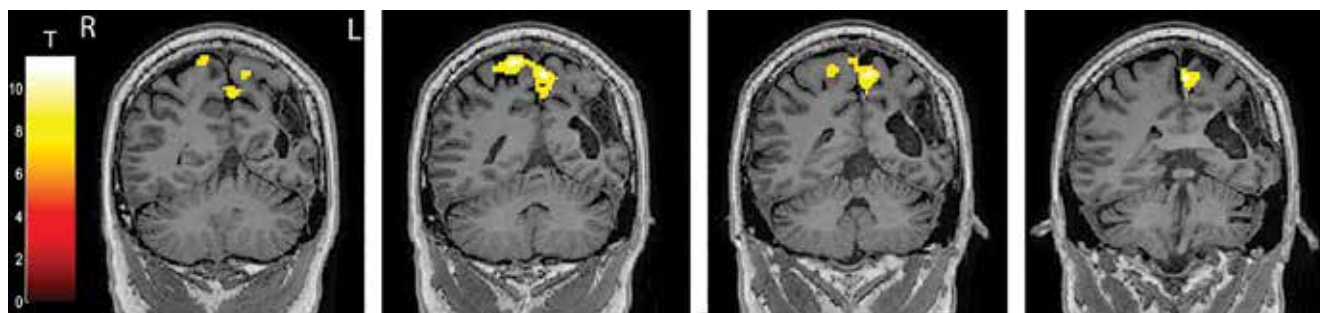


Рис. 7. Магнитно-резонансные томограммы с реконструкцией во фронтальной плоскости и данными функциональной магнитно-резонансной томографии о распределении зон активации при движении в правом голеностопном суставе

Fig. 7. Magnetic resonance images in frontal plane overlaid with with functional magnetic resonance imaging data received during movements in the right ankle

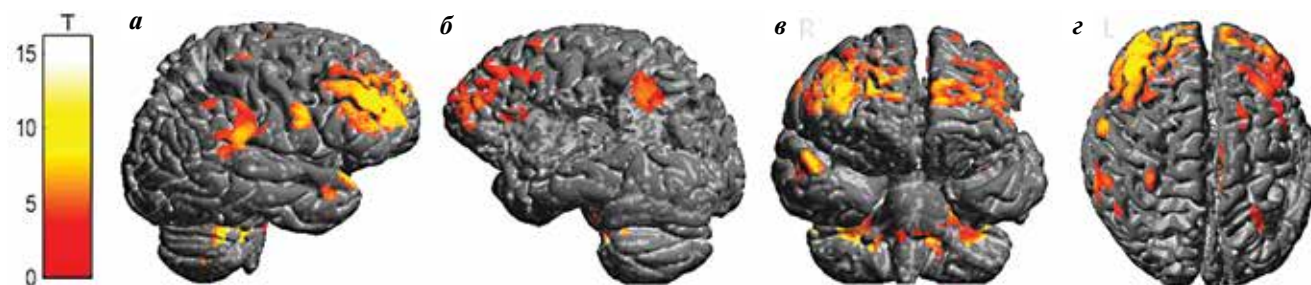


Рис. 8. 3D-реконструкции данных функциональной магнитно-резонансной томографии при движении в правом локтевом суставе с наложением на реконструированные T1-взвешенные изображения с изотропным вокселем (серая шкала): а — вид сбоку на правое полушарие; б — вид сбоку на левое полушарие; в — вид спереди; з — вид сверху

Fig. 8. 3D-reconstruction of T1-WI overlaid with functional magnetic resonance imaging data received during movements in the right ankle: а — right side; б — left side; в — front side; з — top side

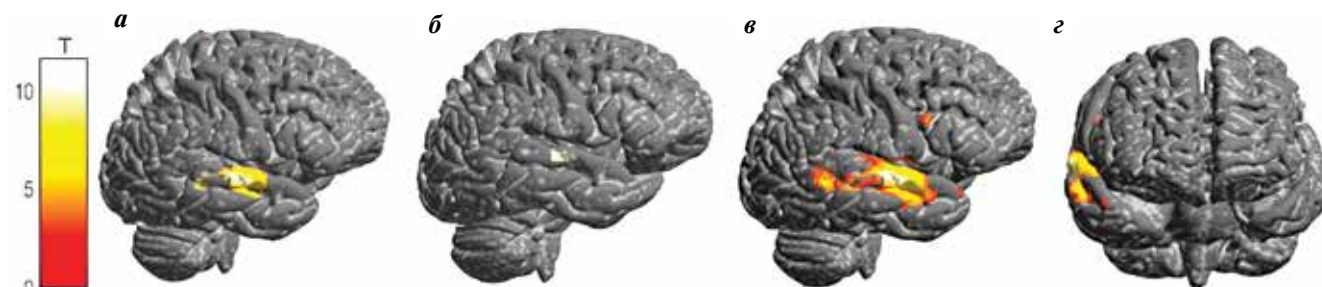


Рис. 9. 3D-реконструкции данных функциональной магнитно-резонансной томографии в тестах на активацию зоны Вернике, с наложением на реконструированные T1-взвешенные изображения с изотропным вокселем (серая шкала): а — активация при прослушивании фонем, вид сбоку на правое полушарие; б — активация при прослушивании отдельных слов, вид сбоку на правое полушарие; в, з — активация при прослушивании простых предложений: в — вид сбоку на правое полушарие, з — вид спереди

Fig. 9. 3D-reconstruction of T1-WI overlaid with functional magnetic resonance imaging data received during hearing speech, right side: а — hearing of phonemes; б — hearing of words; в, з — hearing of sentences

как в прецентральных бороздах, так и в лобных, теменных долях и мозжечке.

Для оценки степени активации зоны Вернике пациенту было предложено прослушать простые предложения с минимальной смысловой нагрузкой, отдельные, не связанные друг с другом слова и словоподобные конструкции — фонемы. Тесты привели к активации зон в верхней височной извилине правого (интактного) полушария (рис. 9).

Обсуждение

По результатам неврологического осмотра были обнаружены признаки последствий перенесенного инсульта в левом полушарии большого мозга: правосторонний гемипарез со спастическими эффектами, правосторонняя гемигипестезия. Клинические проявления подтверждались данными инструментальных методов обследования: при МРТ в левом полушарии мозга визуализировалась обширная зона постинфарктных изменений. Помимо этого, по результатам МРТ были обнаружены признаки, характерные для СДМ, который также подкреплялся данными анамнеза о перинатальном ишемическом инсульте как наиболее вероятной причине наблюдаемых изменений.

По данным проведенного ВЭМ у пациента в интериктальном периоде выявлена региональная эпилептиформная активность в левой височно-теменной

области в виде комплексов острая—медленная волна, медленных комплексов острая—медленная волна амплитудой до 150–200 мкВ. Учитывая наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме, несмотря на медикаментозную ремиссию более 4 лет, отмена противоэпилептической терапии нецелесообразна в связи с риском возобновления эпилептических приступов.

Синдром Дайка—Давыдова—Массона, или церебральная гемиятрофия — состояние, в типичных случаях являющееся следствием ишемического инсульта, имевшего место во внутриутробном или неонатальном периодах. У наблюдаемого нами пациента на МР-изображениях обнаруживались следующие проявления синдрома: смещение срединных структур влево, истончение левой ножки среднего мозга как исход валлеровской дегенерации (см. рис. 1, а), атрофия скорлупы слева (см. рис. 1, б), уменьшение переднелевой части продолговатого мозга — атрофия пирамиды (см. рис. 1, в), утолщение костей свода черепа слева (см. рис. 1, з), увеличение пневматизации левой лобной пазухи с признаками фронтита (см. рис. 1, а).

Известно, что такие серьезные нарушения затрагивают проводящие пути мозга как напрямую, так и опосредованно [16]. У пациента по результатам МР-трактографии отмечалась асимметрия кортикоспинальных

пучков: справа (в интактном полушарии) они были более выражены, чем слева. Это согласуется с данными МРТ, свидетельствующими о сужении левой ножки среднего мозга и уменьшении правой пирамиды продолговатого мозга, что, вероятнее всего, является следствием валлеровской дегенерации после перенесенного левостороннего инфаркта.

Лобные косые тракты участвуют в осуществлении речевых функций [17], как и дугообразный пучок, связывающий центры Вернике и Брока [18, 19]. В описанном случае по данным МР-трактографии лобные косые пучки оказались асимметричными — с меньшей выраженностью слева (со стороны поражения), дугообразный же пучок определился только с одной — правой (интактной) — стороны. М. Catani и соавт. на основании МР-трактографии был проведен анализ симметричности развития дугообразных пучков в зависимости от полушария [20]. Было показано, что у 62,5 % здоровых правшей тракт определялся только с одной (левой) стороны и лишь у 17,5 % пациентов объем дугообразных пучков был схож. Учитывая гипотезу о том, что дугообразный пучок связывает речевые центры [18, 19], которые, в свою очередь, чаще выражено латерализованы [21], можно предположить, что распределение трактов также зависит от степени доминантности полушарий по отношению к реализации речевой функции. Принимая это предположение, данные проведенных нами исследований (МР-трактографии и фМРТ) согласуются в том, что правое полушарие, вероятно, взяло на себя речевую функцию, в связи с чем дугообразный пучок слева мог не сформироваться.

Правый (со стороны интактного полушария) КСТ пациента по результатам МР-трактографии оказался более объемным, чем левый, аналогично лобных косым трактам. Выявленная нами визуальная асимметрия пучков (трактов) была подтверждена значениями ФА — справа (со стороны интактного полушария) она была выше, чем слева (см. рис. 4). Полученный профиль ФА правого (интактного полушария) КСТ оказался весьма схож с результатами исследования A. Sarica и соавт. [22].

Профили левых (с пораженной стороны) КСТ и лобного косого тракта были короче контралатеральных; «пик» левого (с пораженной стороны) КСТ на уровне ножек среднего мозга отсутствовал. Меньшая длина полученных профилей и изменение формы профиля КСТ пораженной стороны мозга, вероятно, связаны с уменьшением объема атрофического полушария (в частности, белого вещества) и, как следствие, деформацией и уменьшением длины самих пучков, вдоль которых строились профили. В описании клинического случая 11-летнего пациента, перенесшего неонатальный инсульт [23], также определялось укорочение КСТ пораженной стороны. При построении профилей авторы измерили среднее значение ФА в проекциях обеих КСТ на аксиальных плоскостях с интервалом

2 мм, что не учитывало геометрию путей и возможную неровность укладки пациента.

Тракты мозолистого тела пациента оказались симметричными, а само мозолистое тело — деформированным. По данным М. Fabri и соавт. [24], в передних отделах ствола мозолистого тела проходят пучки, объединяющие первичные сенсомоторные области и ассоциативные зоны противоположных лобных полушарий. Поражение данных зон в левой лобной доле как раз имело место в описываемом случае, что, вероятно, могло стать причиной истончения мозолистого тела (ввиду утраты тел нейронов и, соответственно, их аксонов) и обеднения пучков в передней части его ствола по данным МР-трактографии.

Вопрос о корковом представительстве различных функций и их детерминированности продолжает оставаться одним из самых актуальных и интересует как научное сообщество, так и врачей. Серьезный вклад в понимание проблемы первичных чувствительных и двигательных центров внес канадский нейрохирург W. Penfield с коллегами. Полученные исследователями при электростимуляции открытого мозга шимпанзе данные [24] были обобщены и наглядно картированы для прецентральных (глубокая и поверхностная чувствительность) и постцентральных (первичные двигательные центры) извилин (рис. 10).

Данные картирования позже подтвердили современные исследователи, обобщив результаты электростимуляции коры во время нейрохирургических операций [26, 27].

На протяжении долгого времени дискуссионным является вопрос о расположении речевых центров. Традиционно выделяются 2 таких центра: расположенный в триангулярной части нижней лобной извилины — зона Брока и расположенный в заднем отделе верхней височной извилины — зона Вернике. Работа J. E. Bogen и соавт., в которой был проанализирован обширный материал исследований на эту тему, позволила авторам констатировать, что область Вернике не имеет четкого местоположения, но всегда локализована в границах височной или лобной доли доминантного полушария (в редких случаях — обоих полушарий) [28]. Это заключение нашло подтверждение, в частности, в результатах недавнего исследования J. R. Binder, использовавшего фМРТ (рис. 11) [29].

Известно, что в популяции примерно у 85 % людей доминантным полушарием является левое, и, как следствие, речевые центры расположены слева [21]. Учитывая это обстоятельство, а также обширное поражение коры головного мозга с вовлечением прецентральной (первичный двигательный центр) и постцентральной (первичный центр поверхностной и глубокой чувствительности) извилин, имеющее место у описываемого пациента, особый интерес представляло расположение зон активации моторных, первичных чувствительных центров и центров речи.

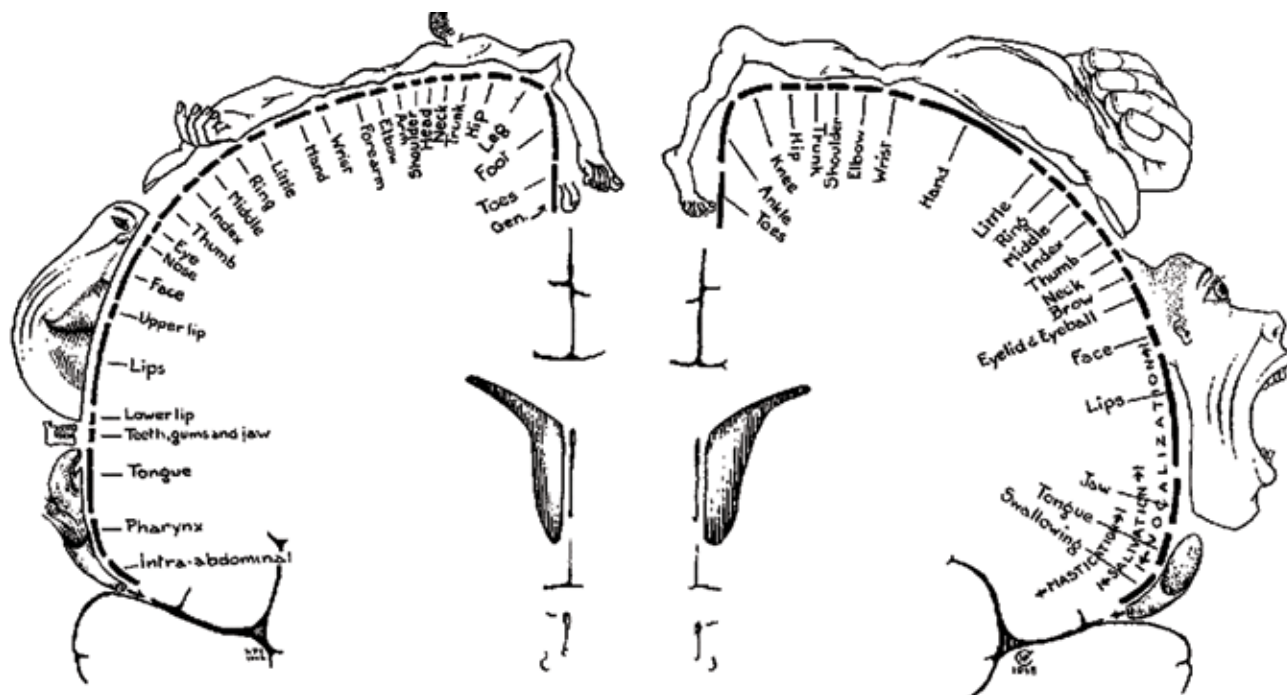


Рис. 10. Карта корковых представительства по W. Penfield и T. Rasmussen: слева — карта поверхностной и глубокой чувствительности (прецентральная извилина), справа — карта первичных двигательных центров (постцентральная извилина). Воспроизведено из [25] с разрешения Osler Library of the History of Medicine, McGill University

Fig. 10. Sensory (left) and motor (right) homunculi, W. Penfield and T. Rasmussen. Reproduced from [25] by permission of the Osler Library of the History of Medicine, McGill University

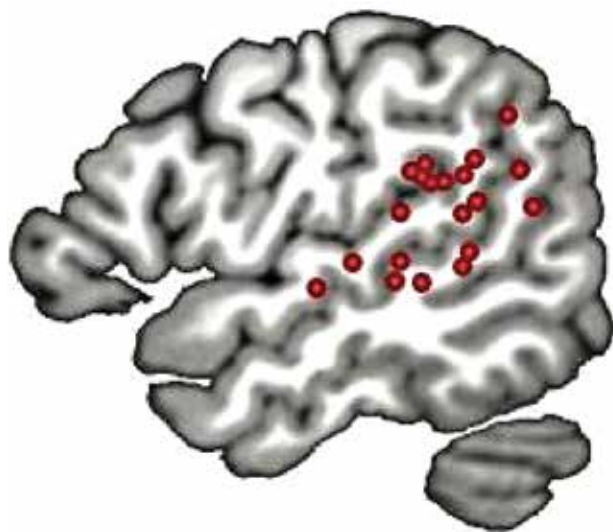


Рис. 11. Обобщенная схема данных функциональной магнитно-резонансной томографии: местоположения центров зон, активация которых была связана с простейшими функциями восприятия речи, без семантической обработки, артикуляции речи или слухового восприятия. Воспроизведено из [29] с разрешения автора

Fig. 11. Cortex map of speech centers (simple speech hearing) of 14 volunteers obtained by functional magnetic resonance imaging. Reproduced from [29] by permission of author

При проведении фМРТ-тестов, направленных на активацию коркового представительства поверхностной чувствительности левой и правой сторон и пер-

вичных двигательных центров левых конечностей, зоны активации распределялись согласно классическим данным — в постцентральных и правой прецентральной извилинах соответственно. В случае с двигательными центрами на стороне поражения все было иначе: при движении в голеностопном суставе очаг активации коры находился в типичном месте с распространением в контралатеральное полушарие; при движении в локтевом суставе активизировались множество областей, что, наиболее вероятно, было сопряжено не с истинным задействованием двигательных зон, а со значительными трудностями выполнения задачи для обследуемого и, как следствие, обуславливало общее физическое и эмоциональное напряжение, влекло за собой активацию зон, ответственных в том числе за когнитивные функции и эмоции. Во время выполнения заданий, направленных на задействование зоны Вернике, активировались области в верхней извилине правой височной доли, что соответствовало классической локализации, но на контралатеральной стороне, что не противоречило результатам других исследований [28, 29].

В настоящем отчете отражается трансформация коры, выражающая способность мозга к изменениям, или пластичности, причем патологоморфологической. Важно, что несмотря на то, что мы имели дело с взрослым человеком, патологические изменения у данного пациента произошли, вероятнее всего, еще до рождения,

таким образом, возможность и пути изменения локализации зон активности являются особенно важными с практической точки зрения, так как иллюстрируют потенциальные возможности системы, лежащей в основе листа восстановительных мероприятий (реабилитации).

В детском возрасте мозг невероятно пластичен и способен к самостоятельной «корректировке» [30]. В первые 5 лет жизни формируются речевые центры и определяется доминантное полушарие. Большинство людей являются правшами с доминантным левым полушарием. У левшей же доминантным полушарием оказывается либо правое, либо правое и левое, так называемое смешанное доминирование (часть типично односторонних центров при этом располагается справа, другая — слева) [21].

В описанном случае, вероятнее всего, произошла такая «корректировка», и вместо пораженного и вторично атрофированного вещества левого полушария центр Вернике переместился в контралатеральное (правое) полушарие — его височную долю, что впоследствии оставило возможность для понимания и генерации речи пациентом. Эту трансформацию подтверждают и результаты МР-трактографии: дугообразный пучок определялся тоже только с правой (интактной) стороны, а лобные косые тракты имели выраженную асимметрию с превалированием с правой стороны. Перенесенный в перинатальном периоде инфаркт оказал большое влияние на структуру мозга и окружающих тканей, что явилось причиной развития СДДМ с его классическими признаками [1].

Данные фМРТ косвенно подтверждают, что центры, ответственные за движения нижней конечностью, были частично скомпенсированы за счет контралатеральной коры, что является вероятной причиной того, почему функция ноги пострадала в меньшей степени. Зоны движения, отвечающие за руки, находились на большем удалении друг от друга, что, возможно, послужило причиной того, что соответствующая область коры в пораженном полушарии не была скомпенсирована, в результате чего дефицит оказался более зна-

чимым. В подтверждение вышеизложенного по данным исследований кортикоспинальный тракт с левой (пораженной) стороны оказался укороченным и деформированным, вероятно, ввиду атрофии полушария, тогда как пучки с правой стороны имели нормальные параметры. Это, в свою очередь, согласовывалось с клиническими данными о двигательном дефиците правых конечностей и отсутствии такового слева.

В любом случае продемонстрирована одна общая тенденция: функции, формировавшиеся после имевшего место инфаркта, оказались сохраненными. В противоположность этому уже имеющиеся к моменту развития патологического состояния связи между сформированными зонами движений и развитыми в этот период двигательными активностями были разрушены и впоследствии частично «компенсированы» другими участками мозга.

Выводы

В отчете продемонстрированы результаты комплексного обследования взрослого пациента с СДДМ. Данные клинического обследования, ВЭМ, МРТ головного мозга, МР-трактографии, фМРТ дополняли друг друга и позволили решить поставленные диагностические задачи.

Описанный случай является доказательством высокой пластичности мозга в период до рождения и в раннем детском возрасте. В большей степени это относится к более поздно развивающимся функциональным центрам, наиболее иллюстративно в данном наблюдении — речевым.

Наш клинический случай, а также данные литературы показывают сложность достижения ремиссии эпилептических приступов при эпилепсии, ассоциированной с СДДМ. В связи с этим изначальная тактика подбора антиэпилептической терапии при данном синдроме должна быть умеренно агрессивной, включая быстрый переход с монотерапии на политерапию при отсутствии эффекта. Также в резистентных случаях должен рассматриваться вопрос о возможном нейрохирургическом лечении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dyke C.G., Davidoff L.M., Masson C.B. Cerebral hemiatrophy with homolateral hypertrophy of the skull and sinuses. *Surg Gynecol Obstet* 1933;57:588–600. DOI: 10.1097/00005053-193406000-00037.
2. Goyal J., Shah V., Rao S., Jindal N. Dyke–Davidoff–Masson syndrome in children. *Internet J Pediatr Neonatol* 2009;10:101–7. DOI: 10.5580/10ad.
3. Ünal Ö., Tombul T., Çirak B., Anlar Ö. Left hemisphere and male sex dominance of cerebral hemiatrophy (Dyke–Davidoff–Masson syndrome). *Clin Imaging* 2004;28:163–5. DOI: 10.1016/S0899-7071(03)00158-X. PMID: 15158218.
4. Slon V., Hershkovitz I., Peled N. Dyke–Davidoff–Masson syndrome in a 6,000-year-old skull. *Neuroradiology* 2012;54(12):1413–5. DOI: 10.1007/s00234-012-1045-5. PMID: 22562693.
5. Pendse N.A., Bapna P., Menghani V., Diwan A. Dyke–Davidoff–Masson syndrome (DDMS). *Indian J Pediatr* 2004;71:943. DOI: 10.1007/bf02830843. PMID: 15531842.
6. Shetty D.S., Lakhkar B.N., John J.R. Dyke–Davidoff–Masson syndrome. *Neurol India* 2003;51:136. PMID: 12865560.
7. Thakkar P.A., Dave R.H. Dyke–Davidoff–Masson syndrome: A rare cause of cerebral hemiatrophy in children. *J Pediatr Neurosci* 2016;11(3):252–4. DOI: 10.4103/1817-1745.193365. PMID: 27857800.
8. Osborn A.G., Hedlund G., Salzman K.L. *Osborn's Brain*. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 2017. Pp. 1114–1115.

9. Ayas Z.Ö., Asil K., Öcal R. The clinico-radiological spectrum of Dyke–Davidoff–Masson syndrome in adults. *Neurol Sci* 2017;38(10):1823–8. DOI: 10.1007/s10072-017-3074-7. PMID: 28733757.
10. Atalar M.H., Icgasioglu D., Tas F. Cerebral hemiatrophy (Dyke–Davidoff–Masson syndrome) in childhood: clinicoradiological analysis of 19 cases. *Pediatr Int* 2007;49(1):70–5. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02299. PMID: 24843434.
11. Dutta A., Bose S., Sen K. et al. Refractory seizure in childhood: Dyke–Davidoff–Masson syndrome revisited. *Oman Med J* 2016;31(4):304–8. DOI: 10.5001/omj.2016.58. PMID: 27403244.
12. Diestro J.D.B., Dorotan M.K.C., Camacho AC et al. Clinical spectrum of Dyke–Davidoff–Masson syndrome in the adult: an atypical presentation and review of literature. *BMJ Case Rep* 2018; 2018:bcr-2018-224170. DOI: 10.1136/bcr-2018-224170. PMID: 29973410.
13. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А. и др. ФМРТ и ЭЭГ реакции мозга здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* 2014;64(5):488–99. [Boldyreva G.N., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A. et al. EEG and fMRI Reactions of a Healthy Brain at Active and Passive Movements by a Leading Hand. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I.P. Pavlova* 2014;64(5):488–99. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0044467114050049. DOI: 10.7868/S0044467114050049.
14. Reddy H., Floyer A., Donaghy M., Matthews P.M. Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation: comparison of active and passive tasks. *Exp Brain Res* 2001;138:484–91. DOI: 10.1007/s002210100732. PMID: 11465747.
15. Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–443. DOI: 10.1093/brain/60.4.389.
16. Wang Y., Liu G., Hong D. et al. White matter injury in ischemic stroke. *Prog Neurobiol* 2016;141:45–60. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.04.005. PMID: 27090751.
17. Dick A.S., Garic D., Graziano P., Tremblay P. The frontal aslant tract (FAT) and its role in speech, language and executive function. *Cortex* 2019;111:148–63. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.10.015. PMID: 30481666.
18. Catani M., Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 2008;44(8):953–61. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.04.002. PMID: 18614162.
19. Ivanova M.V., Isaev D.Y., Dragoy O.V. et al. Diffusion-tensor imaging of major white matter tracts and their role in language processing in aphasia. *Cortex* 2016;85:165–81. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.04.019. PMID: 27289586.
20. Catani M., Allin M., Husain M. et al. Symmetries in human brain language pathways predict verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:17163–8. DOI: 10.1073/pnas.0702116104. PMID: 26567270.
21. Kaufman D.M., Geyer H.L., Milstein M.J. Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists (8th edn). Amsterdam: Elsevier, 2017. Pp. 151–176.
22. Sarica A., Cerasa A., Valentino P. et al. The corticospinal tract profile in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2017;38(2):727–39. DOI: 10.1002/hbm.23412. PMID: 27659483.
23. Gordon A.L., Wood A., Tournier J.D., Hunt R.W. Corticospinal tract integrity and motor function following neonatal stroke: a case study. *BMC Neurol* 2012;12:53. DOI: 10.1186/1471-2377-12-53. PMID: 22776078.
24. Fabri M., Pierpaoli C., Barbaresi P., Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol* 2014;6(12): 895–906. DOI: 10.4329/wjrv.v6.i12.895.
25. Penfield W., Rasmussen T. The cerebral cortex of man. New York: Macmillan, 1950. 248 p.
26. Roux F.E., Djidjeli I., Durand J.B. Functional architecture of the somatosensory homunculus detected by electrostimulation. *J Physiol* 2018;596(5):941–56. DOI: 10.1113/JP275243. PMID: 29285773.
27. Roux F.E., Niare M., Charni S. et al. Functional architecture of the motor homunculus detected by electrostimulation. *J Physiol* 2020. DOI: 10.1113/JP280156. PMID: 32857862.
28. Bogen J.E., Bogen G.M. Wernicke's region: where is it? *Ann NY Acad Sci* 1976;290:834–3. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb25546.x. PMID: 1070943.
29. Binder J.R. The Wernicke area. Modern evidence and a reinterpretation. *Neurology* 2015;85:2170–5. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002219. PMID: 26567270.
30. Silveira-Moriyama L. Neuroplasticity and neuromodulation in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(1):3. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.11.011. PMID: 28010918.

Вклад авторов

И.С. Гумин: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
И.Л. Губский, М.Б. Миронов, Ю.В. Рублева: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Е.Р. Мойзыкевич, С.Г. Бурд: обзор публикаций по теме статьи;
В.Г. Лелюк: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

I.S. Gumin: publications review, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
I.L. Gubskiy, M.B. Mironov, Yu.V. Rubleva: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
E.R. Moizykevich, S.G. Burd: publications review;
V.G. Lelyuk: research design development, analysis of the obtained data, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Гумин / I.S. Gumin: <https://orcid.org/0000-0003-2360-3261>
И.Л. Губский / I.L. Gubskiy: <https://orcid.org/0000-0003-1726-6801>
М.Б. Миронов / M.B. Mironov: <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>
Ю.В. Рублева / Yu.V. Rubleva: <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>
Е.Р. Мойзыкевич / E.R. Moizykevich: <https://orcid.org/0000-0001-8618-1663>
С.Г. Бурд / S.G. Burd: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>
В.Г. Лелюк / V.G. Lelyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed an informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 01.04.2020. Принята к публикации: 13.03.2021.

Article submitted: 01.04.2020. Accepted for publication: 13.03.2021.



Новые возможности повышения квалификации врачей в области медицинской генетики

New opportunities for advanced training of doctors in the area of medical genetics

С января 2021 г. в Москве в составе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») начал работу новый Институт высшего и дополнительного профессионального образования (ИВиДПО). Созданная структура призвана стать ведущим центром подготовки специалистов по программам дополнительного профессионального образования в области клинической и лабораторной генетики. Сегодня для выполнения поставленной цели в составе Института силами сотрудников ФГБНУ «МГНЦ» организованы 12 кафедр по различным направлениям медицинской генетики, в том числе офтальмогенетики, молекулярной генетики и биоинформатики, биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ, цитогенетики и хромосомных болезней, генетики неврологических болезней, дыхательной системы, эндокринных болезней, онкогенетики, биоэтических проблем медицинской генетики. Преподавательский состав включает 50 ведущих специалистов — членов Международного консорциума Orphanet, экспертных групп по разработке клинических рекомендаций, ученых международного уровня. Институт возглавил директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, член-корреспондент РАН Сергей Иванович Куцев.

Стремительное развитие возможностей молекулярно-генетической диагностики сегодня ставит врача в особые условия. Независимо от своей клинической специализации и научных интересов врач сегодня обязан знать основы медицинской генетики, уметь ставить задачу перед лабораторией и участвовать в интерпретации результатов молекулярно-генетического анализа. Первое время обучающие циклы на обязательной основе будут содержать информацию по основным понятиям медицинской генетики с последующим углублением в конкретную область специализации кафедры. Институт является платформой для информирования врачей о достижениях сотрудников лабораторий ФГБНУ «МГНЦ» в диагностике орфанных болезней, что обеспечит внедрение новых возможностей в клиническую практику в кратчайшие сроки. К настоящему времени активная работа всех подразделений ФГБНУ «МГНЦ» привела к росту выявляемости редких болезней, о чем свидетельствуют показатели последних 5 лет.

В ИВиДПО предусмотрена эффективная система вертикального и горизонтального преподавания, когда преподаватели одной кафедры проводят занятия на других, что позволяет обучающимся получать весь объем актуальных знаний на конкретный момент времени. Кроме того, происходит полезный обмен информацией и между преподавателями, что существенно влияет на выбор тематики, подготовку и содержание последующих курсов. С учетом появившихся возможностей в лечении отдельных наследственных болезней информированность и настороженность о совсем «нередких редких» болезнях изменили судьбу и качество жизни многих пациентов и их близких. Все больше и больше внимания требует освещение вопросов современных механизмов генной терапии, способов, методов и критериев оценки ее эффективности. Описание новых генов открывает возможности для создания методов лечения, что также требует точного диагноза на основе ДНК-исследования на самых ранних сроках развития патологии. Задача кафедры — повышать уровень знаний и настороженности среди педиатров, неврологов и генетиков для максимально раннего выявления наследственных болезней, а также своевременного назначения лечения для тех их форм, для которых уже предложены генетические терапевтические подходы. Изменение стереотипов отношения к генетике как к дисциплине, не имеющей большого значения для лечебного дела, повышение знаний о наследственных болезнях, которые могут манифестировать в позднем возрасте, также являются задачами работы кафедр созданного Института. Все это в конечном итоге позволит уменьшить медико-социальную и финансовую нагрузку на общество.

Сегодня в Российской Федерации работает всего 340 генетиков, а такие специальности, как врач-генетик и лабораторный генетик, являются по-настоящему редкими. Имеется большой кадровый дефицит в области биоинформатики, все больше и больше вопросов общество ставит перед специалистами по биоэтике и службами социальной и психологической поддержки пациентов с наследственной патологией. Необходимо знакомить врачей с максимально упрощенной и эффективной маршрутизацией пациентов, постоянно отслеживать и своевременно предоставлять информацию о документах государственного регулирования.

Любой врач общей практики, офтальмолог, пульмонолог, невролог, эндокринолог или ортопед может столкнуться с наследственной патологией, и он должен знать самые распространенные, основные типы болезней, уметь их дифференцировать и своевременно направлять пациента на молекулярно-генетические или цитогенетические исследования. Каждый врач должен быть знаком с этическими проблемами медицинской генетики, с особенностями, которые заключаются, например, в пренатальной диагностике патологических и непатологических признаков, проблемами бессимптомных носителей генотипов, а также обсуждать прогноз возможных проявлений нарушений во взрослом возрасте. Мы все должны правильно понимать «секрет-

ность» генетической информации и уметь правильно вести разъяснительную работу с членами семьи или непосредственно с пациентом с установленным диагнозом.

Для подготовки таких специалистов и открыт ИВидПО. Нет сомнения, что выпускники данного Института, созданного на базе ФГБНУ «МГНЦ», будут востребованы в медико-генетических консультациях по всей России. Активно ведется целевое обучение специалистов для дальнейшей работы в региональных медицинских учреждениях, испытывающих острую нехватку кадров.

Более подробно со структурой Института можно ознакомиться на сайте www.med-gen.ru.

Резолюция по итогам интерактивного круглого стола «Вопросы оказания медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии»

Resolution on the results of the interactive round table “Issues of medical care in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy”

17 июня 2020 г. в онлайн-формате состоялось заседание экспертной группы по приобретенным болезням периферического нейромоторного аппарата с участием специалистов ведущих федеральных и региональных неврологических и педиатрических учреждений.

Заседание было посвящено проблемам диагностики и лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). Рассматривались причины недостаточной информированности врачей об орфанных болезнях, подлежащих лечению, на этапе получения образования в Российской Федерации, организация помощи больным, включая обеспечение дорогостоящим препаратами. Все эксперты пришли к единодушному мнению об актуальности и необходимости скорейшего утверждения национальных клинических рекомендаций по ХВДП, проект которых проходит этап общественного обсуждения на сайте www.neuromuscular.ru, создания российского регистра пациентов. Также было предложено увеличить объем проводимых регулярных образовательных и научных мероприятий для поддержания и повышения информированности врачебного сообщества на всех уровнях. Все принятые решения круглого стола были оформлены в виде представленной ниже резолюции.

Целью круглого стола явились выявление актуальных проблем диагностики и лечения ХВДП в РФ, поиск оптимальных решений для улучшения качества медицинской помощи пациентам с данной нозологией.

Говоря о медико-социальной значимости ХВДП, необходимо отметить, что заболевание относится к категории хронических состояний, существенно влияющих на качество жизни и приводящих к инвалидизации в случае своевременного не оказания медицинской помощи. В исследовании голландского Медицинского центра Университета Эразма при оценке по числовой рейтинговой шкале для боли (NPRS) и шкале выраженности усталости (FSS) показано, что 11 % больных имели выраженные сенсорные расстройства, а до 74 % отмечали выраженную мышечную слабость. По данным исследования в Германии, среднее значение по международной шкале инвалидизации INCAT оказалось на уровне 3,3, что означает, что большинство пациен-

тов с ХВДП не справляются со стандартными повседневными нагрузками (например, расстегивание молнии, использование ножа и вилки). Показатели качества жизни по опроснику EQ-5D в английской когорте больных были на уровне 0,62–0,68 в немецкой когорте, что значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми.

В рамках комплексной деятельности по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с ХВДП российское научно-практическое сообщество планомерно работало и продолжает работать над вопросами доступности медицинской помощи данным пациентам. Так, в 2019 г. ХВДП была включена в расширенный орфанный перечень Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ). В течение 2020 г. рабочей группой был создан проект федеральных клинических рекомендаций, который представлен на утверждение в 2021 г. Это станет основой для дальнейших шагов по совершенствованию алгоритма помощи пациентам на федеральном и региональном уровнях. В 2020–2021 гг. основные усилия направлены на мероприятия по совершенствованию диагностики и маршрутизации пациентов с ХВДП, обсуждение проблем финансирования лекарственной терапии и создание федерального регистра пациентов.

Вопросы диагностики пациентов с ХВДП сегодня являются ключевыми и в первую очередь связаны с недостаточной информированностью врачебного сообщества об особенностях развития, течения и существующих формах ХВДП. Вызывают беспокойство низкий уровень подготовки врачей функциональной диагностики, недостаточное знание врачей о возможностях нейрофизиологического обследования и обязательного проведения люмбальной пункции при постановке диагноза, особенно с учетом отсутствия лабораторных и инструментальных тестов для исключения ХВДП-подобных полинейропатий. Подчеркнуто, что решение данных проблем требует комплексного подхода. Также необходимо открыто поднимать вопросы улучшения финансирования терапии орфанных болезней, внесенных в перечень МЗ РФ, как на региональном, так и на федеральном уровне. Конкретизация

маршрутизации пациентов с ХВДП должна касаться всех этапов с определением меры ответственности в каждом конкретном случае. Многим больным годами не могут поставить корректный диагноз, что создает условия для инвалидизации и даже угрозы жизни и влечет за собой дополнительные финансовые затраты. Создание регистра позволит отследить судьбу каждого больного, особенно с учетом достижения возможной ремиссии на фоне патогенетической терапии.

Доступность лекарственной терапии для пациентов с ХВДП в регионах, к сожалению, весьма ограничена, хотя с формальной точки зрения механизмы обеспечения лекарственными средствами данных пациентов закреплены в законодательстве. К примеру, в рамках льготного лекарственного обеспечения (дети также входят в группу льготников) пациенты с ХВДП должны получать внутривенные иммуноглобулины. Пациенту выдается препарат по льготе (после чего препарат вводится в дневном стационаре), либо стационар сам закупает иммуноглобулины и получает возмещение за счет средств системы ОМС. Между тем в регионах эта система работает не всегда. Для льготников могут возникать проблемы с введением в стационар препарата, который был получен по льготе. Тарифы ОМС, к сожалению, не покрывают затрат на внутривенные иммуноглобулины, так как для лечения ХВДП требуются высокие дозы. Для решения сложившейся проблемы планируется актуализировать данные вопросы на федеральном и региональном уровнях, и в первую очередь путем утверждения МЗ РФ клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХВДП. Отсутствие клинических рекомендаций не только не позволяет своевременно выявлять заболевание и оказывать помощь пациентам, но также увеличивает финансовое бремя, ложащееся на бюджет пациента и государства.

В результате обсуждения перечисленных проблем были предложены следующие шаги для улучшения диагностики и лечения ХВДП в РФ:

1. Провести общественное обсуждение текста клинических рекомендаций по ХВДП на ежегодной конференции по проблемам нервно-мышечных болезней в 2020 г., а также на сайте Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (www.neuromuscular.ru) с участием профильных специалистов и всех заинтересованных лиц.
2. В I квартале 2021 г. направить финальный текст клинических рекомендаций в МЗ РФ на утверждение.
3. Продолжить образовательные мероприятия (вебинары, конференции) с участием представителей федеральных и региональных центров для повышения информированности врачебного сообщества по проблемам приобретенных аутоиммунных болезней периферических нервов.
4. Приступить к созданию национального регистра пациентов с ХВДП в I квартале 2021 г.

5. Для обеспечения технической поддержки привлекать к помощи социально ответственный бизнес, благотворительные фонды и пациентские организации.

С резолюцией, принятой участниками интерактивного круглого стола «Вопросы оказания медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии», можно ознакомиться на сайте Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (www.neuromuscular.ru), а также у профильных специалистов.

Председатели экспертного совета: Супонева Н.А., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (ФГБНУ НЦН, Москва); Гришина Д.А., к.м.н. (ФГБНУ НЦН, Москва).
Секретарь: Кириченко О.А. (ФГБНУ НЦН, Москва).

В заседании круглого стола приняли участие и подписали настоящую резолюцию:

Авксентьева М.В., д.м.н., профессор (РАНХиГС, Москва); Алексеева Т.М., д.м.н. (НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург); Алифиров В.М., профессор, д.м.н. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Бардаков С.Н. (ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург); Белоногов В.А. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Булыгин Н.А. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Гинзберг М.А., к.м.н. (ФГБНУ НЦН, Москва); Гора М.Ю. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Дугина Е.А., д.м.н. (ГАОУ СО «Многопрофильный КМЦ «Бонум», Екатеринбург); Заславский Л.Г., д.м.н., профессор (ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, ЛОКБ, Санкт-Петербург); Исаева Н.В., д.м.н., профессор (КрасГМУ, Красноярск); Кандан Б.М. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Каменских Е.М. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Малкова Н.А., д.м.н. (ОЦ рассеянного склероза, Новосибирск); Михайлов М.П. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Мусаева Р.Б. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Никитин С.С., д.м.н., профессор (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва); Новиков Д.В. (ГБУЗ «Приморская ККБ №1», Владивосток); Острова К.А. (ГБУ РО РОКБ Ростов-на-Дону); Попова Н.А. (ГАОУ ГКБ №7, Казань); Руденко Д.И., д.м.н., профессор (ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГМПБ №2, Санкт-Петербург); Сажнева М.А. (ТГУ им. Г.Р. Державина, Тамбов); Самбу-Хоо С.М. (ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск); Смагина И.В., д.м.н., профессор (ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский ГМУ» МЗ РФ, Барнаул); Смирнова Ю.В. (ГУЗ «Липецкая РБ», Липецк); Стамо Э.В. (Ставропольская ККБ, Ставрополь); Сорокина Е.А. (КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул); Стучевская Т.Р., к.м.н. (ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, ГМПБ №2, Санкт-Петербург); Хайрулов М.А. (ГАОУ РКБ МЗ РТ, Казань); Цыганенко Е.В., к.м.н. (РКБ МЗ Чувашии, Чебоксары); Чекашкина В.В. (ПСПГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург); Шестакова Н.Б. (ОДБ, Тамбов).