

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Клинико-генетические
характеристики дистальных
артрогрипозов, обусловленных
мутациями в гене *PIEZO2***

**Глутаровая ацидурия типа 1
у детей. Клиническое
представление 46 случаев,
диагностированных в России**

**Острые и хронические дизиммунные
полиневропатии в условиях
пандемии COVID-19: патогенез,
особенности клинической картины,
диагностики и терапии**

**Медиальный подошвенный
нерв: нормативные параметры
электронейрографического
исследования у взрослых**

NEUROMUSCULAR 2

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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Верстка 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. № 2. 1–84.

Сдано в печать: 07.09.2021
© 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

2 ^{ТОМ 11}
'21

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)

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

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

The journal "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

2^{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 2. 1-84.
Submitted: 07.09.2021.

©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 formolecular 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)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева, Г.В. Лавренова, Н.В. Скрипченко,
М.А. Бедова, А.А. Комазов*
**Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния
(типо- и аносмией) (обзор литературы) 12**
- А.Е. Хрулев, Н.А. Шиянова, С.Н. Сорокоумова, Д.С. Касаткин,
В.Н. Григорьева, К.М. Беяков, Е.С. Романова, Д.С. Янкевич*
**Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии
COVID-19: патогенез, особенности клинической картины,
диагностики и терапии (обзор литературы) 17**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Д.А. Гришина, Н.А. Супонева*
**Медиальный подошвенный нерв: нормативные параметры
электронейромиографического исследования у взрослых 28**
- А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
**Эффективность и безопасность применения высокочастотной ритмической
транскраниальной магнитной стимуляции в терапии невралгии
тройничного нерва 35**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Т.В. Маркова, Е.Л. Дадали, С.С. Никитин, А.Ф. Муртазина,
О.Л. Миронович, И.В. Канивец*
**Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов,
обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*. 48**
- В.А. Малько, П.В. Климов, М.П. Топузова, И.В. Яруш, К.В. Симаков,
Т.М. Алексеева*
**Синдром Миллера Фишера, развившийся после перенесенной
инфекции COVID-19 (клинический случай) 56**
- С.В. Михайлова, Е.В. Сайфуллина, П.В. Баранова, В.П. Воронцова, Д.И. Грибов,
М.В. Заживихина, А.Н. Слатецкая, Р.В. Магжанов, В.А. Самохвалов,
М.Н. Вирцева, Л.П. Борщева, Э.Э. Кох, М.В. Новикова, А.В. Аbruкова,
Е.Ю. Беляшова, Н.Ю. Герасименко, Л.В. Гусева, Ж.В. Юхименко,
Н.В. Никитина, Т.И. Беляева, Т.А. Шкурко, Н.А. Пичкур, В.С. Какаулина,
Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, С.А. Коростелев, Д.В. Пьянков, И.В. Канивец,
Н.А. Демина, Е.Ю. Пыркова, Г.В. Байдакова, М.В. Куркина, Е.Ю. Захарова*
**Плутаровая ацидурия типа 1 у детей. Клиническое представление
46 случаев, диагностированных в России 61**

НЕКРОЛОГ

- Памяти КАЗАКОВА Валерия Михайловича 80**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 84

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- V.B. Voitenkov, E.V. Ekusheva, G.V. Lavrenova, N.V. Skripchenko, M.A. Bedova, A.A. Komazov*
Management and rehabilitation of patients with persistent olfactory disorders (hypo- and anosmia) (literature review) 12
- A.E. Khrulev, N.A. Shiyanova, S.N. Sorokoumova, D.S. Kasatkin, V.N. Grigoryeva, K.M. Belyakov, E.S. Romanova, D.S. Yankevich*
Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review). 17

ORIGINAL REPORTS

- D.A. Grishina, N.A. Suponeva*
Medial plantar nerve: normative parameters of an electroneuromyographic study in adults 28
- A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov*
Effects and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in trigeminal neuralgia 35

CLINICAL CASE

- T.V. Markova, E.L. Dadali, S.S. Nikitin, A.F. Murtazina, O.L. Mironovich, I.V. Kanivets*
Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene 48
- V.A. Malko, P.V. Klimov, M.P. Topuzova, I.V. Yarush, K.V. Simakov, T.M. Alekseeva*
Miller Fisher syndrome developed after a previous COVID-19 infection (case report). 56
- S.V. Mikhailova, E.V. Saifullina, P.V. Baranova, V.P. Vorontsova, D.I. Gribov, M.V. Zhivihina, A.N. Slatetskaya, R.V. Magzhanov, V.A. Samokhvalov, M.N. Virtseva, L.P. Borscheva, E.E. Koh, M.V. Novikova, A.V. Abrukova, E.Yu. Belyashova, N.Yu. Gerasimenko, L.V. Guseva, Zh.V. Yukhimenko, N.V. Nikitina, T.I. Belyaeva, T.A. Shkurko, N.A. Pichkur, V.S. Kakaulina, N.L. Pechatnikova, N.A. Polyakova, S.A. Korostelev, D.V. Pyankov, I.V. Kanivets, N.A. Demina, E.Yu. Pyrkova, G.V. Baidakova, M.V. Kurkina, E.Yu. Zakharova*
Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical presentation of 46 cases in Russian families 62

NECROLOGY

In memory of Valery Mikhailovich Kazakov (08.14.1936–03.16.2021)

INFORMATION FOR AUTHORS 84

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16



Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и аносмией) (обзор литературы)

В.Б. Войтенков¹⁻³, Е.В. Екушева^{2,4}, Г.В. Лавренова⁵, Н.В. Скрипченко¹, М.А. Бедова¹, А.А. Комазов^{2,4}

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

²Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50;

⁴ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Владислав Борисович Войтенков vlad203@inbox.ru

Мы представляем обзор литературы и собственные данные по ведению и реабилитации пациентов со снижением или стойкой утратой обоняния – гипо- и аносмией. Для восстановления нарушенной ольфакторной функции предлагаются различные методы терапии: тренинг обонятельной функции, фармакологическое лечение и физиотерапия. Тренировка обонятельной функции проводится с использованием ряда общепринятых протоколов, различающихся в основном применяемым набором запахов и частотой их предъявления. Фармакологическое лечение состоит в местном (интраназальном) или пероральном использовании стероидов, при этом единого мнения об эффективности или приоритете метода применения гормональной терапии нет. В качестве метода физиотерапии рассматривается электростимуляция обонятельных волокон в области их выхода в полость носа (латеральные массы решетчатой кости). Среди всех методов терапии при ольфакторных нарушениях наиболее рациональными являются тренировки с использованием различных запахов.

Ключевые слова: аносмия, гипосмия, реабилитация, инфекция COVID-19

Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Лавренова Г.В. и др. Ведение и реабилитация пациентов со стойким нарушением обоняния (гипо- и аносмией) (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):12–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16.

Management and rehabilitation of patients with persistent olfactory disorders (hypo- and anosmia) (literature review)

V.B. Voitenkov¹⁻³, E.V. Ekusheva^{2,4}, G.V. Lavrenova⁵, N.V. Skripchenko¹, M.A. Bedova¹, A.A. Komazov^{2,4}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9 Professor Popov St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

²Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific Research Center of the Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

³Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russia; 50 Bestuzhevskaya St., Saint-Petersburg 195067, Russia;

⁴Belgorod State National Research University; 85 Pobeda St., Belgorod 308015, Russia;

⁵I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia

Contacts: Vladislav Borisovich Voitenkov vlad203@inbox.ru

We present a review of the literature and our own data on the management and rehabilitation of impairment or persistent loss of the olfactory function – hypo- and anosmia. Approaches for restoring impaired olfactory function can be divided into olfactory training, pharmacological and physiotherapy. Smell training is carried out according to a number of protocols that differ mainly in the used arsenal of smells, as well as in the frequency of their presentation. Pharmacologically, it is proposed to use steroids used both topically (intranasally) and systemically; there is no common view on the effectiveness of this approach. Physiotherapy involve electrical stimulation of the olfactory filaments in the area of their exit into the nasal cavity (lateral masses of the ethmoid bone). In our opinion the most rational approach is the use of training methods using different smells

Key words: anosmia, hyposmia, rehabilitation, COVID-19

For citation: Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Lavrenova G.V. et al. Management and rehabilitation of patients with persistent olfactory disorders (hypo- and anosmia) (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):12–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-12-16.

В современных условиях текущей пандемии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, особую актуальность приобрели вопросы терапии и реабилитации пациентов с нарушениями обонятельной функции разной степени выраженности: от гипо- до аносмии. Общеизвестный термин «аносмия» происходит от древнегреческого «ἀνὸσμή» – «отсутствие обоняния»; соответственно «гипосмия» означает снижение данной функции.

Нарушение функции обоняния – одного из 5 чувств – негативно влияет на качество жизни пациента [1, 2], в ряде случаев приводя к депрессивным расстройствам [2]. Показано, что нарушение ольфакторной функции является одним из ранних признаков нейродегенеративных заболеваний, в частности деменции [3]. Данные магнитно-резонансной воксельной морфометрии демонстрируют уменьшение объема серого вещества обонятельного мозга, в том числе в лимбической системе, у пациентов с аносмией и гипосмией [4]. При нормальном старении снижение обоняния, или гипосмия, обозначаемая как «пресбиосмия», в той или иной степени развивается более чем у половины лиц в возрасте 65–80 лет, а у людей старше 80 лет – более чем в 80 % случаев [5]. Большое число вирусных инфекций, обусловленных вирусами гриппа, риновирусами, Эпштейна–Барр и рядом коронавирусов, может привести к дисфункции системы обонятельного и вкусового анализаторов [6]. При COVID-19 аносмия и гипосмия наблюдаются очень часто как в дебюте заболевания, так и в периоде ранней и поздней реконвалесценции после заболевания; при этом опубликованные данные варьируют от 5 до 72 % [7, 8]. В подавляющем большинстве случаев COVID-19-ассоциированная аносмия у пациентов со среднетяжелым течением инфекции в течение 2 мес с момента развития симптомов разрешается полностью или переходит в гипосмию, однако нередко сохраняет устойчивый характер [9, 10]. Сообщается об атрофии обонятельной луковицы у 1 пациента, перенесшего COVID-19, в периоде ранней реконвалесценции [11]. Таким образом, нарушения ольфакторной функции нередко наблюдаются при целом ряде различных за-

болеваний, при этом новая коронавирусная инфекция имеет достаточно характерную особенность, заключающуюся в поражении обонятельной системы, что предполагает более углубленное изучение данного патологического состояния.

Подходы к ведению пациентов с нарушением обоняния и их реабилитации в настоящий момент достаточно ограничены, но в последнее время их актуальность значительно повысилась в связи с большим количеством больных с COVID-19-ассоциированной аносмией или гипосмией.

Для оценки функции обоняния применяют различные шкалы и опросники: Subjective Olfactometry – субъективная ольфактометрия; Chemosensory Complaint Score Questionnaire – опросник по хемосенсорным жалобам; University of Washington Quality of Life Questionnaire – опросник качества жизни Вашингтонского университета [12]. Применение всех этих диагностических методов исследования позволяет объективизировать эффективность терапевтических мероприятий, направленных на восстановление у пациентов нарушенной ольфакторной функции. При ведении данной категории больных используются фармакологическая терапия, тренировка обонятельной функции и физиотерапевтическое воздействие.

Медикаментозные и физиотерапевтические способы восстановления обонятельной функции описаны в классической справочной литературе по оториноларингологии. Б.Л. Французов и С.Б. Французова (1988) рекомендовали внутримышечное введение витаминов группы В, галантамина гидробромида подкожно, эндонозальный электрофорез 0,25 % растворами цинка сульфата и меди сульфата, комплексный витаминный препарат Аевит [13]. Для восстановления обоняния предлагалось вдыхать эфирные масла растительного происхождения с сильным, но приятным запахом в течение 2 нед и при незначительном эффекте продолжать 2-кратные процедуры еще в течение 3–4 мес [14]. Для тренировки использовались масла розы, лимона, гвоздики, эвкалипта. Для замены масел предложен спектр одорантов, включающий масла розмарина, бергамота, монарды, герани и др.

В нашей клинической практике при гипо- и аносмии мы использовали перед тренировкой обоняния (масла пихты, абисил, можжевельника, бергамота) элиминационную терапию, с этой целью перед сном в полость носа на 10–15 мин вводились мазевые фильтры с мазью Флеминга. Внутрь больным назначали препараты цинка и магния. Эти данные получены нами при гипо- и аносмии, обусловленной различными заболеваниями (в том числе при гипертрофическом, вазомоторном, аллергическом рините, при гриппе, парагриппе); при новой коронавирусной инфекции они не применялись, тем не менее можно предположить, что при ней они также будут эффективны.

Тренировка обонятельной функции проводится с использованием ряда общепринятых протоколов, различающихся в основном применяемым набором запахов и частотой их предъявления [15]. В частности, после тотальной ларингэктомии используется протокол, направленный на восстановление различных уровней функционирования ольфакторной системы: **выявления, различения, идентификации и опознания запахов** [12]. Для этого пациенту предъявляются сильнопахнущие палочки, пропитанные 10 меняющимися и 6 постоянными запахами, с частотой 5 раз в течение 45 мин 1 раз в неделю. На начальном этапе задача пациента состоит в **выявлении** 6 постоянных запахов, при этом он должен указать, чувствует ли он какой-либо запах или нет. При **различении** запахов исследуемый должен определить, являются ли предлагаемые запахи одинаковыми или отличаются друг от друга. Тренировка **идентификации** состоит из 2 этапов: в первую очередь пациент должен почувствовать запах и идентифицировать его среди 4 предъявляемых подсказок; на 2-м этапе идентификация проходит уже без подсказки. При **опознании** запахов 1-й этап также проходит с подсказкой, 2-й — без. Протокол тренировки обонятельной функции представлен в таблице.

Следует отметить, что приводимый протокол является лишь одним из многих, применяемых при лечении нарушений обоняния. Однако подобного рода подходы привлекаются при аносмии и гипосмии, различных по патогенезу, т. е. лечение с помощью тренировки обоняния является универсальным [15]. Исходя из этого, мы считаем допустимым рекомендовать данный или измененный под возможности медицинского учреждения протокол для терапии нарушений обоняния после перенесенного COVID-19.

Существуют разнообразные подходы к восстановлению у пациентов обонятельной функции, в большинстве случаев используются палочки/другие носители, обработанные определенными легко различаемыми запахами. Эффективность данного реабилитационного лечения составляет в среднем 40 %, 45,7 % — при постинфекционной ольфакторной дисфункции и 32,4 % — при посттравматической; статистически достоверного

Протокол тренинга ольфакторной функции OPRAT (Olfactory perception rehabilitation after total laryngectomy — восстановление обонятельного восприятия после тотальной ларингэктомии) (no Longobardi et al., 2020)

The OPRAT (Olfactory perception rehabilitation after total laryngectomy) protocol of olfactory system's training (by Longobardi et al., 2020)

Сессия Session	Активность Activity
1	Объяснение пациенту анатомических и функциональных изменений. Обучение пациента правильному проведению обонятельного маневра. Тренировки по распознаванию 6 постоянных запахов*. Домашнее задание для пациента Explanation of anatomical and functional changes. Learning to perform the olfactory maneuver correctly. Training to recognize 6 persistent smells*. Homework for the patient
2	Выявление пациентом 6 постоянных запахов*. Различение и идентификация сильно отличающихся запахов (например, запаха розы и кожи). Домашнее задание для пациента Identifying 6 persistent odors*. Distinguishing and identifying highly different odors (e. g. rose and leather). Homework for the patient
3	Различение и идентификация отличающихся запахов (например, запаха розы и банана). Опознание пациентом с подсказками 6 постоянных запахов*. Домашнее задание для пациента Distinguishing and identifying different odors (e. g. rose and banana). Identification with prompts 6 permanent odors*. Homework for the patient
4	Различение и идентификация сходных запахов (например, запаха гвоздики и табака). Опознание пациентом без подсказок 6 постоянных запахов*. Домашнее задание для пациента Distinguishing and identifying similar odors (e. g. clove and tobacco). Recognition without prompts 6 permanent odors*. Homework for the patient
5	Различение и идентификация очень похожих запахов (например, запаха лакрицы и аниса). Опознание пациентом без подсказок 10 меняющихся запахов**. Домашнее задание для пациента Distinguishing and identifying very similar odors (licorice and anise). Identification without prompts 10 changing smells**. Homework for the patient

*Постоянные запахи: запах розы, кожи, мяты, лакрицы, гвоздики, аниса.

**Меняющиеся запахи: запахи, наиболее доступные в местности, где проводится реабилитация.

*Permanent odors: rose, leather, mint, licorice, cloves, anise.

**Changing odors: most readily available in the area of rehabilitation.

различия в эффективности методов терапии при гипосмии различного генеза не выявлено [15].

При устойчивом характере гипосмии у пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуется применение раствора будесонида (глюкокортикоидное средство

с выраженным местным противовоспалительным и противоаллергическим действием из расчета 1 мг/2 мл в 250 мл физиологического раствора) в виде орошения каждой ноздри по 3 шприца 20 мл утром и вечером в течение 1 мес [16]. Данный подход основан на положительном опыте интраназального применения бетаметазона и флунизолида, использовавшихся в 1990-х годах у пациентов с anosmией и гипосмией различного генеза [17–19]. Обращает на себя внимание то, что интраназальное введение лекарственных средств рекомендовано проводить в так называемой позиции «head down forward position» (англ. «позиция головой вперед и вниз») (см. рисунок). Однако в ряде работ в конце XX и начале XXI века местное применение стероидов не показало каких-либо достоверных признаков улучшения ольфакторной функции [20, 21].

Пероральное применение лекарственных средств из группы стероидов при нарушении обоняния широко использовалось еще в 50-х годах прошлого века [22]. К сожалению, данный терапевтический подход привел к появлению так называемой стероидзависимой anosmии, проявляющейся в виде обострения клинической симптоматики после отмены препарата после драматического улучшения при его приеме [23]. Тем не менее пероральный прием лекарственных средств этой группы считается более эффективным, чем местное применение [24, 25]. Использование препаратов с α -липоевой кислотой имеет ограниченную эффективность [26]. Показан положительный эффект противогрибковых лекарственных средств у пациентов с риносинуситом и сопутствующей гипосмией [27].

Помимо фармакологической терапии и тренировок обонятельной функции, у пациентов с нарушением обоняния применяются различные методы физиотерапии, в частности, электростимуляция моно- либо биполярным электродом (сила тока — 1–20 мА, частота — 3,17 Гц) латеральных масс решетчатой кости в об-



Позиция пациента для оптимального поступления лекарственных веществ при интраназальном применении

Position for optimal intake of medicinal substances with intranasal administration

ласти выхода волокон обонятельного нерва в полость носа с 2 сторон. Пациенты с anosmией после применения данного метода стимуляции описывают ощущение запаха. Предполагается использование описанного протокола электростимуляции в терапии больных с рефрактерной anosmией [28].

Таким образом, для восстановления нарушенной вследствие ряда патологических состояний ольфакторной функции используются различные терапевтические стратегии, включающие тренировки обоняния, фармакологическое лечение и физиотерапевтическое воздействие. Из рассматриваемых подходов у пациентов с ольфакторными нарушениями оптимальным является использование методов тренировки с разными запахами [29–32].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kollndorfer K., Reichert J.L., Bruckler B. et al. Self-esteem as an important factor in quality of life and depressive symptoms in anosmia: a pilot study. Clin Otolaryngol 2017;42(6):1229–34. PMID: 28236363. DOI: 10.1111/coa.12855.
- Alvarez-Camacho M., Gonella S., Ghosh S. The impact of taste and smell alterations on quality of life in head and neck cancer patients. Qual Life Res 2016;25:1495–504. PMID: 26589527. DOI: 10.1007/s11136-015-1185-2.
- Wongrakpanich S., Petchlorlian A., Rosenzweig A. Sensorineural organs dysfunction and cognitive decline: a review article. Aging Dis 2016;7(6):763–9. PMID: 28053826. DOI: 10.14336/AD.2016.0515.
- Gellrich J., Han P., Manesse C., Betz A. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. Laryngoscope 2018;128(7):1531–6. PMID: 29238983. DOI: 10.1002/lary.27045.
- Attens J., Walker L., Jellinger K.A. Olfaction and aging: a mini-review. Gerontology 2015;61:485–90. PMID: 25968962. DOI: 10.1159/000381619.
- Suzuki M., Saito K., Min W.P. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. Laryngoscope 2007;117(2):272–7. PMID: 17277621. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.
- Berlit P., Bösel J., Gahn G. et al. Neurological manifestations of COVID-19 — guideline of the German Society of Neurology. Neurol Res Pract 2020;2:51. DOI: 10.1186/s42466-020-00097-7.
- Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Бедова М.А. Аносмия и агевзия у пациентов с инфекцией COVID-19. Folia Otorhinolaryngol Pathol Resp 2020;26(3):23–8. [Voitenkov V.B., Ekusheva E.V., Bedova M.A. Anosmia and ageusia in patients with COVID-19. Folia Otorhinolaryngol Pathol Resp 2020;26(3):23–8. (In Russ.)].
- Iannuzzi L., Salzo A.E., Angarano G. et al. Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. Chem Senses 2020;45(9):875–81. PMID: 33033827. DOI: 10.1093/chemse/bjaa066.
- Spinato G., Fabbris C., Polesel J. et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. JAMA 2020;323(20):2089–90.

- PMID: 32320008.
DOI: 10.1001/jama.2020.6771.
11. Chiu A., Fischbein N., Wintermark M. et al. COVID-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. *Neuroradiology* 2020;15:1, 2. PMID: 32930820. DOI: 10.1007/s00234-020-02554-1.
 12. Longobardi Y., Parrilla C., Di Cintio G. et al. Olfactory perception rehabilitation after total laryngectomy (OPRAT): proposal of a new protocol based on training of sensory perception skills. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2095–105. PMID: 32200433. DOI: 10.1007/s00405-020-05918-8.
 13. Французов Б.Л., Французова С.Б. Лекарственная терапия заболеваний уха, носа и горла. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Здоров'я, 1988. 280 с. [Frantsuzov B.L., Frantsuzova S.B. Drug therapy of diseases of the ear, nose and throat. 3rd edn, revised. Kiev: Zdorov'ya, 1988. 280 p. (In Russ.)].
 14. Hummel T., Whitcroft K.L., Andrews P., Altundag A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Suppl* 2017;54(26):1–30. PMID: 29528615. DOI:10.4193/Rhino16.248.
 15. Yan X.G., Gao X., Sun Z.F., Guo Y.C. Efficacy and associated factors of olfactory training in the treatment of olfactory dysfunction. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2018;53(11):815–9. PMID: 30453399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.11.004.
 16. Daval M., Corré A., Palpacuer C. et al. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21:666. PMID: 32690074. DOI: 10.1186/s13063-020-04585-8.
 17. Golding-Wood D.G., Holmstrom M., Darby Y. et al. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996;110:132–5. PMID: 8729495. DOI: 10.1017/s0022215100132967.
 18. Mott A.E., Cain W.S., Lafreniere D. et al. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:367–72. PMID: 9109781. DOI: 10.1001/archotol.1997.01900040009001.
 19. Lund V.J., Black J.H., Szabó L.Z. et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004;42:57–62. PMID: 15224630.
 20. Heilmann S., Huttenbrink K.B., Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004;18:29–33. PMID: 15035568.
 21. El Naggat M., Kale S., Aldren C. et al. Effect of beconase spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J Laryngol Otol* 1995;109:941–4. PMID: 7499945. DOI: 10.1017/s002221510013172x.
 22. Hotchkiss W.I. Influence of prednisone on nasal polyposis with anosmia. *Ann Allergy* 1956;24:278–83. PMID: 13381259. DOI: 10.1001/archotol.1956.03830180028006.
 23. Jafek B.W., Moran D.T., Eller P.M. Steroid-dependent anosmia. *Arch Otolaryngol* 1987;113:547–9. PMID: 3566932. DOI: 10.1001/archotol.1987.01860050093023.
 24. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(5):293–302. PMID: 21357906. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
 25. Fleiner F., Goktas O. Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders—a new application technique. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;63(1):5–9. PMID: 22319709. DOI: 10.1007/s12070-010-0063-z.
 26. Hummel T., Heilmann S., Hüttenbrink K.-B. Lipoid acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076–80. PMID: 12439184. DOI: 10.1097/00005537-200211000-00031.
 27. Hashemi M., Fereidani A., Berjis N. et al. Effectiveness of itraconazole on clinical symptoms and radiologic findings in patients with recurrent chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Adv Biomed Res* 2014;3:162. PMID: 25221765. DOI: 10.4103/2277-9175.139124.
 28. Holbrook E.H., Puram S.V., See R.B. et al. Induction of smell through transthyretinoid electrical stimulation of the olfactory bulb. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9(2):158–64. PMID: 30480384. DOI: 10.1002/alr.22237.
 29. Goncalves S., Goldstein B.J. Pathophysiology of olfactory disorders and potential treatment strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2016;4(2):115–21. PMID: 27529054. DOI: 10.1007/s40136-016-0113-5.
 30. Altundag A., Cayonu M., Kayabasoglu G. et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125(8):1763–6. PMID: 26031472. DOI: 10.1002/lary.25245.
 31. Sorokowska A., Drechsler E., Karwowski M. et al. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55(1):17–26. PMID: 28040824. DOI: 10.4193/Rhin16.195.
 32. Boesveldt S., Postma E.M., Boak D. et al. Anosmia: a clinical review [published correction appears in *Chem Senses* 2017;42(7):607]. *Chem Senses* 2017;42(7):513–23. PMID: 28531300. DOI: 10.1093/chemse/bjx025.

Вклад авторов

В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева: дизайн статьи, написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;
 Г.В. Лавренова: написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;
 Н.В. Скрипченко: проверка интеллектуального содержания статьи, утверждение рукописи к публикации;
 М.А. Бедова, А.А. Комазов: написание текста рукописи.

Authors' contributions

V.B. Voitenkov, E.V. Ekusheva: article's conception, article writing, verification of critically important intellectual content;
 G.V. Lavrenova: article writing, verification of critically important intellectual content;
 N.V. Skripchenko: verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication;
 M.A. Bedova, A.A. Komazov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Войтенков / V.B. Voitenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>
 Е.В. Екушева / E.V. Ekusheva: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>
 Г.В. Лавренова / G.V. Lavrenova: <https://orcid.org/0000-0002-3537-0226>
 Н.В. Скрипченко / N.V. Skripchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>
 М.А. Бедова / M.A. Bedova: <https://orcid.org/0000-0001-8924-5300>

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

Статья поступила: 13.01.2021. Принята к публикации: 24.06.2021.

Article submitted: 13.01.2021. Accepted for publication: 24.06.2021.

Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы)

А.Е. Хрулев¹, Н.А. Шиянова², С.Н. Сорокоумова^{3,4}, Д.С. Касаткин⁵, В.Н. Григорьева¹,
К.М. Беляков^{1,6}, Е.С. Романова¹, Д.С. Янкевич⁷

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия 603950, Нижний Новгород, пл. Минина, 10/1;

²ГБУЗ НО «Павловская центральная районная больница»; Россия, 606103 Нижегородская обл., Павлово, ул. Советская, 24;

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; Россия, 129226 Москва, ул. Лосиноостровская, 24;

⁴ФГКВУ ВО «Новосибирский военный институт им. генерала армии И.К. Яковлева войск национальной гвардии Российской Федерации»; Россия, 630114 Новосибирск, ул. Ключ-Камышенское плато, 6/2;

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

⁶ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Родионова, 190;

⁷ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 107031 Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Контакты: Алексей Евгеньевич Хрулев alexey_khrulev@mail.ru

Дизиммунные полиневропатии представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний с аутоиммунным поражением периферической нервной системы. Редкость данных заболеваний не исключает возможности их развития или обострения у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, что, в свою очередь, потребует проведения своевременной дифференциальной диагностики и неотложной интенсивной и специфической терапии. В статье обобщены актуальные на данный момент сведения, касающиеся механизмов развития, особенностей клинической картины, диагностики и тактики ведения острых и хронических дизиммунных полиневропатий в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, синдром Гийена–Барре, дизиммунные полиневропатии

Для цитирования: Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н. и др. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):17–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review)

A.E. Khrulev¹, N.A. Shiyanova², S.N. Sorokoumova^{3,4}, D.S. Kasatkin⁵, V.N. Grigoryeva¹, K.M. Belyakov^{1,6},
E.S. Romanova¹, D.S. Yankevich⁷

¹Privolzhsky Research Medical University; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603950, Russia;

²Pavlovsk Central District Hospital; 24 Sovetskaya St., Pavlovo, Nizhny Novgorod Region 606103, Russia;

³Russian State Social University; 24 Losinoostrovskaya St., Moscow 129226, Russia;

⁴Novosibirsk Military Institute named after General of the Army I.K. Yakovlev of National Guard Troops of the Russian Federation; 6/2 Klyuch-Kamyshenskoye Plato St., Novosibirsk 630114, Russia;

⁵Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

⁶Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

⁷Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Build. 2, 25 Petrovka St., Moscow 107031, Russia

Contacts: Aleksey Evgenyevich Khrulev alexey_khrulev@mail.ru

Dysimmune polyneuropathies are the etiologically heterogeneous group of diseases with autoimmune damage to the peripheral nervous system. The rarity of these diseases doesn't exclude the possibility of their development or exacerbation in patients infected with SARS-CoV-2, which will require timely differential diagnosis and urgent specific therapy. The article summarizes current information on the mechanisms of development, clinical features, diagnosis and management of acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, Guillain-Barré syndrome, disimmune polyneuropathies

For citation: Khrulev A.E., Shyanova N.A., Sorokoumova S.N. et al. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies in the context of the COVID-19 pandemic: pathogenesis, features of the clinical picture, diagnosis and therapy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):17–27. (In Russ). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

Введение

В настоящее время усилия мирового медицинского сообщества направлены на борьбу с инфекцией, вызванной представителем семейства коронавирусов SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Corona Virus 2), разработку универсальных схем этиотропной и патогенетической терапии, профилактику COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) и ее возможных осложнений. Несмотря на то что SARS-CoV-2 не является вирусом, первично тропным к клеткам нервной системы, доказана высокая вероятность развития при данной инфекционной патологии различных неврологических расстройств, в том числе дизиммунных полиневропатий (ПНП).

Дизиммунные полиневропатии представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний с аутоиммунным поражением периферической нервной системы (ПНС). К острым дизиммунным ПНП относится синдром Гийена–Барре (СГБ) и его варианты в виде острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП), острой моторно-сенсорной аксональной невропатии (ОМСАН), острой моторной аксональной невропатии, синдрома Миллера Фишера (СМФ). Кроме того, СГБ включает редкие атипичные клинические варианты: фаринго-цервико-брахиальную форму, парапаретическую форму с избирательным вовлечением ног, лицевою диплегию или парез отводящих нервов в сочетании с парестезиями, сенсорный атактический вариант, вариант с пандизавтономией [1]. Спектр хронических дизиммунных ПНП включает хроническую воспалительную демиелинизирующую поли (радикуло) невропатию (ХВДП), мультифокальную моторную невропатию (ММН) и парапротеинемические ПНП [2].

Дизиммунные ПНП формально относятся к редкой патологии [3]. Так, СГБ встречается с частотой 0,89–1,89 случая на 100 тыс. населения в мире в год, СМФ описывается примерно в 1 % всех случаев СГБ [4]. Заболеваемость ХВДП составляет 0,7–1,6 случая на 100 тыс. в год, распространенность — 4,8–8,9 случая на 100 тыс. населения [3]. В условиях пандемии COVID-19 ожидается рост заболеваемости дизиммунными ПНП. Патогенетическим обоснованием для такого предпо-

ложения служит сродство вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), имеющимся не только в дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системах, но и на поверхности клеток ПНС.

Помимо особенностей патогенеза и клинических проявлений дизиммунных ПНП, ассоциированных с COVID-19, отдельный интерес представляет тактика ведения пациентов с ранее установленным диагнозом хронических дизиммунных ПНП, проводимой иммуносупрессивной терапией и развившейся COVID-19.

В обзоре сознательно не затрагивалась обширная проблема эффективности, показаний, противопоказаний и переносимости иммунизации против SARS-CoV-2 у пациентов с острыми и хроническими дизиммунными ПНП ввиду недостаточной достоверности и противоречивости имеющихся в литературе данных, недостаточной изученности особенностей патогенеза поствакцинальных осложнений после применения различных имеющихся и появляющихся в употреблении новых вакцин как в целом в популяции, так и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Целью данного систематического обзора явилось обобщение актуальной информации, касающейся развития и особенностей течения острых и хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19. Проанализированы полнотекстовые и реферативные электронные базы данных Scopus и Web of Science и следующие поисково-информационные источники: научная поисковая система PubMed по базам Medline; издательские продукты Elsevier & Springer; поисковые системы PubMed Central; BioMed Central; Free Medical Journals; SSRN; библиографическая база данных Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «COVID-19», «coronavirus infection/коронавирусная инфекция», «SARS-CoV-2», «Guillain-Barré syndrome/синдром Гийена–Барре», «disimmune neuropathy/дизиммунная невропатия».

Патогенетические аспекты поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2

Точные патогенетические аспекты поражения ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 до конца

не изучены. Обсуждаются 2 наиболее вероятных основных механизма развития клинической картины ПНП при COVID-19: прямое вирусное влияние на клетки ПНС или *vasa nervorum* и их вторичное повреждение активированными аутоиммунными клетками.

Первым был описан механизм прямого вирусного поражения с последующим ретроградным аксональным проникновением в ПНС. Данный механизм реализуется через сродство SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ-2, которые представлены во многих органах и тканях организма человека, в том числе и в клетках ПНС [5]. Наибольшая плотность рецепторов АПФ-2 регистрируется на поверхности клеток эндотелия мелких сосудов, в том числе *vasa nervorum*. Поражение эндотелия, опосредованное SARS-CoV-2, позволило отдельным авторам сделать вывод о ведущей роли гематогенного пути поражения ПНС при COVID-19 и его участии в развитии дизиммунных ПНП [6–8]. Вирус также может взаимодействовать с ганглиозидами мембран аксонов и дендритов при помощи сиаловых кислот [9, 10], что приводит к прямому повреждению нервного волокна и попаданию аутоантигенов в системный кровоток. Ряд антигенов SARS-CoV-2 могут иметь строение, близкое к белкам нервной системы, например, к молекуле клеточной адгезии NCAM1. Подобная мимикрия антигенов SARS-CoV-2 может служить основой перекрестных аутоиммунных реакций с аутоагрессией в отношении клеток ПНС [11].

Другим важным механизмом возникновения острых дизиммунных ПНП является вторичное аутоиммунное повреждение, в том числе на фоне развития «цитокинового шторма». SARS-CoV-2 способен инфицировать антигенпрезентирующие клетки [12], а также лимфоциты, что способствует выделению большого количества ряда цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ-6, ИЛ-10 и др.) [13]. Повышенное выделение цитокинов может усиливать прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на клетки ПНС и приводить к развитию вторичного дизиммунного поражения [14–16]. М. Azis и соавт. (2020) обнаружили, что при поражении ПНС на фоне COVID-19 наиболее значительно повышался уровень ИЛ-6, что может свидетельствовать о ведущей роли именно этого цитокина в развитии острых дизиммунных ПНП. Данный факт позволяет не только рассматривать указанный медиатор в качестве биомаркера тяжести течения COVID-19, но и использовать его для прогнозирования развития острых дизиммунных ПНП при тяжелом клиническом течении COVID-19 [17, 18]. Учитывая значительную роль ИЛ-6 в патогенезе дизиммунной ПНП на фоне COVID-19, обсуждается возможность применения тоцилизумаба, препарата рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, при развитии данного состояния. Тоцилизумаб в настоящее время применяют в качестве патогенетической терапии таких

аутоиммунных состояний, как ревматоидный артрит и АНЦА-ассоциированные васкулиты. При COVID-19 тоцилизумаб может назначаться при ухудшении течения заболевания в фазу начала «цитокинового шторма» (3–14-е сутки) до развития бактериальных инфекционных осложнений с учетом клинических и лабораторных данных [2, 19]. Предполагается, что препарат может быть рассмотрен в качестве компонента иммуносупрессивной терапии в случае тяжелого течения COVID-19, ассоциированной с развитием острых дизиммунных ПНП [17].

Таким образом, поражение ПНС при инфицировании SARS-CoV-2 возможно как в результате прямого вирусного воздействия на нервное волокно и эндотелий сосудов нервов, так и за счет не прямой активации дизиммунных реакций, что, в свою очередь, является вероятной причиной развития у пациентов с COVID-19 острых дизиммунных ПНП, а также обострения у них уже ранее имевшихся заболеваний при хронических дизиммунных ПНП.

Острые дизиммунные ПНП как осложнение COVID-19

Синдром Гийена–Барре – синдром остро возникшей поли (радикуло) невропатии, в патогенезе которого определяющую роль играют аутоиммунные механизмы [20]. Клиническая, инструментальная и лабораторная характеристики подтипов СГБ хорошо описаны в учебных пособиях и руководствах [20–22] и здесь не приводятся.

Важным звеном патогенеза острой дизиммунной ПНП считается феномен молекулярной мимикрии, способствующий формированию аутоагрессивных клеток в ответ на попадание в организм инфекционного агента. Манифестацию СГБ при COVID-19 связывают с обнаруженными перекрестными реакциями между S-белком SARS-CoV-2 и NCAM1, а также, возможно, с ганглиозидами ПНС [11].

К настоящему времени у больных COVID-19 описаны все варианты СГБ; преобладают публикации с описанием клинических случаев развития ОВДП, ОМСАН и СМФ. Точных сведений о частоте встречаемости различных вариантов СГБ на фоне COVID-19 не приводится [23–25]. В большинстве публикаций авторы указывают срок 8–14 сут от момента установления диагноза COVID-19 как наиболее вероятный период развития описанных подтипов острых дизиммунных ПНП [26–29]. Возможны как более ранние, так и более поздние сроки манифестации СГБ; описаны случаи развития СГБ на фоне длительно текущей (более 3 нед) тяжелой COVID-19. Указывается на вероятность развития СГБ на фоне бессимптомного течения COVID-19 [26, 30].

Первое сообщение о сочетании СГБ и инфицирования SARS-CoV-2 опубликовали Н. Zhao и соавт. 1 апреля 2020 г. Они представили клинический случай

(от 23 января 2020 г.) развития ОВДП у женщины 61 года, вернувшейся из Уханя (очага инфекции) в январе 2020 г. Интересно, что клиника собственно COVID-19 манифестировала через 7 дней после развития ОВДП. Данные о генезе инфекционного заболевания были подтверждены наличием РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Подобный случай сочетания СГБ и COVID-19 на момент публикации был зарегистрирован впервые, и авторы поставили под сомнение наличие причинно-следственной связи между этими диагнозами [31]. 11 и 24 апреля 2020 г. Z. Sedaghat и соавт. опубликовали описание 2 случаев развития ОМСАН: у мужчины 65 лет (на 14-й день COVID-19) и женщины 70 лет (за 3 дня до развития респираторного синдрома и развернутой клинической картины вирусной инфекции). Авторы впервые высказали мнение о взаимосвязи событий и дизиммунном характере ПНП при COVID-19 [28, 29].

J.B. Caress и соавт. (2020) проанализировали 37 описаний случаев СГБ, ассоциированных с COVID-19, и пришли к выводу о том, что клиническая симптоматика, а также тяжесть течения этой дизиммунной ПНП у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов и у пациентов без COVID-19 существенно не различаются [32]. По данным другого анализа 42 описаний СГБ у пациентов с COVID-19, все пациенты имели достаточно типичную картину заболевания: симметричность поражения отмечалась в 71,0 % случаев, тетрапарез — в 64,3 %, нижний парапарез — в 11,9 %, арефлексия — в 80,9 %, сенсорные нарушения — в 66,7 %, поражение лицевого нерва — в 38,1 % (у 4 из 5 имелась *diplegia facialis*). Острая пандизавтономия была выявлена у 19,5 % пациентов [33].

Белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости отмечалась в 76 % случаев, а демиелинизация по данным электронейромиографии (ЭНМГ) — в половине случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19. Тесты на SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости во всех случаях оказывались отрицательными [32].

Синдром Миллера Фишера является одним из клинических вариантов СГБ и характеризуется наличием офтальмоплегии, мозжечковой атаксии и арефлексии [34]. В настоящее время в литературе имеется несколько сообщений о развитии СМФ на фоне COVID-19 [35–38]. Первая публикация принадлежит С. Gutiérrez-Ortiz и соавт., описавшим 17 апреля 2020 г. 2 случая СМФ у пациентов 39 и 50 лет. Данные были подтверждены положительными результатами определения РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистых оболочек методом ПЦР при отрицательных результатах ПЦР ликвора. В своей статье авторы предположили наличие аберрантного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и дизиммунный характер описанной неврологической симптоматики. Выводы основывались на клинических

данных и подтверждены лабораторными: в сыворотке крови пациентов были обнаружены IgG к ганглиозиду GQ1b [25]. Позднее, 28 мая 2020 г., J.E. Lantos и соавт. описали случай развития клинических проявлений СМФ на 5-й день течения COVID-19. Факт инфицирования SARS-CoV-2 был также подтвержден положительными тестами на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо- и ротоглотки методом ПЦР, однако анти-GQ1b-антитела не были обнаружены, диагноз СМФ был установлен клинически. Авторы предположили, что клиническая картина и патогенез описанных неврологических расстройств были обусловлены не аутоиммунными реакциями, а нейротропизмом SARS-CoV-2 и его взаимодействием с рецептором АПФ-2 клеток ПНС [37]. Ряд авторов указывают на то, что вывод J.E. Lantos и соавт. (2020) может быть ошибочен, так как известно, что при СМФ антитела к ганглиозидам выявляются в 80–95 % случаев, и отрицательный результат не исключает иммунной природы данного синдрома [34, 38].

Вопрос выбора терапии СМФ до начала пандемии COVID-19 не был окончательно решен, поскольку низкая частота встречаемости СМФ не позволяла провести контролируемые исследования. В соответствии с современными принципами терапии СГБ принято назначать иммуноглобулины не позднее 2–4 нед от начала заболевания, что нашло отражение и в клинической практике ведения пациентов с СМФ и COVID-19 [39].

В подавляющем большинстве случаев (87,5 %) в качестве патогенетической терапии СГБ на фоне COVID-19 использовались иммуноглобулины, существенно реже (в 5 % случаев) — плазмаферез. Восстановление наблюдалось в первые 8 нед после манифестации СГБ [32]. Был отмечен 1 летальный исход вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности [40].

Существенным фактором, осложняющим своевременность диагностики СГБ у пациентов с COVID-19, является схожесть клинических симптомов самого вирусного заболевания и острой дизиммунной ПНП как его осложнения. В частности, тяжелое течение COVID-19 сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью и генерализованной мышечной слабостью, что может в равной мере отражать как увеличение объема поражения легких, так и появление клинической картины СГБ. С целью своевременной дифференциальной диагностики СГБ рекомендовано обращать внимание на следующие признаки: СГБ начинается преимущественно остро и нарастает во времени; для большинства форм характерно вовлечение черепных нервов.

Еще одним фактором, затрудняющим своевременность диагностики СГБ, является дифференциальная диагностика ассоциированной с COVID-19 дизиммунной ПНП как с полиневропатиями/миопатиями

критических состояний, так и с поражением мышц, вероятно, вызванным самим SARS-CoV-2 [41]. Обращается внимание на то, что клинически при ПНП критических состояний (в отличие от дизиммунных ПНП) крайне редко отмечается вовлечение черепных нервов [42]. В сложных диагностических случаях показана люмбальная пункция (для СГБ характерна белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости), а также проведение ЭНМГ для уточнения уровня поражения и паттерна повреждения нервов [43]. При ПНП критических состояний ЭНМГ выявляет аксональное повреждение при отсутствии признаков миелопатии, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с СГБ [42]. Дифференциальной диагностике помогают и лабораторные исследования. Так, во всех доступных в литературе случаях поражения мышц на фоне COVID-19 отмечено значительное повышение активности ферментов креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы [41], что также может быть использовано при дифференциальной диагностике данных состояний.

Большое значение у больных COVID-19 имеет также дифференциальный диагноз дизиммунной ПНП и лекарственно-индуцированной ПНП. За время пандемии для лечения COVID-19 использовалось множество вариантов экспериментальной терапии и препаратов с потенциально нейротоксическим эффектом. Оценить в полном объеме все предложенные схемы лечения и их вероятное нейротоксическое действие не представляется возможным, поэтому будут рассмотрены только наиболее часто применявшиеся лекарственные средства. Так, систематическое использование гидроксихлорохина, в том числе у пациентов с COVID-19, может приводить к формированию проксимальных миопатий вследствие длительного блокирования калиевых каналов [44]. Факторами риска в этом случае выступают пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии почек. Важным диагностическим моментом является обратимость клинической картины после отмены препарата [44]. В доступной литературе у больных COVID-19 не было описано случаев лекарственной токсичности в виде острой мышечной слабости на фоне применения фавипиравира, лопинавира, ритонавира, умифеновира [45]. В то же время результаты наблюдения за пациентами с другими вирусными инфекциями показывают, что лопинавир и ритонавир (в отличие от рибавирина) способны вызвать ПНП [46].

В целом в настоящее время недостаточно информации для того, чтобы сделать окончательные выводы о механизмах, частоте встречаемости и сроках развития СГБ у пациентов с COVID-19. Необходимо сохранять настороженность в отношении возможного развития различных подтипов острых дизиммунных ПНП у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно при высоких уровнях ИЛ-6 и тяжелом течении COVID-19 [22, 47–49].

Особенности ведения пациентов с впервые диагностированными хроническими дизиммунными ПНП в условиях пандемии COVID-19

Клинические и электронейрофизиологические характеристики типичной и атипичных (преимущественно дистальная демиелинизирующая симметричная невропатия; асимметричная мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная невропатия (синдром Льюиса—Самнера); изолированная моторная форма; изолированная дистальная сенсорная форма; изолированная сенсорная форма с вовлечением только чувствительных корешков спинномозговых нервов) форм ХВДП хорошо описаны в статьях, учебниках и руководствах [2, 20, 50] и здесь приводиться не будут. Следует также отметить, что в настоящее время ряд авторов причисляют к ХВДП и такую патологию, как хроническая атаксическая сенсорная невропатия с офтальмоплегией, IgM парапротеином, холодowymi агглютинами и антителами к дисисалолизу (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, M-protein, Agglutination Disialosyl antibodies syndrome, CANOMAD) [2].

14 апреля 2020 г. Американская ассоциация нервно-мышечной и электродиагностической медицины (The American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, AANEM) опубликовала единственные на момент написания обзора рекомендации по диагностике и ведению пациентов с хроническими дизиммунными ПНП в условиях пандемии COVID-19 [3]. Согласно рекомендациям AANEM 2020 г., диагностировать ХВДП необходимо в максимально ранние сроки, так как в связи с вероятным прогрессированием аксонального повреждения задержка терапии может привести к ухудшению прогноза. Отдельно подчеркивается, что у пациентов с медленным прогрессированием клинической картины и умеренным неврологическим дефицитом своевременная диагностика может быть затруднена [3]. В условиях пандемии COVID-19 необходимо оценить соотношение риска посещения медицинского учреждения пациентом и срочности проведения диагностических мероприятий. Согласно рекомендациям, всем пациентам с впервые выявленной хронической дизиммунной ПНП в настоящее время предлагается срочная оценка неврологического статуса в амбулаторных условиях. В зависимости от эпидемиологической ситуации для проведения консультации и оценки состояния пациента могут быть использованы телемедицинские технологии [3]. В качестве важного инструмента удаленного обследования предлагается использовать такие шкалы, как INCAT (шкала инвалидизации при воспалительных невропатиях; Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) [51], ONLS (шкала общих ограничений при невропатии; Overall Neuropathy Limitation Scale) [52], I-RODS (шкала инвалидизации при воспалительной невропатии, построенная с помощью Раш-анализа; Inflammatory

Rasch-built Overall Disability Scale) [53], эквивалент для ММН — ММН-RODS (шкала инвалидизации, построенная с помощью Раш-анализа; Rasch-built Overall Disability Scale) [54]. Представленные шкалы по своей сути являются опросниками и удобны для самостоятельного заполнения пациентами или заполнения при помощи медицинского работника с привлечением телемедицинских технологий. Дополнительная оценка силы проксимальной мускулатуры рук, проприоцепции и баланса также может быть осуществлена в дистанционном формате с использованием видеосвязи путем определения способности пациента поднимать руки над головой, располагать их на задней поверхности шеи, стоять на стуле, ходить на небольшое расстояние, выполнять координаторные пробы.

В условиях пандемии для подтверждения впервые выявленной хронической дизиммунной ПНП (ХВДП, ММН и анти-MAG невропатии) в случае тяжелого течения заболевания достаточно использовать рутинные анализы и данные ЭНМГ. Отдельно указывается на отсутствие необходимости в дополнительных обследованиях, если предшествовавшие результаты достаточны для постановки диагноза. В случае развития типичной клинической картины ХВДП рекомендуется начинать лечение без проведения ЭНМГ. При легком и умеренном течении заболевания решение вопроса о необходимости проведения дополнительных исследований должно приниматься исходя из эпидемиологической обстановки [55]. Атипичные формы ХВДП с быстрым прогрессированием, напротив, являются показанием для неотложного проведения ЭНМГ, особенно при мультифокальном поражении, как при синдроме Льюиса—Самнера [55, 56].

В условиях пандемии COVID-19 при первичном обращении пациента с ХВДП и ММН авторами рекомендован максимально быстрый подбор схемы высокодозной внутривенной иммунотерапии иммуноглобулином класса G (ВВИТ) в стационарных условиях с последующей ранней выпиской пациента и продолжением иммуноглобулинотерапии в домашних условиях. Для анти-MAG невропатии позиция ААНЕМ с назначением лечения остается неопределенной. Для пациентов с ХВДП в качестве терапии 2-й линии может также использоваться плазмаферез (при его наличии) или глюкокортикостероиды (ГКС). Для всех рассмотренных типов хронических дизиммунных ПНП рекомендуется избегать назначения цитостатиков [55]. У пациентов с впервые установленным диагнозом решение о тактике лечения должно приниматься исключительно на основе тяжести клинических проявлений. Необходимы соблюдение мер профилактики COVID-19, организация амбулаторных инфузионных центров или введение иммуноглобулинов в домашних условиях, соблюдение рекомендаций по социальному дистанцированию и использованию средств индивидуальной защиты.

Данные о необходимости другой специфической терапии впервые диагностированных хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19, в том числе ритуксимаба, в настоящее время в литературе отсутствуют.

Таким образом, в случае подозрения на дебют ассоциированной с COVID-19 хронической дизиммунной ПНП необходимо провести тщательный клинический осмотр больного и дифференциальную диагностику с ПНП/миопатиями критических состояний и лекарственно-индуцированными ПНП. Желательным является тестирование пациентов с применением валидизированных опросников, в том числе с возможным использованием дистанционных технологий, для уточнения характеристик симптомов заболевания. В сложных диагностических случаях необходимо проведение дополнительных лабораторных анализов и ЭНМГ, при этом при наличии явных признаков ХВДП рекомендовано максимально быстрое назначение терапии иммуноглобулинами или ГКС, по возможности в амбулаторном режиме. Использование цитостатиков не рекомендовано.

Особенности ведения пациентов с ранее установленным диагнозом ХВДП при их заболевании COVID-19

Хроническая демиелинизирующая поли (радикуло) невропатия чаще встречается у людей среднего и пожилого возраста, т.е. в группе, наиболее подверженной риску тяжелого течения COVID-19. Для всех пациентов с ХВДП рекомендовано динамическое наблюдение на предмет инфицирования SARS-CoV-2. Мониторинг и оценка тяжести состояния должны проводиться с использованием дистанционных технологий. В случае предшествовавшей терапии иммуносупрессантами пациенту должна быть дана рекомендация соблюдать самоизоляцию [55]. При появлении новых симптомов или ухудшении состояния, в том числе из-за инфицирования SARS-CoV-2, рекомендовано оценить их тяжесть и, при необходимости, пересмотреть схему терапии. При необходимости очного осмотра или стационарного лечения — соблюдать меры первичной профилактики.

В случае стабильного течения заболевания без поддерживающей терапии или на фоне терапии иммуноглобулинами наиболее оптимальным рекомендованным вариантом патогенетической терапии при ХВДП в условиях пандемии COVID-19 служит начало или продолжение ВВИТ в домашних условиях [55]. Считается, что подкожное введение иммуноглобулинов при ХВДП является не менее эффективным, чем внутривенное [57], но подкожное введение иммуноглобулинов при ХВДП/ММН практически не используется в Российской Федерации. Всем пациентам с клинически стабильной формой течения ХВДП (6 мес и более) рекомендуется решение вопроса о целесообразности продолжения иммуноглобулинотерапии. При развитии

ремиссии, согласно рекомендациям AANEM, предлагается снижение дозы иммуноглобулина при условии наличия возможности и проведения регулярного мониторинга состояния пациента с использованием телемедицинских технологий, обучения пациентов и лиц, осуществляющих уход, и немедленного обращения к лечащему врачу в случае любого ухудшения клинического статуса [55]. В случае приема пациентом ГКС в дозе свыше 10 мг/сут (из расчета преднизолона) существенно повышается риск госпитализаций и неблагоприятных исходов в случае заражения SARS-CoV-2 [58], в связи с чем может быть рекомендовано снижение дозы ГКС до указанных значений с последующим динамическим наблюдением [55]. Применение пациентом инфузий ритуксимаба или прием цитостатиков на период пандемии должны быть приостановлены, особенно при отсутствии явного эффекта от терапии или при параллельном приеме препаратов 1-й линии [55]. Использование иммуносупрессивной терапии вне контекста пандемии является спорным из-за отсутствия доказательной базы при ХВДП.

При нарастании (ухудшении) симптоматики ХВДП необходимо пересмотреть терапию; рассмотреть вопрос о повышении дозы ГКС или возобновлении введения иммуноглобулинов. В случае рефрактерности к препаратам 1-й линии у пациентов с установленным наличием антител к ганглиозидам и отсутствием инфицирования SARS-CoV-2 возможно принятие решения об использовании ритуксимаба с учетом противопоказаний и явном преобладании потенциальной пользы над рисками проводимой терапии [59].

При подозрении на развитие COVID-19 у пациента с ранее установленным диагнозом ХВДП, находящегося на поддерживающей терапии иммуноглобулинами, следует отложить иммуноглобулинотерапию в случае технической невозможности ее проведения. Данные ограничения согласуются со стандартной клинической практикой, когда гриппоподобные симптомы являются противопоказаниями для начала и продолжения введения иммуноглобулинов. Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по определению оптимального временного интервала возобновления патогенетической терапии ХВДП после COVID-19 [55]. Использование плазмафереза в случае инфицирования пациента SARS-CoV-2 не является оправданным [55].

Особенности ведения пациентов с ММН в условиях пандемии COVID-19

Мультифокальная моторная невропатия является множественной моторной нодопатией, протекающей с изолированным асимметричным поражением только двигательных волокон периферических нервов. Типичны следующие характеристики: медленно или «ступенчато» прогрессирующая на протяжении не менее 1 мес фокальная асимметричная слабость мышц конечностей

за счет вовлечения по крайней мере 2 разных периферических нервов; преимущественное вовлечение верхних конечностей; частое (более чем у 50 % пациентов) наличие фасцикуляций и крампи; отсутствие чувствительных расстройств; отсутствие поражения черепных нервов; наличие достоверных блоков проведения в нетипичных для компрессии участках нервов при электрофизиологических исследованиях; отсутствие белково-клеточной диссоциации в ликворе. Характерно повышение уровня IgM к ганглиозиду GM1 в сыворотке крови. Дифференциальная диагностика ММН и ХВДП крайне важна, так как применяемый при лечении ХВДП преднизолон не только неэффективен при ММН, но и может ухудшить состояние пациента [60].

Вопрос о тактике ведения пациентов с ММН во время пандемии остается малоизученным, однако рекомендованные подходы к наблюдению пациентов соответствуют таковым при ХВДП [56]. ВВИТ никоим образом не должна прерываться, откладываться или отменяться, так как является существенной для прогноза течения основного заболевания. В условиях пандемии COVID-19 пациентам с ММН целесообразны максимально ранний переход от внутривенного к подкожному введению иммуноглобулинов и тщательный мониторинг клинического статуса пациента. В случае недоступности подкожного введения иммуноглобулина необходимо продолжить внутривенное его введение с соблюдением всех мер предосторожности во время пребывания пациента в лечебном учреждении. При запланированной терапии ММН ритуксимабом или циклофосфамидом в условиях стационара рекомендуется оценить соотношение риска и пользы отсроченного лечения. Также рекомендуется оценить уровни CD19- и CD20-лимфоцитов перед введением ритуксимаба, поскольку среди побочных эффектов последнего отмечаются истощение пула В-клеток у 70–80 % больных и снижение уровней иммуноглобулинов в сыворотке [59].

Пациенты с парапротеинемическими ПНП: особенности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19

Парапротеинемические ПНП — гетерогенная группа хронических дизиммунных ПНП, ассоциированных с секрецией парапротеина (парапротеинемией), которая, в свою очередь, характеризуется бесконтрольной пролиферацией определенного клона плазматических клеток (клеток В-лимфоидного ряда) с выработкой ими моноклонального гамма-глобулина (парапротеина). Моноклональная гаммапатия может быть сопряжена с относительно доброкачественным состоянием, и в таком случае она обозначается как моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS). В других случаях моноклональная гаммапатия ассоциирована со злокачественными лимфопролиферативными

заболеваниями, такими как множественная миелома, солитарная плазмоцитома, макроглобулинемия Вальденстрема, криоглобулинемия, первичный амилоидоз, а также с POEMS-синдромом (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, Skin Changes, POEMS). В настоящее время выделяют также хроническую ПНП, сопряженную с моноклональной IgM-гаммапатией с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину (анти-MAG невропатия, anti-Myelin Associated Glycoprotein). Отдельное место в ряду парапротеинемических ПНП занимает POEMS-синдром.

К настоящему времени опубликованы немногочисленные работы отдельных авторов по тактике ведения пациентов с MGUS и POEMS-синдромом в условиях пандемии COVID-19 [61]. Особенности ведения остальных форм парапротеинемических ПНП при COVID-19 остаются практически неизученными.

На момент написания обзора считается, что COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями и пациентов с MGUS увеличивает показатели летальности [62]. К настоящему времени опубликовано единственное исследование, посвященное течению COVID-19 у пациентов с установленным диагнозом MGUS. MGUS как вариант моноклональной гаммапатии связана с накоплением в сыворотке крови парапротеинов, поэтому, несмотря на свою «доброкачественность», способна приводить к сопутствующим иммунологическим и коагуляционным нарушениям [63, 64]. Тем не менее J.D. Gonzalez-Lugo и соавт. (2020), описав 7 случаев COVID-19 у пациентов с данной патологией, сделали вывод о том, что MGUS не является фактором, приводящим к тяжелому течению COVID-19. В данном исследовании единственный летальный исход был связан с наличием множественных факторов риска [65]. При подозрении на MGUS проведение ЭНМГ целесообразно для первичной постановки диагноза, в случае наличия явной клинической картины исследование следует отложить до улучшения эпидемиологической ситуации, так как метод не позволяет дифференцировать парапротеинемические ПНП между собой и не влияет на тактику ведения больного [55].

IgM-анти-MAG невропатия является демиелинизирующей симметричной дистальной ПНП преимущественно с расстройствами глубокой чувствительности и сенсорной атаксией. Парез в дистальных отделах конечностей выражен незначительно. Замедление проведения по нервам выражено слабо, однако дистальная латентность моторного ответа увеличена значительно. Следует отметить, что у пациентов с такой формой ХВДП, как дистальная приобретенная демие-

линизирующая симметричная невропатия, также нередко обнаруживается парапротеин IgM в сыворотке крови и отмечается повышение дистальной латентности двигательного ответа. Однако IgM-анти-MAG невропатия в настоящее время отграничивается от этой формы ХВДП во многом в связи с иным ответом на иммунотерапию [2].

В настоящее время нет убедительных данных о тактике ведения пациентов с анти-MAG невропатией в условиях пандемии COVID-19. При установленном диагнозе в качестве лечения 1-й линии рекомендуется проведение иммуноглобулинотерапии. При редко встречающихся ХВДП-подобных фенотипах анти-MAG невропатии рекомендуется применение иммуноглобулинов и плазмафереза [55].

POEMS-синдром характеризуется прогрессирующей хронической демиелинизирующей сенсорно-моторной поли(радикуло)невропатией, и его часто ошибочно принимают за ХВДП. Основными клиническими проявлениями данного синдрома являются ПНП, органо-мегалия, эндокринопатия, наличие моноклонального протеина и кожных изменений. Данная форма парапротеинемической ПНП встречается редко, однако каждый пациент с диагнозом ХВДП и недостаточным ответом на патогенетическую терапию должен рассматриваться как возможный пациент с POEMS-синдромом. По мнению A. Dispenzieri (2019), оптимальной схемой терапии пациентов с POEMS-синдромом является назначение ГКС, цитостатиков и бортезомиба [66, 67]. При необходимости назначения ГКС стоит отдавать предпочтение пульс-терапии, так как это уменьшает сроки лечения и снижает риск возможного инфицирования SARS-CoV-2 в условиях стационара. При необходимости увеличения суточной дозы ГКС следует учитывать рост риска тяжелой коинфекции SARS-CoV-2. Выбор тактики должен зависеть от тяжести заболевания и фактических рисков ухудшения функционального состояния при их отмене [68, 69].

Заключение

В обзоре обобщены имеющиеся данные об особенностях течения и ведения пациентов с различными формами острых и хронических дизиммунных ПНП в условиях пандемии COVID-19. В целом тактика диагностики и ведения пациентов с острыми и хроническими дизиммунными невропатиями в эпоху COVID-19 не должна отличаться от той, что использовалась до пандемии. В лечении следует отдавать предпочтение высокодозной внутривенной иммунотерапии. При хронических дизиммунных ПНП не следует отменять или изменять подобранную схему патогенетической терапии, поддерживающую ремиссию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ризванова А.С., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. Альманах клинической медицины 2020;(48):56–64. [Rizvanova A.S., Grishina D.A., Suponeva N.A. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: difficulties. Almanakh klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine 2020;(48):56–64. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-007.
2. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(9):981–7. PMID: 30992333. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
3. Ryan M., Ryan S.J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: considerations for diagnosis, management, and population health. Am J Manag Care 2018;24(17 Suppl):S371–9.
4. Ситкали И.В., Колоколов О.В. Синдром Гийена–Барре. Медицинский научно-практический журнал 2019;(11):49. [Sitkali I.V., Kolokolov O.V. Guillain–Barré syndrome. Medicinskiy nauchno-prakticheskiy zhurnal = Medical Scientific and Practical Journal 2019;(11):49. (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2019.59.53.012.
5. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. Circulation Res 2020;126(10):1456–74. PMID: 32264791. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
6. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS corona virus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203(2):631–7. PMID: 15141377. DOI: 10.1002/path.1570.
7. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol 2020;92(7):699–702. PMID: 32314810. DOI: 10.1002/jmv.25915.
8. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11(7):995–8. PMID: 32167747. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
9. Cutillo G., Saariaho A.H., Meri S. Physiology of gangliosides and the role of antiganglioside antibodies in human diseases. Cell Mol Immunol 2020;17(4):313–22. PMID: 32152553. DOI: 10.1038/s41423-020-0388-9.
10. Tortorici M.A., Walls A.C., Lang Y. et al. Structural basis for human corona virus attachment to sialic acid receptors. Nat Struct Mol Biol 2019;26(6):481–9. PMID: 31160783. DOI: 10.1038/s41594-019-0233-y.
11. Morsy S. NCAM protein and SARS-CoV-2 surface proteins: In-silico hypothetical evidence for the immunopathogenesis of Guillain–Barré syndrome. Med Hypotheses 2020;145:110342. PMID: 33069093. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110342.
12. Park M.D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? Nat Rev Immunol 2020;20(6):351. PMID: 32303696. DOI: 10.1038/s41577-020-0317-2.
13. Zhang B., Zhou X., Zhu C. et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. Front Mol Biosci 2020;7:157. PMID: 32719810. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00157.
14. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;28:395(10229):1033–4. PMID: 32192578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
15. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virologica Sinica 2020;35(3):266–71. PMID: 32125642. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
16. Bohmwald K., Gálvez N., Ríos M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci 2018;12:386. PMID: 30416428. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
17. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020;92(11):2283–5. PMID: 32343429. DOI: 10.1002/jmv.25948.
18. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor Persp Biol 2014;6(10):a016295. PMID 25190079. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
19. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ», 2020. 28 с. [Clinical protocol for the treatment of patients with the new corona virus infection COVID-19 who are inpatient treatment in medical organizations of the state health care system of the city of Moscow. Ed. by A.I. Khripun. Moscow: GBU NIIOZMM DZM, 2020. 28 p. (In Russ.)].
20. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – Телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
21. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013;7(1):4–11. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. Pathogenetic and prognostic role of autoantibodies to peripheral nerve gangliosides in Guillain–Barré syndrome. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2013;7(1):4–11. (In Russ.)].
22. Van den Berg B., van der Eijk A.A., Pas S.D. et al. Guillain–Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology 2014;82(6):491–7. PMID: 24415572. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000111.
23. Cappello F. COVID-19 and molecular mimicry: The Columbus' egg? J Clin Neurosci 2020;77:246. PMID: 32389543. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.015.
24. Chew F.T., Ong S.Y., Hew C.L. Severe acute respiratory syndrome corona virus and viral mimicry. Lancet 2003;361(9374):2081. PMID: 32081636. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13652-5.
25. Hahn A.F. Guillain–Barré syndrome. Lancet 1998;352(9128):635–41. PMID: 9746040 DOI: 10.1016/S0140-6736(97)12308-X.
26. Camdessanche J.P., Morel J., Pozzetto B. et al. COVID-19 may induce Guillain–Barré syndrome. Rev Neurol 2020;176(6):516–8. PMID: 32334841. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.003.
27. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. Guillain–Barré syndrome related to COVID-19 infection. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(4):e741. PMID: 32350026. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741.
28. El Otmani H., El Moutawakil B., Rafai M.A. et al. Covid-19 and Guillain–Barré syndrome: More than a coincidence! Rev Neurol 2020;176(6):518–9. PMID: 32359804. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.04.007.
29. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain–Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. J Clin Neurosci 2020;76:233–35. PMID: 32312628. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.

30. Abdelnour L., Eltahir Abdalla M., Babiker S. COVID-19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formosan Med Assoc* 2020;119(6):1119–20. PMID: 32354690. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.024.
31. Zhao H., Shen D., Zhou H. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: Causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19(5):383–4. PMID: 32246917. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
32. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. et al. COVID-19-associated Guillain–Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020;62(4):485–91. PMID: 32678460. DOI: 10.1002/mus.27024.
33. Uncini A., Vallat J.M., Jacobs B.C. Guillain–Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psych* 2020;91(10):1105–10. PMID: 32855289. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324491.
34. Cabrero F.R., Morrison E.H. Miller Fisher Syndrome. *StatPearls*, 2020. PMID: 29939539. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507717/>.
35. Gutiérrez–Ortiz C., Méndez–Guerrero A., Rodrigo–Rey S. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):e601–5. PMID: 32303650. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
36. Dinkin M., Gao V., Kahan J. et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020;95(5):221–3. PMID: 32358218. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009700.
37. Lantos J.E., Strauss S.B., Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *Am J Neuroradiol* 2020;41(7):1184–6. PMID: 32467190. DOI: 10.3174/ajnr.A6609.
38. Fernández-Domínguez J., Ameijide-Sanluis E., García-Cabo C. et al. Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Neurol* 2020;267(9):2495–6. PMID: 32458195. DOI: 10.1007/s00415-020-09912-2.
39. Ахмадеева Л.Р., Мусакаева К.Р., Липатова Е.Е. Демиелинизирующее заболевание нервной системы — синдром Миллера Фишера с летальным исходом. *Пульс* 2018;20(7):49–52. [Akhmadeeva L.R., Musakaeva K.R., Lipatova E.E. Demyelinating disease of the nervous system — Miller Fisher syndrome with fatal exposure. *Puls = Pulse* 2018;20(7):49–52. (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-7-49-52.
40. Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al. Guillain–Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(4):e741. PMID: 32350026. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741.
41. Keyhanian K., Umeton R.P., Mohit B. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;577436. PMID: 33212316. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
42. McClafferty B., Umer I., Fye G. et al. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients. *J Clin Neurosci* 2020;79:241–5. PMID: 33070904. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.058.
43. Galassi G., Marchioni A. Facing acute neuromuscular diseases during COVID-19 pandemic: focus on Guillain–Barré syndrome. *Acta Neurol Belgica* 2020;120(5):1067–75. PMID: 32696312. DOI: 10.1007/s13760-020-01421-3.
44. Stein M., Bell M.J., Ang L.C. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2020;27(12):2927–31. PMID: 11128688.
45. Ghasemiyeh P., Borhani-Haghighi A., Karimzadeh I. et al. Major neurologic adverse drug reactions, potential drug-drug interactions and pharmacokinetic aspects of drugs used in COVID-19 patients with stroke: a narrative review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:595–605. PMID: 32669846. DOI: 10.2147/TCRM.S259152.
46. Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13(3):227–33. PMID: 28748673. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
47. Yuki N., Hartung H.P. Guillain–Barré syndrome. *New Engl J Med* 2012;366(24):2294–304. PMID: 22694000. DOI: 10.1056/NEJMra1114525.
48. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Mech F.G. et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain–Barré syndrome: A case-control study. *Neurology* 1998;51(4):1110–5. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1110.
49. Hadden R.D., Karch H., Hartung H.P. et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain–Barré syndrome. *Neurology* 2001;56(6):758–65. DOI: 10.1212/wnl.56.6.758.
50. 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 Periph Nerv Sys* 2010;15(1):1–9. PMID: 20433600. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x.
51. Breiner A., Barnett C., Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve* 2014;50(2):164–9. PMID: 24723454. DOI: 10.1002/mus.24207.
52. Graham R.C., Hughes R.A. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psych* 2006;77(8):973–6. PMID: 16574730. DOI: 10.1136/jnnp.2005.081547.
53. Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., Van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318208824b.
54. Vanhoutte E.K., Faber C.G., van Nes S.I. et al. Rasch-built Overall Disability Scale for multifocal motor neuropathy (MMN-RODS®). *J Perif Nerv Sys* 2015;20(3):296–305. PMID: 26329270. DOI: 10.1111/jns.12141.
55. Rajabally Y.A., Goedee H.S., Attarian S., Hartung H.P. Management challenges for chronic dysimmune neuropathies during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020;62(1):34–40. PMID: 32311114. DOI: 10.1002/mus.26896.
56. Kassardjian C.D., Desai U., Narayanaswami P. et al. Practical guidance for managing electromyography requests and testing during the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve* 2020;62(1):30–3. PMID: 32277763. DOI: 10.1002/mus.26891.
57. Van Schaik I.N., Bril V., van Geloven N. et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018;17(1):35–46. PMID: 29122523. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.
58. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859–66. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
59. Dubbioso R., Nobile-Orazio E., Manganelli F. et al. Dealing with immune-mediated neuropathies during COVID-19 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurology (SIN), the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC) and the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP). *Neurological Sci* 2020;41(6):1345–48. PMID: 32363507. DOI: 10.1007/s10072-020-04448-9.
60. Гончарова З.А., Ковалева Н.С. Мультифокальная моторная нейропатия. *Сибирское медицинское обозрение* 2017;(1):103. [Goncharova Z.A., Kovaleva N.S. Multifocal motor neuropathy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2017;(1):89–92. (In Russ.)]. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-89-92.

61. Яковлев А.А., Тарабанова Е.С., Смочилин А.Г. и др. Парпротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии: описание клинического случая и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2017;24(3):71–81. [Yakovlev A.A., Tarabanova E.S., Smochilin A.G. и др. Paraproteinemic polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: case description and literature review. Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova = The Scientific Notes of IPP-SPSMU 2017;24(3):71–81. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-71-81.
62. Mehta V., Goel S., Kabarriti R. et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York Hospital System. Cancer Discov 2020;10(7): 935–41. PMID: 32357994. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
63. Kristinsson S.Y., Tang M., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. Haematol 2012;97(6):854–8. PMID: 22180421. DOI: 10.3324/haematol.2011.054015.
64. Kristinsson S.Y., Fears T.R., Gridley G. et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood 2008;112(9):3582–6. PMID: 18559977. DOI: 10.1182/blood-2008-04-151076.
65. Gonzalez-Lugo J.D., Bachier-Rodriguez L., Goldfinger M. et al. A case series of monoclonal gammopathy of undetermined significance and COVID-19. Brit J Haematol 2020;190(3):e130–3. PMID: 32479664. DOI: 10.1111/bjh.16906.
66. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2019;94(7):812–27. PMID: 31012139. DOI: 10.1002/ajh.25495.
67. He H., Fu W., Du J. et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. Brit J Haematol 2018;181(1):126–8. PMID: 28146276. DOI: 10.1111/bjh.14497.
68. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Resp Med 2020;8(4):420–2. PMID: 32085846. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
69. Jacob S., Muppidi S., Guidon A. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert–Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. J Neurol Sci 2020;412:116803. PMID: 32247193. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803.

Вклад авторов

А.Е. Хрулев, Н.А. Шиянова: планирование рукописи и структуры, сбор данных, анализ литературы, обсуждение, написание и редактирование текста рукописи;
С.Н. Сорокоумова, Д.С. Янкевич: обсуждение, редактирование текста рукописи;
Д.С. Касаткин, В.Н. Григорьева: анализ литературы, обсуждение, написание и редактирование текста рукописи;
К.М. Беляков, Е.С. Романова: написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

A.E. Khrulev, N.A. Shiyanova: article and structure planning, data collection, analysis of literature, discussion, article writing and editing;
S.N. Sorokoumova, D.S. Yankevich: discussion, article editing;
D.S. Kasatkin, V.N. Grigoryeva: analysis of literature, discussion, article writing and editing;
K.M. Belyakov, E.S. Romanova: article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Хрулев / A.E. Khrulev: <https://orcid.org/0000-0003-0169-3956>
Н.А. Шиянова / N.A. Shiyanova: <https://orcid.org/0000-0001-8346-9354>
С.Н. Сорокоумова / S.N. Sorokoumova: <https://orcid.org/0000-0001-8339-6597>
Д.С. Касаткин / D.S. Kasatkin: <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>
В.Н. Григорьева / V.N. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>
К.М. Беляков / K.M. Belyakov: <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>
Е.С. Романова / E.S. Romanova: <https://orcid.org/0000-0003-3724-1652>
Д.С. Янкевич / D.S. Yankevich: <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

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.

Статья поступила: 01.12.2020. Принята к публикации: 29.03.2021.

Article received: 01.12.2020. Accepted for publication: 29.03.2021.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-28-34



Медиальный подошвенный нерв: нормативные параметры электронейромиографического исследования у взрослых

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева

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

Контакты: Дарья Александровна Гришина dgrishina82@gmail.com

Введение. Исследование чувствительной порции медиального подошвенного нерва актуально не только при обследовании пациентов с мононевропатией большеберцового нерва или его ветвей, но и в диагностике полинейропатий.

Цель исследования – проанализировать нормативные параметры сенсорного потенциала, регистрируемого при исследовании медиального подошвенного нерва ортодромным методом, у здоровых взрослых.

Материалы и методы. На приборе Dantec Keypoint G4 (Дания) проведено исследование 126 чувствительных волокон медиальных подошвенных нервов у 63 здоровых лиц (31 мужчина и 32 женщины; возраст от 20 до 80 лет). Выделены 3 группы с учетом возраста: в 1-ю группу вошли здоровые лица в возрасте от 20 до 39 лет ($n = 23$), 2-ю группу составили лица от 40 до 60 лет ($n = 20$), и 3-ю – старше 60 лет ($n = 20$). Проанализированы параметры сенсорного потенциала медиального подошвенного нерва.

Результаты. Сенсорный потенциал при исследовании чувствительной порции медиального подошвенного нерва был зарегистрирован у всех 126 здоровых испытуемых. Сравнительный статистический анализ не продемонстрировал значимых различий между группами 1–3 величин таких параметров сенсорного потенциала, как латентность начала, длительность негативной фазы и скорость распространения возбуждения. При этом в группах 2 и 3 величина амплитуды от пика до пика сенсорного потенциала оказалась достоверно ниже по сравнению с группой 1 и составила в среднем 8,92 и 7,86 мкВ соответственно.

Выводы. Знание нормативных параметров позволит расширить использование электронейромиографического исследования чувствительной порции медиального подошвенного нерва в клинической и исследовательской практике.

Ключевые слова: медиальный подошвенный нерв, чувствительная порция, электронейромиография, сенсорный потенциал, нормативные параметры, ортодромный метод

Для цитирования: Гришина Д.А., Супонева Н.А. Медиальный подошвенный нерв: нормативные параметры электронейромиографического исследования у взрослых. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):28–34. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-28-34.

Medial plantar nerve: normative parameters of an electroneuromyographic study in adults

D.A. Grishina, N.A. Suponeva

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

Contacts: Darya Aleksandrovna Grishina dgrishina82@gmail.com

Background. The study of the sensitive portion of the medial plantar nerve is relevant not only in the examination of patients with tibial nerve mononeuropathy or its branches, but also in the diagnosis of polyneuropathies.

Objective: to analyze the normative parameters of the sensory potential recorded during the study of the medial plantar nerve by the orthodromic method in healthy adults.

Materials and methods. 126 sensitive fibers of the medial plantar nerves were studied on the Dantec Keypoint G4 device (Denmark) in 63 healthy individuals (31 men and 32 women; age from 20 to 80 years). 3 groups were identified taking into account age: group 1 included healthy people aged 20 to 39 years ($n = 23$); group 2 consisted of people aged 40 to 60 years ($n = 20$); and 3 – older than 60 years ($n = 20$). The parameters of the sensory potential of the medial plantar nerve are analyzed.

Results. The sensory potential in the study of the sensitive portion of the medial plantar nerve was registered in all 126 healthy subjects. Comparative statistical analysis did not demonstrate significant differences between groups 1–3 in the values of such parameters of the sensory potential as the latency of the onset, the duration of the negative phase and the rate of propagation of excitation. At the same time, in groups 2 and 3, the magnitude of the amplitude from peak to peak of the sensory potential was significantly lower compared to group 1, and averaged 8.92 and 7.86 MV, respectively.

Conclusion. Knowledge of the regulatory parameters will allow expanding the use of electroneuromyography of the sensitive portion of the medial plantar nerve in clinical and research practice.

Key words: medial plantar nerve, sensitive portion, electroneuromyography, sensory potential, normative parameters, orthodromic method

For citation: Grishina D.A., Suponeva N.A. Medial plantar nerve: normative parameters of an electroneuromyographic study in adults. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):28–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-28-34.

Введение

Медиальный подошвенный нерв является одной из 2 крупных конечных ветвей большеберцового нерва (сегмент L5–S1), образованных вследствие бифуркации последнего дистальнее тарсального канала (медиальной лодыжки голеностопного сустава). Медиальный подошвенный нерв является смешанным: его моторная порция иннервирует мышцу, отводящую большой палец стопы, короткий сгибатель пальцев стопы, медиальную головку короткого сгибателя большого пальца стопы и 1–2 червеобразные мышцы; сенсорная – обеспечивает чувствительную иннервацию кожи медиальной поверхности подошвы и 1–4 пальцев стопы [1].

Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование чувствительной порции медиального подошвенного нерва (ЧПМПН) актуально не только при компрессионном или травматическом поражении большеберцового нерва и его ветвей, которые встречаются не так часто, но и при хронических полинейропатиях, распространенность которых в популяции чрезвычайно высока и составляет около 2400 на 100 000 (2,4 %), увеличиваясь с возрастом до 8000 (8 %) [2]. Так, исследование ЧПМПН входит в научно-обоснованные рекомендации по протоколу ЭНМГ-исследования при дистальной симметричной полинейропатии [3], ряд авторов рекомендуют включать в исследование ЧПМПН для ранней (доклинической) диагностики диабетической полинейропатии как наиболее «чувствительный» тест [4–9].

Однако, как показывает практика, среди нейрофизиологов исследование ЧПМПН широкого распространения не получило. Наиболее вероятно, это обусловлено отсутствием актуальной нормативной базы. Последние крупные исследования по определению норм сенсорного потенциала (СП) ЧПМПН датируются 70–80-ми годами прошлого века (табл. 1). Большинство современных отечественных авторов продолжают ссылаться на нормы, рекомендованные 50 лет назад (С.Г. Николаев, 2015; В.Н. Команцев, 2006), а крупных современных исследований в нашей стране по определению норм параметров исследова-

ния ЧПМПН, учитывающих возраст, не проводилось. Кроме того, в нейрофизиологическом сообществе бытует мнение о том, что у лиц старшей возрастной группы исследование ЧПМПН вовсе нецелесообразно, так как СП часто в норме не регистрируется.

Цель исследования — проанализировать нормативные параметры СП, регистрируемого при исследовании ЧПМПН ортодромным методом, у взрослых; оценить реализацию СП у лиц старшей 40 лет.

Материалы и методы

Проведено ЭНМГ-исследование 126 чувствительных волокон медиальных подошвенных нервов у 63 здоровых человек (31 мужчина и 32 женщины; возраст от 20 до 80 лет). Критериями исключения из исследования являлись наличие субъективных и объективных чувствительных нарушений в нижних конечностях, наличие в анамнезе сахарного диабета, злоупотребления алкоголем и иных хронических интоксикаций, химиотерапии, травм нервов и трофических поражений кожи ног, клинически значимых дегенеративно-дистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника и ортопедических нарушений стоп, иных доказанных полинейропатий с отсутствием сенсорных нарушений.

Стимуляционное ЭНМГ-исследование проводилось на приборе Dantec Keypoint G4 (Дания), параметры усилителя 20 Гц — 10 кГц. Исследовались чувствительные волокна медиального подошвенного нерва с 2 сторон ортодромным методом (рис. 1). Расстояние между активным отводящим электродом и катодом стимулирующего электрода не было фиксированным, зависело от длины стопы и роста пациента и составило в среднем 130 см (минимум — 110 см, максимум — 140 см). Температура кожных покровов на стопе во время исследования фиксировалась 2-кратно — перед исследованием с одной и с другой стороны — и была строго не менее 32 °С.

Выделены 3 группы с учетом возраста исследуемых лиц: в 1-ю группу вошли здоровые лица в возрасте от 20 до 39 лет, 2-ю группу составили лица от 40 до 60 лет,

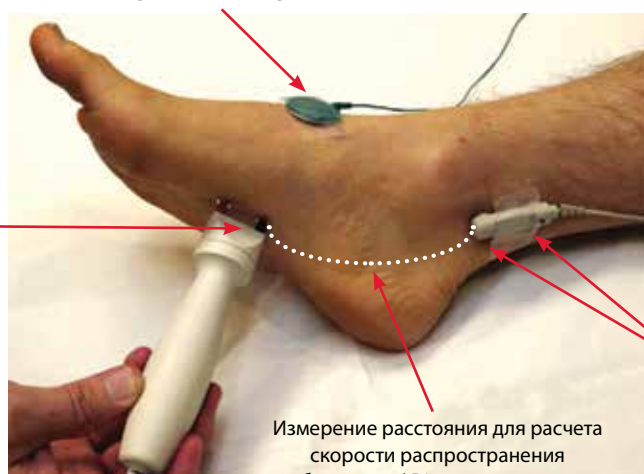
Таблица 1. Обзорные данные по нормативным параметрам электронейромиографического исследования чувствительной порции медиального подошвенного нерва

Table 1. Overview data on the normative parameters of the electroneuromyographic study of the sensitive portion of the medial plantar nerve

Авторы Authors	Год публикации Year of publication	Число исследованных человек (возраст, лет) Number of people studied (age, years)	Латентность сенсорного потенциала (мс), средняя величина, стандартное отклонение (дистанция 130–140 см) Sensory potential latency (ms), average value, standard deviation (distance 130–140 cm)	Амплитуда сенсорного потенциала пик — пик (мкВ), средняя величина, стандартное отклонение Peak-to-peak sensory potential amplitude (MV), average value, standard deviation	Скорость распространения возбуждения (м/с), средняя величина, стандартное отклонение Conduction velocity (m/s) average value, standard deviation
Guiloff R.J. et al. [8]	1977	$n = 69$ (10–70)	Латентность начала $4,8 \pm 0,7$ Латентность пика $5,7 \pm 1,1$ Onset latency 4.8 ± 0.7 Peak latency 5.7 ± 1.1	$2,3 \pm 1,4$	$35,6 \pm 5,6$
Oh S.J. et al. [10]	1979	$n = 20$ (19–50)	Нет данных No data available	$3,61$ (2–6)	$35,22 \pm 6,3$
Saeed M.A., Gatens P.F. [11]	1982	$n = 41$ (20–76)	Латентность пика $3,16 \pm 0,26$ (2,6–3,7) Peak latency 3.16 ± 0.26 (2.6–3.7)	10–30	Нет данных No data available
Iyer K.S. et al. [12]	1984	$n = 30$ (—)	$2,5 \pm 0,35$	$16,5 \pm 7,14$	Нет данных No data available
Ponsford S.N. et al. [13]	1988	$n = 59$ (14–85)	Латентность начала $2,8 \pm 0,53$ Латентность пика $3,62 \pm 0,66$ Onset latency 2.8 ± 0.53 Peak latency 3.62 ± 0.66	$9,94 \pm 3,5$ (2–30)	$50,1 \pm 5,8$ (30–65)
Løseth S. et al. [14]	2007	$n = 98$ (19–79)	Нет данных No data available	3–25	38–77
Preston D.C., Shapiro B.E. [15]	2020	Нет данных No data available	Латентность пика $<3,7$ мс Peak latency <3.7 ms	>3	>45

Заземляющий электрод (между регистрирующими и стимулирующим электродами) / *Grounding electrode (between the recording and stimulating electrodes)*

Стимулирующий электрод (катод проксимально) / *Stimulating electrode (cathode proximally)*



Измерение расстояния для расчета скорости распространения возбуждения / *Distance measurement for calculating conduction velocity*

Активный (дистально) и референтный (проксимально) отводящие (регистрирующие) электроды / *Active (distal) and reference (proximal) discharge (recording) electrodes*

Рис. 1. Исследование чувствительной порции медиального подошвенного нерва ортодромным методом [15]

Fig. 1. Investigation of the sensitive portion of the medial plantar nerve by the orthodromic method [15]

Таблица 2. Характеристика групп здоровых лиц, вошедших в исследование

Table 2. Characteristics of groups of healthy individuals included in the study

Показатель Parameter	Группа 1 (20–39 лет) Group 1 (20–39 years old)	Группа 2 (40–60 лет) Group 2 (40–60 years old)	Группа 3 (>60 лет) Group 3 (>60 years old)	Всего Total
Число человек, <i>n</i> Number of people, <i>n</i>	23	20	20	63
Количество исследованных нервов, <i>n</i> Number of nerves examined, <i>n</i>	46	40	40	126
Мужчины: женщины, <i>n</i> Men: women, <i>n</i>	11: 12	11: 9	9: 11	31: 32
Возраст (лет), средняя величина (медиана), минимум–максимум Age (years), average value (median), minimum–maximum	32 (34) 20–38	52 (52,5) 41–57	66,85 (64) 61–80	49 (52) 20–80

и 3-ю — старше 60 лет. Характеристика групп представлена в табл. 2.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016. Количественные данные описаны с помощью среднего, стандартного отклонения, медианы, минимума и максимума. Качественные данные описаны в виде частот и процентов. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Для сравнения 2 независимых выборок в случае нормального распределения использовался *t*-критерий Стьюдента, в ином случае — тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Статистический уровень значимости принимался равным 0,05.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии», протокол № 11–2/20 от 05.02.2020. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Параметры стимуляции, использованные в настоящем исследовании при регистрации СП ЧПМПН, представлены в табл. 3. Они существенно не отличаются от стандартных параметров стимуляции при исследовании других (рутинных) чувствительных нервов ног.

Сенсорный потенциал при исследовании ЧПМПН был зарегистрирован во всех 126 случаях, таким образом, показатель реализации СП, в том числе у лиц старше 40 лет (группы 2 и 3; *n* = 80; средний возраст — 59,5 года; минимум — 41 год, максимум — 80 лет), составил 100 %.

Морфология СП ЧПМПН была аналогична таковой СП, регистрируемого при исследовании других (рутинных) чувствительных нервов ног (рис. 2).

В группах 1–3 определены нормативные параметры СП при исследовании ЧПМПН, которые представлены в табл. 4.

Таблица 3. Параметры стимуляции, используемые при исследовании чувствительной порции медиального подошвенного нерва с 2 сторон у 63 здоровых лиц

Table 3. Stimulation parameters used in the study of sensitive portion of the medial plantar nerve from two sides in 63 healthy individuals

Параметр стимула Incentive parameter	Группа 1 (<i>n</i> = 46) Group 1 (<i>n</i> = 46)	Группа 2 (<i>n</i> = 40) Group 2 (<i>n</i> = 40)	Группа 3 (<i>n</i> = 40) Group 3 (<i>n</i> = 40)
Расстояние между активным отводящим электродом и катодом стимулирующего электрода, средняя величина (медиана), минимум–максимум The distance between the active discharge electrode and the cathode of the stimulating electrode, average value (median), minimum–maximum	128,8 (130) 110–140	130 (130) 120–140	128 (130) 110–135
Сила стимула (мА), средняя величина (медиана), минимум–максимум Stimulus strength (mA), average value (median), minimum–maximum	12,1 (12) 7–20	12,9 (13) 8–18	15 (16) 10–18
Частота стимуляции, Гц Frequency of stimulation, Hz	4	4	4
Количество усреднений (<i>n</i>), средняя величина (медиана), минимум–максимум Number of averages (<i>n</i>), average value (median), minimum–maximum	15,5 (15) 12–22	16 (15) 15–25	16 (15) 14–24

Сравнительный статистический анализ не продемонстрировал значимых различий в группах 1–3 величин таких параметров СП, как латентность начала, длительность негативной фазы и скорость распространения возбуждения. При этом в группах 2 и 3 величина амплитуды от пика до пика СП ЧПМПН оказалась достоверно ниже по сравнению с группой 1 (см. табл. 4, рис. 3).

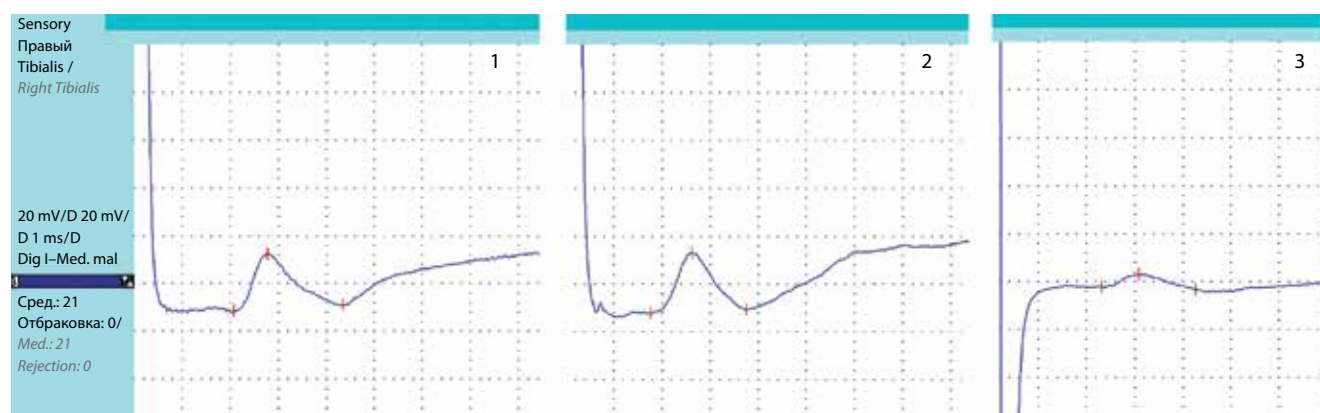


Рис. 2. Морфология сенсорного потенциала, регистрируемого ортодромно при исследовании чувствительной порции медиального подошвенного нерва в группах 1–3

Fig. 2. Morphology of sensory potential registered orthodromically during the study of sensitive portion of the medial plantar nerve in groups 1–3

Таблица 4. Нормативные параметры сенсорного потенциала, зарегистрированного при исследовании 126 чувствительных порций медиальных подошвенных нервов

Table 4. Normative parameters of the sensory potential registered during the study of the 126 sensitive portion of the medial plantar nerve

Электронейромиографический параметр сенсорного потенциала Electroneuromyographic parameter of the sensory potential	Группа 1 (n = 46) Group 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 40) Group 2 (n = 40)	Группа 3 (n = 40) Group 3 (n = 40)
Латентность начала (мс), средняя величина (медиана), стандартное отклонение, минимум–максимум Latency to onset (ms): average value (median); standard deviation; minimum–maximum	2,07 (1,99) ± 0,4 1,23–3,37	2,043 (2,13) ± 0,4 1,3–2,7	1,9 (1,8) ± 0,3 1,6–2,81
Амплитуда пик – пик (мкВ), средняя величина (медиана), стандартное отклонение, минимум–максимум Amplitude peak-to-peak (mkV), average value (median), standard deviation, minimum–maximum	15* (12,5) ± 7,1 4,8–30,3	8,92 (8,65) ± 2,9 4,5–17,1	7,86 (6,2) ± 5,8 0,5–26,7
Длительность негативной фазы (мс), средняя величина (медиана), стандартное отклонение, минимум–максимум Duration of the negative phase (ms), average value (median), standard deviation, minimum–maximum	1,87 (1,75) ± 0,5 1,23–3,9	1,89 (1,9) ± 0,2 1,37–2,5	1,8 (1,7) ± 0,3 1,2–2,9
Скорость распространения возбуждения на уровне подошвы (м/с), средняя величина (медиана), стандартное отклонение, минимум–максимум Conduction velocity at the sole level (m/s), average value (median), standard deviation, minimum–maximum	64,5 (63,7) ± 9,3 41–89	65 (62,35) ± 11,2 52–87	60 (60) ± 10,1 44–81

* $p < 0,001$ по сравнению с группами 2 и 3.

* $p < 0,001$ compared to groups 2 and 3.

Средняя величина асимметрии сторон основных параметров СП ЧПМПН составила: для латентности начала – 0,1 мс (минимум – 0,01 мс; максимум – 0,4 мс), для амплитуды от пика до пика – 1,25 (минимум – 0 мс; максимум – 4 мс).

Обсуждение

Методика исследования ЧПМПН не отличается от ортодромной регистрации СП при исследовании других чувствительных нервов и не представляет трудностей. Ортодромное исследование ЧПМПН имеет преимущество перед антидромной методикой, так как минимизируется возможность возникновения моторного артефакта [15].

Настоящее исследование показало, что СП при исследовании ЧПМПН регистрируется у здоровых в 100 % случаев, включая лиц старше 60 лет. Наши данные согласуются с результатами коллег: R.J. Guiloff и соавт. (1977), проведя исследование ЧПМПН у 69 человек, не смогли зарегистрировать СП только у 3 людей старше 60 лет (4 %); S.N. Ponsford и соавт. (1988) зарегистрировали СП при исследовании ЧПМПН у всех 59 здоровых испытуемых, в том числе лиц старше 80 лет; S. Løseth и соавт. (2007) не удалось реализовать СП только у 1 человека из 98 здоровых, которому было 78 лет. Таким образом, данные литературы и проведенное исследование подтверждают, что мнение о том, что показатель реализации СП при исследовании

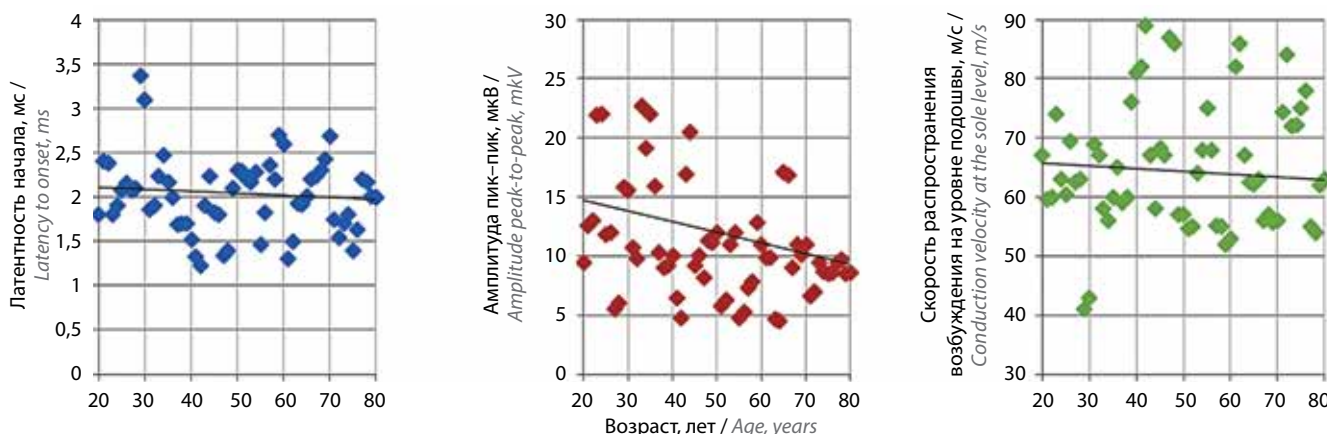


Рис. 3. Зависимость параметров сенсорного потенциала чувствительной порции медиальных подошвенных нервов от возраста

Fig. 3. The dependence of the parameters of the sensory potential of the sensitive portion of the medial plantar nerve on age

ЧПМПН у здоровых лиц старшей возрастной группы низок, является ошибочным.

В ходе исследования определены нормативные параметры СП, регистрируемого при ортодромном исследовании ЧПМПН (табл. 5). Величина латентности начала СП во всех возрастных группах не превышала 3,5 мс при расстоянии между катодом стимулирующего электрода и активным отводящим электродом в среднем 130 см, что согласуется с данными литературы [8–15].

Таблица 5. Рекомендуемые нормативные параметры сенсорного потенциала при исследовании чувствительной порции медиального подошвенного нерва для разных возрастных групп

Table 5. Recommended normative parameters of sensory potential in the study of the sensitive portion of the medial plantar nerve for different age groups

Параметр сенсорного потенциала Sensor potential parameter	20–39 лет 20–39 years old	40–60 лет 40–60 years old	>60 лет > 60 years old
Латентность начала, мс Latency to onset, ms	<3		
Амплитуда пик–пик, мкВ Amplitude peak-to-peak, mkV	>10	>8	>6
Длительность негативной фазы, мс Duration of the negative phase, ms	<2		
Скорость распространения возбуждения на уровне подошвы, м/с Conduction velocity at the level of the sole, m/s	>40		

Впервые определена нормативная величина длительности негативной фазы СП ЧПМПН, что важно,

прежде всего, с позиции дифференцирования СП от моторного артефакта. Длительность негативной фазы СП ЧПМПН в среднем составила 1,8 мс и не зависела от возраста.

Нормативная величина амплитуды от пика до пика СП при исследовании ЧПМПН определена в разных возрастных группах. Сравнительный анализ показал наличие статистически значимой разности между группой 1 (20–39 лет) и группами 2–3 (>40 лет). При этом достоверной разницы величин амплитуд СП ЧПМПН между группами 2 (40–60 лет) и 3 (>60 лет) получено не было. Зависимость величины амплитуды СП ЧПМПН от возраста была продемонстрирована ранее и другими авторами [8, 13, 14]. Наличие подобной статистической разницы, вероятно, обусловлено несколькими причинами: уменьшением с возрастом диаметра периферических нервов и изменением их электровозбудимости и электропроводимости, а также увеличением подкожной жировой клетчатки, частоты трофических и лимфостатических нарушений с развитием пастозности ног. По совокупности факторов при ЭНМГ-исследовании ЧПМПН важно учитывать возраст пациента.

Впервые при исследовании ЧПМПН с 2 сторон у здоровых лиц определены допустимые величины асимметрии основных параметров СП, что важно при обследовании пациентов с мононевропатией большеберцового нерва и его ветвей, например при тарсальном туннельном синдроме. Допустимая величина асимметрии сторон латентности начала СП должна быть <0,5 мс, амплитуды от пика до пика – <5 мкВ.

Выводы

Знание нормативных параметров позволит расширить использование ЭНМГ-исследования ЧПМПН в клинической и исследовательской практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мументалер М. Поражения периферических нервов и корешковые синдромы. МЕДпресс-информ, 2014. [Mumentaler M. Lesions of peripheral nerves and radicular syndromes. MEDpress-inform, 2014. (In Russ.)].
2. Martyn C.N., Hughes R.A. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62(4):310–8. DOI: 10.1136/jnnp.62.4.310. PMID: 9120441.
3. Tankisi H., Pughdahl K., Beniczky S. et al. Evidence-based recommendations for examination and diagnostic strategies of polyneuropathy electrodiagnosis. Clin Neurophysiol Pract 2019;4:214–22. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.10.005.
4. Uluc K., Isak B., Borucu D. et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. Clin Neurophysiol 2008;119(4):880–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.01.001. PMID: 18291716.
5. Kannan M.A., Sarva S., Kandadai R.M. et al. Prevalence of neuropathy in patients with impaired glucose tolerance using various electrophysiological tests. Neurol India 2014;62(6):656–61. DOI: 10.4103/0028-3886.149393. PMID: 25591680.
6. An J.Y., Park M.S., Kim J.S. et al. Comparison of diabetic neuropathy symptom score and medial plantar sensory nerve conduction studies in diabetic patients showing normal routine nerve conduction studies. Intern Med 2008;47(15):1395–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0901. PMID: 18670144.
7. Kahraman Koytak P., Alibas H., Omercikoglu Ozden H. et al. Medial plantar-to-radial amplitude ratio: does it have electrodiagnostic utility in distal sensory polyneuropathy? Int J Neurosci 2017;127(4):356–60. DOI: 10.3109/00207454.2016.1174119. PMID: 27043973.
8. Guiloff R.J., Sherratt R.M. Sensory conduction in medial plantar nerve: normal values, clinical applications, and a comparison with the sural and upper limb sensory nerve action potentials in peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1977;40(12):1168–81. DOI: 10.1136/jnnp.40.12.1168. PMID: 201733.
9. Супонева Н.А., Белова Н.В., Зайцева Н.И. и др. Невропатия тонких волокон. Анализы клинической и экспериментальной неврологии 2017;11(1):73–9. [Suponeva N.A., Belova N.V., Zaitseva N.I. et al. Small fiber neuropathy. Ann Clin Exp Neurology 2017;11(1):73–9. (In Russ.)].
10. Oh S.J., Sarala P.K., Kuba T., Elmore R.S. Tarsal tunnel syndrome: electrophysiological study. Ann Neurol 1979;5(4):327–30. DOI: 10.1002/ana.410050404. PMID: 443767.
11. Saeed M.A., Gatens P.F. Compound nerve action potentials of the medial and lateral plantar nerves through the tarsal tunnel. Arch Phys Med Rehabil 1982;63:304–7.
12. Iyer K.S., Kaplan E., Goodgold J. Sensory nerve action potentials of the medial and lateral plantar nerve. Arch Phys Med Rehabil 1984;65(9):529–30. PMID: 6477086.
13. Ponsford S.N. Sensory conduction in medial and lateral plantar nerves. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51(2):188–91. DOI: 10.1136/jnnp.51.2.188. PMID: 2831304.
14. Løseth S., Nebuchennykh M., Stålberg E., Mellgren S.I. Medial plantar nerve conduction studies in healthy controls and diabetics. Clin Neurophysiol 2007;118(5):1155–61. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.01.008. PMID: 17321794.
15. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders (Third Edition). Elsevier Health Sciences, 2013. Pp. 644.

Вклад авторов

Д.А. Гришина: сбор и анализ материалов, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Н.А. Супонева: научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Grishina: collection and analysis of materials, writing the article, review of publications on the topic of the article;

N.A. Suponeva: scientific management of the research, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was done without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11-2/20 от 05.02.2020). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Center of Neurology (protocol No. 11-2/20 from 05.02.2020). All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.06.2021. Принята к публикации: 20.07.2021.

Article submitted: 21.06.2021. Accepted for publication: 20.07.2021.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-35-47



Эффективность и безопасность применения высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии невралгии тройничного нерва

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева poydasheva@neurology.ru

Введение. Невралгия тройничного нерва является наиболее распространенной причиной лицевой боли. Недостаточная эффективность и частые побочные эффекты фармакологической терапии, а также риск осложнений инвазивных нейрохирургических манипуляций обуславливают актуальность поиска новых методов лечения, одним из которых является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

Цель исследования – определить эффективность влияния высокочастотной рТМС первичной моторной коры на интенсивность болевого синдрома и качество жизни у пациентов с невралгией тройничного нерва, а также оценить профиль безопасности курса стимуляции.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 пациентов с классической невралгией тройничного нерва согласно классификации ICHD-3. Все пациенты получали 10 сессий навигационной высокочастотной рТМС первичной моторной коры (зоны кисти) полушария, контралатерального локализации болевого синдрома. До и после окончания 10 сессий оценивали максимальную и среднюю интенсивность болевого синдрома по числовой аналоговой шкале, качество жизни по опроснику SF-36, выраженность аффективных расстройств по опроснику депрессии Бека (BDI). Для оценки безопасности и переносимости рТМС были использованы опросники, разработанные в ФГБНУ «Научный центр неврологии» и оценивающие отдельно нежелательные явления, возникавшие во время стимуляции и в течение 24 ч после предыдущего сеанса.

Результаты. При оценке эффекта курса рТМС выявлено статистически значимое уменьшение максимальной ($p = 0,01$) и средней ($p < 0,01$) интенсивности боли. У 50 % пациентов максимальная интенсивность боли снизилась более чем на 30 % от исходного уровня. Показаны статистически значимые изменения в разделе «физический компонент здоровья», в частности в подразделе «интенсивность боли», а также в таких аспектах психологического компонента здоровья, как «жизненная активность» и «социальное функционирование» опросника качества жизни SF-36. Степень аффективных расстройств значимо не менялась. Показан благоприятный профиль переносимости рТМС.

Выводы. В ходе неконтролируемого исследования показана возможная эффективность применения 10 сеансов высокочастотной рТМС для уменьшения интенсивности болевого синдрома у пациентов с невралгией тройничного нерва. Впервые систематически проанализирован спектр нежелательных явлений, возникающих как во время стимуляции, так и в течение суток после ее окончания.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, невралгия тройничного нерва, неинвазивная стимуляция мозга, нейропластичность

Для цитирования: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в терапии невралгии тройничного нерва. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):35–47. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-35-47.

Effects and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in trigeminal neuralgia

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Aleksandra Georgievna Poydasheva poydasheva@neurology.ru

Background. Trigeminal neuralgia is the most common cause of facial pain. Insufficient effectiveness and frequent side effects of pharmacological therapy, as well as the risk of complications of invasive neurosurgical manipulations, determine the relevance of the development of new treatment approaches, one of which is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

The aim of the study is to determine the effectiveness of high-frequency rTMS of the primary motor cortex in terms of pain intensity and quality of life in patients with trigeminal neuralgia, as well as to assess the safety of the stimulation course.

Materials and methods. This open-label non-randomized single arm study included 20 patients with classic trigeminal neuralgia according to the ICHD-3 classification. All patients received 10 sessions of navigated high-frequency rTMS of the primary motor cortex (hand area) of the hemisphere, contralateral to pain syndrome localization. The maximum and average pain intensity was assessed before and after 10 rTMS sessions according to a Numeric Pain Rating Scale (NPRS), as well as quality of life was measured according to the SF-36 questionnaire, and the severity of affective disorders according to the Beck Depression Inventory (BDI). Safety and tolerability of rTMS were assessed using self-developed questionnaires for adverse events that occurred during stimulation and within 24 hours after the previous session.

Results. A significant decrease in the maximum ($p = 0.01$) and average ($p < 0.01$) pain intensity was shown after 10 sessions of rTMS. In 50 % of patients, the maximum pain intensity decreased by more than 30 % vs baseline. Significant changes were detected in the physical health measure of SF-36 quality of life questionnaire, particularly, in the "bodily pain" domain, as well as in such aspects of the mental health measure as "vitality" and "social functioning". The severity of affective disorders did not change significantly. A favorable profile of rTMS tolerability has been demonstrated.

Conclusion. An open-label study showed the possible effectiveness of 10 sessions of high-frequency rTMS to reduce the pain intensity in patients with trigeminal neuralgia. For the first time, the spectrum of adverse events both during stimulation and within a day after its completion was systematically analyzed.

Key words: transcranial magnetic stimulation, trigeminal neuralgia, non-invasive brain stimulation, neuroplasticity

For citation: Poydasheva A. G., Bakulin I. S., Lagoda D. Yu. et al. Effects and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in trigeminal neuralgia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):35–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-35-47.

Введение

Невралгия тройничного нерва (НТН) была описана в трудах Галена и Аретея из Каппадокии в I веке н. э., однако первое детальное описание заболевания было составлено Джоном Фозергилом (John Fothergill) в 1773 г. [1]. НТН является наиболее распространенной причиной лицевой боли, заболеваемость которой варьирует в мире от 4,3 до 27 новых случаев на 100 тыс. человек в год [2–5]. Согласно 3-й редакции Международной классификации головной боли (The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3), НТН характеризуется внезапным возникновением острой пароксизмальной, как правило, односторонней и рецидивирующей боли в проекции иннервации ветвей тройничного нерва. Кроме того, для НТН характерно частое сочетание с аффективными расстройствами: тревожное расстройство и депрессия у пациентов с НТН встречаются до 3 раз чаще, чем в общей популяции [6, 7]. К частым симптомам указанных расстройств у пациентов с НТН относятся снижение повседневной активности, утомляемость, нарушения сна и анорексия, нередко наблюдается избегание социальных взаимодействий [6, 8]. Все вышеперечисленное в сочетании с высокоинтенсивным болевым синдромом приводит к выраженному снижению качества жизни, что обуславливает актуальность разработки эффективной и безопасной терапии данного состояния [9].

По современным представлениям, основным патофизиологическим механизмом развития НТН является очаговая демиелинизация первичных афферентных волокон в области выхода корешка тройничного нерва из варолиева моста, наиболее частой причиной которой служит наличие нейроваскулярного конфликта (компрессии корешка нерва артериями вертебрально-базиллярной системы, например верхней мозжечковой артерией или мосто-тройничной веной) [10]. Наибольшее подтверждение в ряде исследований на животных находит концепция эфapticческой передачи нервного возбуждения от близко расположенных неповрежденных волокон в области первичной демиелинизации. При этом возникновение пароксизма боли ассоциировано с синхронизацией следовых разрядов, возникающей в результате перекрестного возбуждения от аксона к аксону [11, 12]. Ультраструктурные и биохимические изменения аксона и миелиновой оболочки при НТН обнаруживаются также и в иных структурах, например в области гассерова узла [13]. В ряде исследований показано, что патологические изменения при НТН затрагивают не только структуру тройничного нерва, но и другие корковые и подкорковые образования, осуществляющие проведение и обработку болевой чувствительности, что, в свою очередь, отражает центральные механизмы формирования хронического болевого синдрома, в частности, возникновение очаговой гиперактивности или сенсibilизации

в структурах центральной нервной системы в ответ на гипервозбудимость периферических участков нерва [14]. Таким образом, эктопическая активность в переходной зоне корешка вызывает реорганизацию в сегментарном аппарате ствола мозга, что, в свою очередь, ведет к развитию патологических изменений в ретикулярной формации, лимбической системе и коре головного мозга, в результате формируется патологическая альгогенная система [14, 15]. Эти представления находят свои подтверждения в исследованиях с использованием нейрофизиологических и нейровизуализационных методов. Например, в исследованиях тригеминальных вызванных потенциалов продемонстрировано изменение паттернов стволовых и корковых пиков, кроме того, показано изменение паттернов акустических стволовых вызванных потенциалов, отражающих процессы центральной сенситизации и нарушения проведения в структурах ствола мозга, у пациентов с НТН и персистирующей лицевой болью [16, 17]. В последних нейровизуализационных исследованиях также показана как структурная (изменение объема серого вещества головного мозга в таких зонах, как островковая, передняя и задняя поясная кора, соматосенсорная кора, таламус), так и функциональная (изменение функциональной коннективности в поясной коре, миндалине, таламусе, височной коре и др.) реорганизация головного мозга у пациентов с НТН [18–22].

Несмотря на развитие представлений о патогенезе НТН, препаратами 1-й линии для ее лечения остаются блокаторы натриевых каналов, в частности карбамазепин, применение которого позволяет контролировать интенсивность боли хотя бы в течение определенного времени у 70–90 % пациентов [23]. Однако доля пациентов, нечувствительных к фармакологической терапии, с течением времени может достигать 50 % [24, 25]. Кроме того, длительное лечение карбамазепином связано со многими побочными эффектами, включая сонливость, усталость, головокружение, атаксию, почечную и печеночную токсичность и рецидивы симптомов у 50 % пациентов [26]. Для резистентных пациентов с подтвержденным нейроваскулярным конфликтом разработано нейрохирургическое лечение — микроваскулярная декомпрессия, предложенная W.E. Dandy (1934) и детально описанная P.J. Jannetta и соавт. (2005) [27, 28]. Однако, несмотря на высокую эффективность (клинически значимое снижение интенсивности боли у 80–88 % пациентов) в раннем послеоперационном периоде, в отдаленном периоде у 14–20 % пациентов отмечается возобновление болевого синдрома [29]. Кроме того, хирургическое лечение ассоциировано с риском развития осложнений, таких как парез лицевого нерва, снижение слуха, ликворея, повреждение мозжечка и др. [29–31]. В свою очередь, для резистентных пациентов с неподтвержденным нейроваскулярным конфликтом существует ряд альтернативных манипуляций, например абляция гассерова узла, методы

стереотаксической радиохирургии и невролиза [32]. Недостаточная эффективность и частые побочные эффекты фармакологической терапии, а также риск осложнений инвазивных нейрохирургических манипуляций обуславливают актуальность поиска новых немедикаментозных методов лечения, одним из которых является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). рТМС — это метод неинвазивной стимуляции мозга, способный оказывать долговременный модулирующий эффект на возбудимость таргетной зоны коры головного мозга и влияние на нейронные сети отдаленных от нее регионов мозга [33, 34]. Метод основан на явлении электромагнитной индукции, благодаря которой переменное магнитное поле, генерируемое катушкой индуктора, может возбуждать нейроны стимулируемой зоны [35]. Предполагается, что рТМС в зависимости от частоты предъявляемых стимулов действует на синаптическую пластичность, оказывая разнонаправленные эффекты, подобные долговременной потенциации или депрессии (long term potentiation, LTP; long term depression, LTD), а также может влиять на нейротрансмиттеры и генетический аппарат нейронов [36, 37]. Согласно рекомендациям группы европейских экспертов, наибольший уровень доказанности эффекта (A) присвоен применению высокочастотной рТМС при нейропатической боли, резистентной депрессии и постинсультных двигательных нарушениях в подострые сроки [38]. Но, несмотря на высокую степень доказанности эффекта, место рТМС в клинической практике остается неопределенным, в первую очередь, из-за высокой вариабельности эффекта. В метаанализе, включившем 11 исследований эффективности рТМС при невралгии и нейропатии тройничного нерва, а также атипичной лицевой боли, продемонстрированы обнадеживающие результаты, подтверждающие эффективность и безопасность метода у данной категории пациентов [39]. Однако нельзя не отметить неоднородность включенных в данный метаанализ исследований как в отношении нозологии, так и в отношении использованных параметров стимуляции, в частности, частоты и зоны стимуляции. Отдельно следует подчеркнуть, что объем выборки во всех перечисленных исследованиях не превышал 30 человек. Переносимость освещена только в 2 исследованиях, причем только переносимость непосредственно во время стимуляции [40, 41]. Нежелательные явления (НЯ), возникавшие после окончания стимуляции, у пациентов с НТН систематически не описаны. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент результаты исследований по применению рТМС у пациентов с НТН противоречивы и получены на небольших выборках пациентов с использованием различных протоколов.

Целью нашего исследования было определить эффективность воздействия высокочастотной рТМС зоны кисти первичной моторной коры на интенсивность

болевого синдрома и качество жизни у пациентов с НТН, а также оценить профиль безопасности и переносимости пациентами курса стимуляции.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол №9–4/16 от 05.10.2016) и соответствовал принципам Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие диагностированной классической НТН согласно критериям классификации ICND-3; 2) исключение вторичного характера невралгии (вследствие рассеянного склероза, новообразования и т.д.); 3) недостаточная эффективность или непереносимость консервативной терапии; 4) интенсивность болевого синдрома не менее 4 баллов по числовой аналоговой шкале. Все пациенты получали терапию препаратами карбамазепина (от 200 до 600 мг/сут) или окскарбазепина (от 300 до 600 мг/сут), имевшими ограниченную эффективность, при этом доза ограничивалась индивидуальной чувствительностью и переносимостью и не изменялась в течение не менее чем 1 мес перед началом и на протяжении исследования. Критериями исключения являлись: 1) наличие противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии и рТМС (наличие кохлеарных имплантов, клипсов и стентов, инородных тел, конструкций для остеосинтеза из материалов, проявляющих свойства ферромагнетика; наличие кардиостимулятора, клаустрофобия, беременность); 2) тяжелые соматические заболевания, требующие поддержания жизненно важных функций аппаратными методами (проведение искусственной вентиляции легких, продленное введение); 3) наличие грубых когнитивных нарушений; 4) наличие верифицированного нейроваскулярного конфликта, соответствующего по локализации латерализации болевого синдрома; 5) другие заболевания нервной системы. Пациенты могли быть исключены из исследования по собственному желанию, при развитии тяжелых НЯ, а также при наступлении беременности.

Всем пациентам до проведения сеансов рТМС проводилось нейровизуализационное исследование на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio (Erlangen, Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Т. Для получения анатомических данных высокого разрешения был использован режим T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (MPR) (TR — 1900 мс, TE — 2,47 мс, толщина среза — 1 мм, количество срезов — 176, время сканирования — 4 мин 18 с). В дальнейшем полученные визуализационные данные были использованы для нейронавигации и ориентирования катушки для рТМС.

Навигационная рТМС проводилась на аппарате Magstim Rapid² (The Magstim Company Ltd, Великобритания), калиброванном под навигационную систему NBS Eximia Nexstim (Nexstim Plc., Финляндия). На начальном этапе каждому участнику исследования определялась локализация «горячей точки» мышцы, отводящей большой палец кисти на одноименной с локализацией боли стороне. В дальнейшем эта точка использовалась как мишень для стимуляции, в ней же проводилось определение моторного порога покоя согласно алгоритму Rossini–Rothwell [42]. Каждый пациент получал 10 сеансов высокочастотной рТМС первичной моторной коры (M1) полушария, контралатерального локализации боли (частота стимуляции — 10 Гц, интенсивность стимуляции — 90 % моторного порога покоя, длительность пачки импульсов — 4 с, интервал между пачками — 25 с, 1600 стимулов/сессия). В течение сессии, а также в последующие дни стимуляции с помощью системы нейронавигации проводился контроль постоянства локализации катушки в пределах определенной мишени.

Первичным критерием эффективности терапии была оценка по числовой аналоговой шкале боли. Выбор данной шкалы был обусловлен ее высокой валидностью и воспроизводимостью, а также чувствительностью к половым различиям в оценке боли [43]. При этом критерием наличия умеренно значимого клинического эффекта была редукция балла по числовой аналоговой шкале боли более чем на 30 % от исходного [44]. Кроме того, в те же временные интервалы оценивалось субъективное суждение пациента об эффективности проведенного курса терапии по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) [45]. Шкала разделена на 2 подраздела: в 1-м оценивается тяжесть имеющегося состояния по одному из 7 пунктов (1-й пункт — нет признаков заболевания, 7-й пункт — наиболее тяжелое расстройство), во 2-м подразделе — динамика состояния пациента по сравнению с инициальным (1-й пункт — крайне выраженное улучшение, 4-й пункт — состояние без перемен, 7-й пункт — крайне выраженное ухудшение). Вторичным критерием эффективности терапии была оценка качества жизни пациентов, проводимая с помощью краткой формы опросника качества жизни The Short Form-36 (SF-36, русскоязычная версия) [46]. Структура опросника представляет собой набор шкал, сгруппированных в 2 раздела: 1) физический компонент здоровья (шкалы физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, общего состояния здоровья); 2) психологический компонент здоровья (шкалы жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психического здоровья). Более высокий показатель по каждой шкале соответствует более высокому качеству

жизни. Согласно консенсусным рекомендациям по оценке клинически значимых исходов при исследовании методов лечения хронических болевых синдромов, для оценки аффективных нарушений и эмоционального функционирования был использован опросник для оценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), при этом значимой считалась редукция не менее чем на 5 баллов [44].

Для оценки безопасности и переносимости процедур рТМС были использованы опросники оценки переносимости, разработанные в отделении нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» [47]. Пациенты отвечали на заданные вопросы (оценка НЯ, возникавших во время стимуляции) сразу после окончания каждой сессии рТМС и перед началом следующей сессии (оценка НЯ, возникавших в течение 24 ч после предыдущего сеанса). Опросники были структурно разделены на 3 подраздела: головная боль (с подробным описанием ее характера, локализации, длительности и интенсивности), небольшие неприятные ощущения (сокращения мимических мышц, ощущения зуда в области стимуляции) и другие НЯ (сонливость, трудность концентрации внимания, головокружение и др.). В завершение анкетирования пациент подтверждал желание или отказывался от дальнейшего продолжения процедур.

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения Matlab R2017a® (<https://www.mathworks.com>). Данные в таблицах представлены в виде медианы, I и III квартилей. Для анализа динамики количественных признаков у пациентов использовался W-критерий Уилкоксона. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p = 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 20 пациентов возрастом от 18 до 70 лет (медиана возраста — 56 лет, квартили — [39; 66]). Два пациента выбыли из исследования по собственному желанию после 4-й и 7-й сессий рТМС соответственно из-за логистических трудностей. Таким образом, исследование завершили 18 пациентов. У большинства пациентов болевой синдром характеризовался высокой интенсивностью (медиана максимальной интенсивности болевого синдрома — 8 баллов по числовой аналоговой шкале боли, квартили — [7; 9]). Распределение интенсивности максимальной выраженности боли представлено на рис. 1.

Практически половина пациентов имели признаки сопутствующей умеренной депрессии, у 12 % пациентов была выраженная депрессия, у 1 (6 %) — тяжелая депрессия. У 17 % пациентов симптомов депрессии выявлено не было, оставшиеся 15 % пациентов имели легкую степень выраженности депрессии (рис. 2).

При оценке эффектов навигационной рТМС было выявлено статистически значимое уменьшение как максимальной ($p = 0,01$), так и средней ($p < 0,01$)

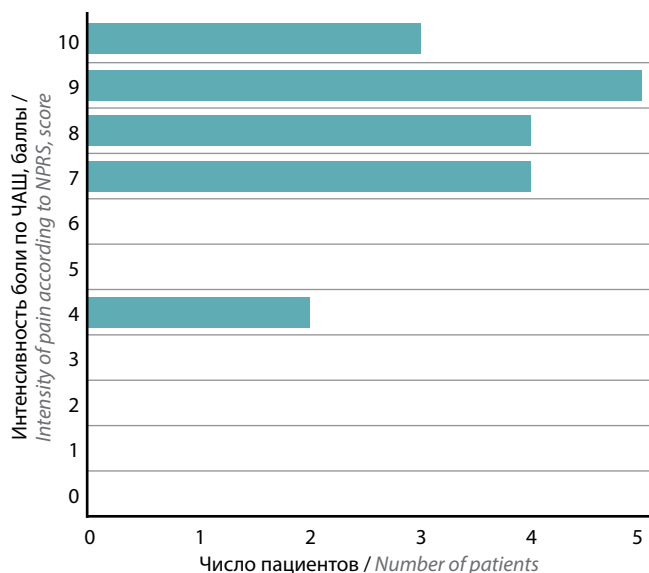


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от максимальной интенсивности болевого синдрома. ЧАШ — числовая аналоговая шкала
Fig. 1. Distribution of patients depending on the maximum intensity of pain. NPRS — numeric pain rating scale

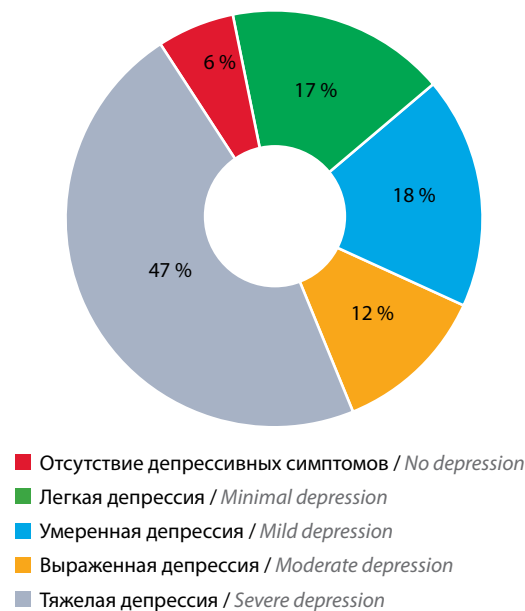


Рис. 2. Распределение тяжести аффективных расстройств при оценке по опроснику для оценки депрессии Бека (Beck depression inventory, BDI): <9 баллов — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 баллов — легкая депрессия; 16–19 баллов — умеренная депрессия; 20–29 баллов — выраженная депрессия; >30 баллов — тяжелая депрессия
Fig. 2. Distribution of the severity of affective assessed according to the Beck depression inventory (BDI): less than 9 points — no depression; 10–15 points — minimal depression; 16–19 points — mild depression; 20–29 points — moderate depression; more than 30 points — severe depression

интенсивности болевого синдрома по числовой аналоговой шкале боли. У 50 % пациентов максимальная интенсивность болевого синдрома снизилась более чем на 30 % от исходного уровня, что определяет клиническую значимость эффекта (рис. 3).

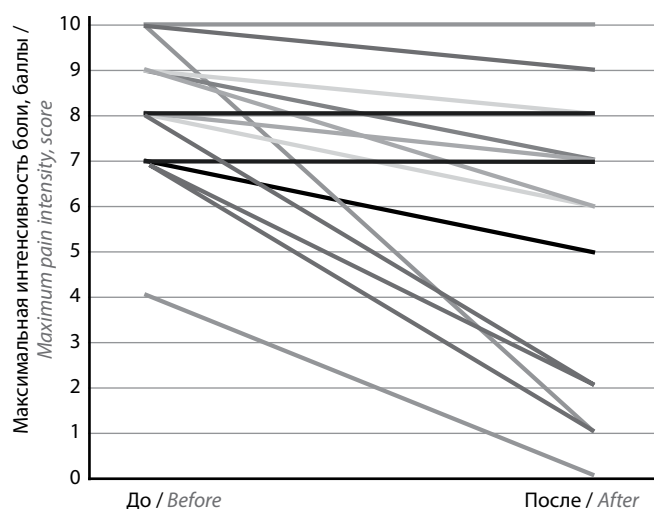


Рис. 3. Изменение максимальной интенсивности боли по числовой аналоговой шкале после курса ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: индивидуальные данные

Fig. 3. Change in the maximum pain intensity according to a numerical pain rating scale after the repetitive transcranial magnetic stimulation sessions: individual data

Субъективная оценка тяжести состояния (1-й подраздел шкалы общего клинического впечатления) значительно после курса рТМС не изменялась (рис. 4).

При анализе субъективного впечатления о динамике состояния (2-й раздел шкалы общего клинического впечатления) 39 % пациентов отметили умеренное улучшение или не отметили изменения своего состояния, у 3 пациентов было показано выраженное улучшение состояния, у 1 — незначительное ухудшение состояния (рис. 5).

При оценке эффекта курса рТМС на качество жизни пациентов с НТН были показаны статистически значимые изменения в разделе «физический компонент здоровья», в частности в подразделе «интенсивность боли», а также в таких аспектах психологического компонента здоровья, как «жизненная активность»

и «социальное функционирование» опросника качества жизни The Short Form-36 (см. таблицу).

При оценке влияния навигационной рТМС на выраженность аффективных расстройств с оценкой по опроснику депрессии Бека статистически значимых изменений показано не было ($p = 0,18$).

Для исследования спектра переносимости рТМС у пациентов с НТН было проанализировано 77 отдельных сессий. Частота всех НЯ во время стимуляции составила 63,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 51,8–74,1), тогда как частота НЯ, возникших в течение 24 ч после стимуляции, — 20,8 % (95 % ДИ 12,7–31,8). Среди НЯ, зарегистрированных непосредственно во время стимуляции, наиболее часто встречалась головная боль (частота 28,6 % (95 % ДИ 19,1–40,2)), чуть реже — сонливость (частота 27,2 % (95 % ДИ 18,0–38,8)); другие НЯ, такие как трудности концентрации внимания, тошнота, головокружение, боли в шее, встречались в единичных сессиях. Локализация боли в большинстве случаев соответствовала теменно-височной области на стороне стимуляции. Средняя интенсивность боли составила 2 балла по числовой шкале боли, при этом боли с интенсивностью более 4 баллов зарегистрировано не было. По характеру пациенты наиболее часто описывали боль как пульсирующую или долбящую (55 сессий (95 %)), что может отражать характер проприоцептивных ощущений, индуцируемых магнитными стимулами. Абсолютное большинство НЯ в течение 24 ч после стимуляции связано с возникновением головной боли и боли в шее (частота 16,9 % (95 % ДИ 9,6–27,5) и 13 % (95 % ДИ 6,7–23,0) соответственно), тогда как трудности концентрации внимания и изменение настроения встречались значительно реже (менее 5 % сессий). Средняя интенсивность головных болей составила 1–2 балла по числовой шкале боли, максимальная не превышала 3 баллов. По характеру и локализации головная боль, возникавшая в течение 24 ч после стимуляции, отличалась от боли, возникавшей непосредственно во время

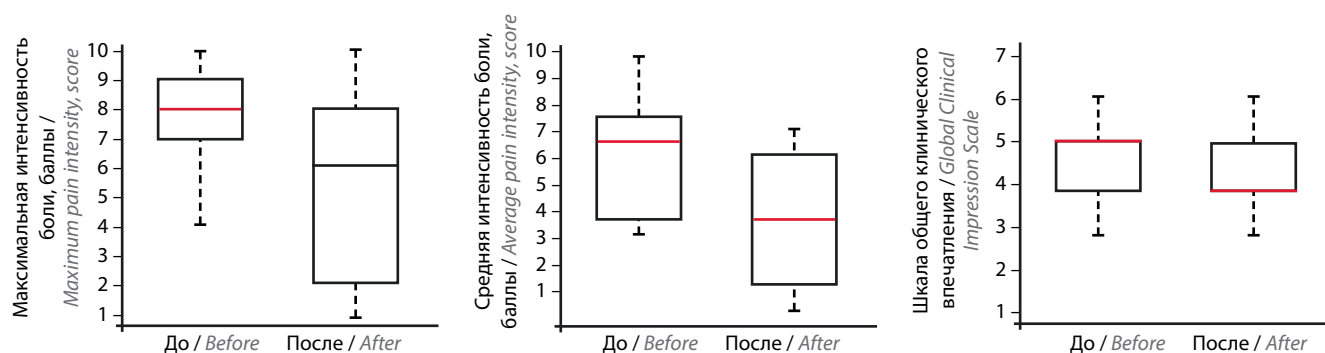


Рис. 4. Изменение максимальной и средней интенсивности боли по числовой аналоговой шкале, а также оценки по первому подразделу шкалы общего клинического впечатления до и после ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *статистически значимые изменения

Fig. 4. Changes in maximum and average pain intensity according to a numeric pain rating scale, as well as subdivision A of Global Clinical Impression Scale before and after repetitive transcranial magnetic stimulation. *significant changes

сессии. По локализации боль чаще была двусторонней или мультилокусной, реже — односторонней. По характеру — сжимающей или давящей. Серьезных НЯ

в виде судорожных приступов, синкопальных состояний в ходе настоящего исследования зарегистрировано не было. Все зарегистрированные НЯ были умеренными и не влияли на желание пациента продолжать терапию.

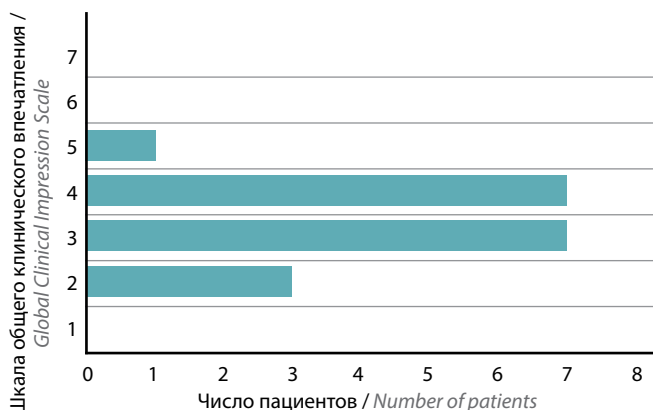


Рис. 5. Субъективная оценка эффективности терапии по 2-му подразделу шкалы общего клинического впечатления: 1 — крайне выраженное улучшение; 2 — выраженное улучшение; 3 — умеренное улучшение; 4 — состояние без перемен; 5 — незначительное ухудшение; 6 — существенное ухудшение; 7 — выраженное ухудшение

Fig. 5. Subjective assessment of the effectiveness of therapy according to the second subdivision of the Global Clinical Impression Scale: 1 — very much improved; 2 — much improved; 3 — minimally improved; 4 — no change; 5 — minimally worse; 6 — much worse; 7 — very much worse

Обсуждение

В ходе проведенного неконтролируемого исследования было показано, что после 10 сеансов высокочастотной навигационной рТМС у пациентов с НТН отмечается значимое снижение как максимальной, так и средней интенсивности болевого синдрома. Также выявлено статистически значимое улучшение физического компонента качества жизни. Кроме того, продемонстрированы хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности рТМС.

Необходимо подчеркнуть, что клинически значимый анальгетический эффект рТМС (снижение максимальной интенсивности болевого синдрома более чем на 30 %) наблюдался у 50 % пациентов и соотносился с субъективным суждением пациентов о наличии у них улучшения по шкале общего клинического впечатления. Доля респондеров, таким образом, соответствует имеющимся данным литературы [38, 48]. При этом уменьшение выраженности боли после рТМС было

Оценка качества жизни у пациентов с невралгией тройничного нерва до и после проведения рТМС

The quality of life changes in patients with trigeminal neuralgia before and after rTMS

Показатель Parameter	До рТМС Before rTMS	После рТМС After rTMS	p
Физический компонент здоровья Physical health	32 [28; 42]	37 [33; 46]	0,03
Физическое функционирование Physical functioning	60 [49; 91]	85 [50; 95]	0,12
Роль функционирования, обусловленное физическим состоянием Role functioning/physical	0 [0; 50]	25 [0; 56]	0,68
Интенсивность боли Bodily pain	22 [19; 32]	32 [32; 47]	<0,001
Общее состояние здоровья General health	35 [20; 58]	40 [29; 63]	0,09
Психологический компонент здоровья Mental health	28 [20; 33]	33 [29; 38]	0,06
Жизненная активность Vitality	30 [10; 50]	45 [29; 56]	0,01
Социальное функционирование Social functioning	25 [25; 50]	63 [38; 63]	<0,01
Роль функционирования, обусловленное эмоциональным состоянием Role functioning/emotional	0 [0; 42]	33 [0; 33]	0,95
Психическое здоровье Emotional well-being	36 [24; 45]	48 [40; 60]	0,02

Примечание. рТМС — ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Note. rTMS — repetitive transcranial magnetic stimulation.

ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов, в частности, физического и отдельных аспектов психологического аспекта здоровья. Высоочастотная рТМС первичной моторной коры не оказывала эффект на коморбидные аффективные расстройства, т.е. наблюдаемый противоболевой эффект не был связан с коррекцией аффективных нарушений.

Механизмы эффектов высоочастотной рТМС первичной моторной коры на интенсивность болевого синдрома к настоящему моменту остаются не до конца изученными. Одним из обсуждаемых в литературе компонентов оказываемого анальгетического эффекта рТМС является модуляция опиоидной, дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии [49]. Так, D. C. de Andrade и соавт. (2011) показали, что введение антагониста опиоидных μ -рецепторов налоксона значительно уменьшает противоболевой эффект рТМС первичной моторной коры у здоровых добровольцев, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о роли активации нисходящих модуляторных путей в регионах мозга, содержащих большое количество опиоидных μ -рецепторов, например околосерогого вещества, в развитии оказываемого эффекта [50]. В другом исследовании с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировано усиление высвобождения эндогенных опиоидов в полосатом теле, медиальной орбитофронтальной и медиальной и дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной коре, коре островка и др. при проведении рТМС первичной моторной коры [51]. В 2014 г. D. C. de Andrade и соавт. показали ослабление противоболевого эффекта рТМС при введении антагониста NMDA-рецепторов кетамина, подтверждающее роль модуляции глутаматергической нейротрансмиссии [52]. Наконец, в ряде исследований получены свидетельства связи высвобождения дофамина с противоболевым эффектом рТМС [51, 53]. В качестве другого потенциального механизма рассматривается роль изменения корковой возбудимости и внутрикорковых взаимодействий. В частности, M. Kobayashi и соавт. (2015) показали, что внутрикорковая фасилитация (intracortical facilitation, ICF) у пациентов с хроническим болевым синдромом, ответивших на рТМС-терапию, была снижена перед началом стимуляции и статистически значимо возросла после окончания рТМС, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможной связи модуляции боли с восстановлением нарушенной корковой возбудимости [54]. В то же время в нескольких исследованиях у здоровых добровольцев изменений корковой возбудимости при рТМС первичной моторной коры показано не было [52, 55]. Наконец, в большом числе исследований продемонстрировано рТМС-индуцированное изменение порогов болевой чувствительности [56–58]. Интересно отметить, что локализация зоны анальгезии соматотопически не соответствует локализации зоны стимуляции [59]. Более

того, в ряде исследований как у здоровых лиц [57, 60], так и у пациентов с фибромиалгией [61] и миофасциальным болевым синдромом [62] показано, что односторонняя стимуляция оказывает диффузное билатеральное обезболивающее действие, хотя величина эффекта контралатеральной стимуляции может быть выше [63]. Таким образом, механизмы противоболевого эффекта рТМС первичной моторной коры сложны и многокомпонентны, включают модуляцию функций различных систем, участвующих в дискриминации болевых раздражителей, определении значимости стимулов, аффективной оценке боли, и связаны с различными проводящими путями и медиаторными системами. Все эти факторы участвуют в возникновении процессов долговременной синаптической пластичности, обеспечивающей значимый анальгетический эффект после окончания стимуляции [38, 64].

Основным вопросом применения рТМС у пациентов с хроническим болевым синдромом является выбор мишени и протокола стимуляции. В большинстве проведенных исследований у пациентов с хроническим болевым синдромом в качестве мишени для стимуляции использована первичная моторная кора. Согласно рекомендациям группы экспертов, предложены 2 основные стратегии определения мишени для стимуляции: стимуляция коркового двигательного представительства региона локализации боли или стимуляция коркового двигательного представительства кисти вне зависимости от локализации болевого синдрома [38]. В настоящем исследовании была показана эффективность 2-го подхода. Выбор мишени в представительстве кисти связан с техническими трудностями выделения воспроизводимого вызванного моторного ответа и определения моторного порога при регистрации с мимических мышц, а также с провокацией у пациентов болевых пароксизмов при рТМС-индуцированном сокращении этих мышц. В опубликованных исследованиях у пациентов с локализацией боли в области лица в качестве мишени использованы как «горячая точка» мышц кисти, так и соматотопическая зона лица. При стимуляции зоны кисти в одних исследованиях показана высокая эффективность метода [65–67], тогда как в исследовании S.S. Ayache и соавт. (2016) значимого снижения боли продемонстрировано не было [68]. Для стимуляции зоны лица также показаны разнонаправленные результаты [67–72]. В целом, при орофациальной локализации болевого синдрома стимуляция зоны лица ассоциирована с более противоречивыми результатами, что может быть связано, помимо уже названных технических трудностей, с относительно большей связностью коркового представительства кисти со структурами, осуществляющими эндогенную модуляцию болевого сигнала по сравнению с корковым представительством лица, а также с меньшей интенсивностью воздействия из-за большей толщины слоя цереброспинальной жидкости

в медиальных отделах прецентральной извилины [39]. Помимо первичной моторной коры обсуждается использование в качестве мишеней и других зон, например соматосенсорной коры или дорсолатеральной префронтальной коры, с целью модуляции первичного восприятия боли или аффективного компонента боли соответственно, однако эти исследования немногочисленны. В пилотной работе [73] показана эффективность 3 сессий стимуляции префронтальной коры левого полушария у 4 пациентов с хроническими нейропатическими болевыми синдромами, в частности, с локализацией боли в области лица и нижней челюсти. Y. Umezaki и соавт. (2016) продемонстрировали эффективность 10 сессий высокочастотной рТМС дорсолатеральной префронтальной коры по сравнению с имитацией стимуляции у пациентов с резистентным синдромом «горящего рта» [40]. Однако ввиду малого числа работ с небольшим числом пациентов использование альтернативных мишеней для стимуляции при хронических болевых синдромах находится только на стадии разработки.

Эффекты рТМС на синаптическую пластичность ассоциированы с частотой предъявления стимулов [33]. В ходе настоящего исследования пациентам проводилась рТМС с частотой 10 Гц в соответствии с рекомендациями группы экспертов о наивысшей степени доказанности эффекта высокочастотной стимуляции [38]. Несмотря на то, что в большинстве исследований эффективности рТМС у пациентов с хроническим болевым синдромом орофациальной локализации были использованы высокочастотные протоколы рТМС, частота стимуляции варьировала от 5 до 20 Гц. Кроме того, в единственном исследовании показана эффективность применения протокола интермиттирующих тета-вспышек [41]. Выбор оптимального протокола и частоты стимуляции является, таким образом, предметом дальнейших исследований.

Наконец, отдельного внимания требует изучение безопасности и переносимости рТМС у этой категории пациентов. В ходе настоящего исследования показан благоприятный профиль переносимости рТМС. Тяжелые НЯ зарегистрированы не были, но умеренные НЯ развивались более чем у половины пациентов во время проведения стимуляции и у каждого 5-го пациента в течение суток после окончания стимуляции. При этом наиболее частым НЯ в обоих случаях являлась головная боль, имевшая низкую или умеренную интенсивность и не требовавшая дополнительного приема медикаментов. Ранее вопросы переносимости были освещены только в 2 исследованиях, в которых оценивались только НЯ, возникающие непосредственно во время стимуляции [40, 41]. При этом серьезных НЯ, таких как эпилептические припадки или синкопальные состояния, в этих исследованиях описано не было, но зарегистрирована умеренная головная боль во время стимуляции, что согласуется с полученными

в нашем исследовании данными. Спектр НЯ, развивавшихся в течение суток после окончания стимуляции, был проанализирован впервые. Стоит подчеркнуть, что головная боль, развивающаяся во время и в течение суток после окончания стимуляции, имеет разные характеристики и, вероятно, разный патогенез, что требует дальнейшего изучения.

Основным ограничением настоящего исследования является отсутствие группы контроля, затрудняющее оценку причинно-следственной связи между проводимым воздействием и наблюдаемым эффектом. Однако в настоящее исследование были включены пациенты с длительностью болевого синдрома не менее 2 мес и ограниченной эффективностью фармакологической терапии, у которых возникновение спонтанной ремиссии следует считать маловероятным. Кроме того, J. Galhardoni и соавт. (2015) показали, что при проведении рТМС у пациентов с нейропатическими болями наблюдаемый плацебо-эффект значительно меньше, нежели в исследованиях фармакологических препаратов [48]. В среднем, в группах имитации стимуляции наблюдается уменьшение болевого синдрома на 0–12 % у 0–15 % пациентов [48], что намного меньше наблюдаемого в данном исследовании эффекта. Тем не менее наличие группы контроля могло бы увеличить доказательность исследования. Другими ограничениями являются небольшой размер исследуемой выборки, а также субъективность оценки интенсивности и других характеристик болевого синдрома. В ряде исследований эффективности рТМС при хронических болевых синдромах для объективизации эффектов стимуляции на процессинг боли используются различные нейрофизиологические методы, такие как количественное сенсорное тестирование, тригеминальные вызванные потенциалы, лазерные вызванные потенциалы и др. [74–76]. Однако перечисленные методики оценивают проведение болевой чувствительности на центральном и периферическом уровне, т. е. демонстрируют влияние рТМС только на 1 компонент формирования хронического болевого синдрома, тогда как эффект рТМС более комплексный и может быть ассоциирован также с возможностью модуляции функций антиноцицептивной системы или аффективной оценки боли [38]. Также к ограничениям настоящего исследования можно отнести отсутствие отдаленной оценки выраженности болевого синдрома, что не позволило судить о длительности развивающегося анальгетического эффекта рТМС.

Заключение

Таким образом, в ходе пилотного неконтролируемого исследования показана возможная эффективность применения 10 сеансов высокочастотной рТМС первичной моторной коры (зона кисти) для уменьшения интенсивности болевого синдрома у пациентов с НТН. Кроме того, впервые систематически проанализирован

спектр нежелательных явлений, возникающих как во время стимуляции, так и в течение суток после ее окончания, продемонстрирован общий благоприятный профиль переносимости использования метода рТМС.

Полученные пилотные результаты нуждаются в подтверждении в контролируемых исследованиях и открывают перспективы для разработки новых нефармакологических методов лечения болевого синдрома при НТН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pearce J.M. Trigeminal neuralgia (Fothergill's disease) in the 17th and 18th centuries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1688. PMID: 14638891. DOI: 10.1136/jnnp.74.12.1688.
- Katusic S., Williams D.B., Beard C.M. et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945–1984. *Neuroepidemiology* 1991;10(5–6):276–81. PMID: 1798430. DOI: 10.1159/000110284.
- MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123(Pt 4):665–76. PMID: 10733998. DOI: 10.1093/brain/123.4.665.
- Mueller D., Obermann M., Yoon M.S. et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalalgia* 2011;31(15):1542–8. PMID: 21960648. DOI: 10.1177/0333102411424619.
- Maarbjerg S., Di Stefano G., Bendtsen L., Cruccu G. Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017;37(7):648–57. PMID: 28076964. DOI: 10.1177/0333102416687280.
- Wu T.H., Hu L.Y., Lu T. et al. Risk of psychiatric disorders following trigeminal neuralgia: a nationwide population-based retrospective cohort study. *J Headache Pain* 2015;16:64. PMID: 26174508. DOI: 10.1186/s10194-015-0548-y.
- Moisak G.I., Amelina E.V., Zubok N.A., Rzaev J.A. Psychological status before and after surgery in patients with trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2021;203:106578. PMID: 33676140. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106578.
- Mele L.N., Smith J.G., Karamat A., Renton T. Comparison of the neuropathic pain symptoms and psychosocial impacts of trigeminal neuralgia and painful posttraumatic trigeminal neuropathy. *J Oral Facial Pain Headache* 2019;33(1):77–88. PMID: 30703173. DOI: 10.11607/ofph.2157.
- Araya E.I., Claudino R.F., Piovesan E.J., Chichorro J.G. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects. *Curr Neuropharmacol* 2020;18(2):109–19. PMID: 31608834. DOI: 10.2174/1570159X17666191010094350.
- Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2017;23(2):396–420. PMID: 28375911. DOI: 10.1212/CON.0000000000000451.
- Burchiel K.J. Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots. *J Neurosurg* 1980;53(5):674–83. PMID: 7431076. DOI: 10.3171/jns.1980.53.5.674.
- Calvin W.H., Devor M., Howe J.F. Can neuralgias arise from minor demyelination? Spontaneous firing, mechanosensitivity, and afterdischarge from conducting axons. *Exp Neurol* 1982;75(3):755–63. PMID: 7060700. DOI: 10.1016/0014-4886(82)90040-1.
- Marinkovic S., Gibo H., Todorovic V. et al. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(10):795–800. PMID: 19836877. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.07.020.
- Jones M.R., Urits I., Ehrhardt K.P. et al. Comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(10):74. PMID: 31388843. DOI: 10.1007/s11916-019-0810-0.
- Sabalys G., Juodzbalys G., Wang H.L. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: a comprehensive review. *J Oral Maxillofac Res* 2013;3(4):e2. PMID: 24422020. DOI: 10.5037/jomr.2012.3402.
- Максимова М.Ю., Суанова Е.Т., Федин П.А., Шувакина Н.А. Нейрофизиологическая оценка персистирующей идиопатической лицевой боли. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(8):66–71. [Maksimova M.Yu., Suanova E.T., Fedin P.A., Shuvakhina N.A. Neurophysiological assessment of persistent idiopathic facial pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(8):66–71. (In Russ.)]. PMID: 30251980. DOI: 10.17116/jnevro201811808166.
- Zhu J., Zhang X., Zhao H. et al. Utility of brainstem trigeminal evoked potentials in patients with primary trigeminal neuralgia treated by microvascular decompression. *J Craniofac Surg* 2017;28(6):e571–e577. PMID: 28708655. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003882.
- Liu J., Zhu J., Yuan F. et al. Abnormal brain white matter in patients with right trigeminal neuralgia: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain* 2018;19(1):46. PMID: 29931400. DOI: 10.1186/s10194-018-0871-1.
- Wang Y., Zhang Y., Zhang J. et al. Structural and functional abnormalities of the insular cortex in trigeminal neuralgia: a multimodal magnetic resonance imaging analysis. *Pain* 2018;159(3):507–14. PMID: 29200179. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001120.
- Henssen D., Dijk J., Kneppflé R. et al. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin* 2019;24:102039. PMID: 31698316. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102039.
- Zhu P.W., Chen Y., Gong Y.X. et al. Altered brain network centrality in patients with trigeminal neuralgia: a resting-state fMRI study. *Acta Radiol* 2020;61(1):67–75. PMID: 31088124. DOI: 10.1177/0284185119847678.
- Zhang C., Hu H., Das S.K. et al. Structural and functional brain abnormalities in trigeminal neuralgia: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2020;34(3):222–35. PMID: 32870951. DOI: 10.11607/ofph.2626.
- Cruccu G., Di Stefano G., Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 2020;383(8):754–62. PMID: 32813951. DOI: 10.1056/NEJMr1914484.
- Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J. et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019;26(6):831–49. PMID: 30860637. DOI: 10.1111/ene.13950.
- Tai A.X., Nayar V.V. Update on trigeminal neuralgia. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(9):42. PMID: 31367794. DOI: 10.1007/s11940-019-0583-0.
- Di Stefano G., La Cesa S., Truini A., Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15(1):34. PMID: 24912658. DOI: 10.1186/1129-2377-15-34.

27. Dandy W.E. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Am J Surg* 1934;24:447–55.
DOI: 10.1016/S0002-9610(34)90403-7.
28. Jannetta P.J., McLaughlin M.R., Casey K.F. Technique of microvascular decompression. Technical note. *Neurosurg Focus* 2005;18(5):E5. PMID: 15913281.
29. Zagzoog N., Attar A., Takroni R. et al. Endoscopic versus open microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a systematic review and comparative meta-analysis. *J Neurosurg* 2018;1–9. PMID: 30544341.
DOI: 10.3171/2018.6.JNS172690.
30. Lee J.Y.K., Pierce J.T., Sandhu S.K. et al. Endoscopic versus microscopically microvascular decompression for trigeminal neuralgia: equivalent pain outcomes with possibly decreased postoperative headache after endoscopic surgery. *J Neurosurg* 2017;126(5):1676–84. PMID: 27471895.
DOI: 10.3171/2016.5.JNS162.
31. Tomasello F., Esposito F., Abbritti R.V. et al. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: Technical Refinement for Complication Avoidance. *World Neurosurg* 2016;94:26–31. PMID: 27373414.
DOI: 10.1016/j.wneu.2016.06.097.
32. Durnford A.J., Gaastra B., Akarca D. et al. Internal neurolysis: “nerve combing” for trigeminal neuralgia without neurovascular conflict – early UK outcomes. *Br J Neurosurg* 2020;1–4. PMID: 33302746.
DOI: 10.1080/02688697.2020.1837730.
33. Valero-Cabr  A., Amengual J.L., Stengel C. et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:381–404. PMID: 29032089.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
34. Hobot J., Klineciewicz M., Sandberg K., Wierzcho  M. Causal inferences in repetitive transcranial magnetic stimulation research: challenges and perspectives. *Front Hum Neurosci* 2021;14:586448. PMID: 33584220.
DOI: 10.3389/fnhum.2020.586448.
35. Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vall  A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58(4):208–13. PMID: 26319963.
DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
36. Terranova C., Rizzo V., Cacciola A. et al. Is there a future for non-invasive brain stimulation as a therapeutic tool? *Front Neurol* 2019;9:1146. PMID: 30733704.
DOI: 10.3389/fneur.2018.01146.
37. Chervyakov A.V., Chernyavsky A.Y., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303. PMID: 26136672.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
38. Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. PMID: 31901449.
DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
39. Herrero Babiloni A., Guay S., Nixdorf D.R. et al. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res* 2018;11:1445–57. PMID: 30122975.
DOI: 10.2147/JPR.S168705.
40. Umezaki Y., Badran B.W., DeVries W.H. et al. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for burning mouth syndrome (BMS): a randomized controlled single-blind study. *Brain Stimul* 2016;9(2):234–42. PMID: 26597930.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.10.005.
41. Koh tov  B., Fricov  J., Kl rov  M. et al. Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial. *Physiol Res* 2017;66(6):1041–7. PMID: 28937248.
DOI: 10.33549/physiolres.933474.
42. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–07. PMID: 25797650.
DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
43. Ferreira-Valente M.A., Pais-Ribeiro J.L., Jensen M.P. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain* 2011;152(10):2399–404. PMID: 21856077.
DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.005.
44. Dworkin R.H., Turk D.C., Wyrwich K.W. et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9(2):105–21. PMID: 18055266.
DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.005.
45. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4(7):28–37. PMID: 20526405.
46. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 313 с. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow: OLMA Media Group, 2007. 313 p. (In Russ.)].
47. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;33(1):26–37. [Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of various protocols of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk medical and biological journal* 2019;33(1):26–37. (In Russ.)].
DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37.
48. Galhardoni R., Correia G.S., Araujo H. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(4 Suppl):S156–72. PMID: 25437106.
DOI: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
49. DosSantos M.F., Oliveira A.T., Ferreira N.R. et al. The Contribution of endogenous modulatory systems to TMS- and tDCS-induced analgesia: evidence from PET studies. *Pain Res Manag* 2018;2018:2368386. PMID: 30538794.
DOI: 10.1155/2018/2368386.
50. De Andrade D.C., Mhalla A., Adam F. et al. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152(2):320–6. PMID: 21146300.
DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.032.
51. Lamusuo S., Hirvonen J., Lindholm P. et al. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation – positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *Eur J Pain* 2017;21(9):1505–15. PMID: 28493519.
DOI: 10.1002/ejp.1052.
52. Ciampi de Andrade D., Mhalla A. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 2014;155(3):598–605. PMID: 24342462.
DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.022.
53. J  skel inen S.K., Lindholm P., Valmunen T. et al. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2014;155(10):2180–7. PMID: 25180011.
DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.029.
54. Kobayashi M., Fujimaki T., Mihara B., Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation* 2015;18(4):249–54. PMID: 25906811.
DOI: 10.1111/ner.12301.
55. De Jesus D.R., Favalli G.P.S., Hoppenbrouwers S.S. et al. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *Clin Neurophysiol* 2014;125(4):755–62. PMID: 24120314.
DOI: 10.1016/j.clinph.2013.09.011.
56. Summers J., Johnson S., Pridmore S., Oberoi G. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic

- stimulation of the motor cortex. *Neurosci Lett* 2004;368(2):197–200. PMID: 15351448. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.07.008.
57. Nahmias F., Debes C., de Andrade D.C. et al. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *Pain* 2009;147(1–3):224–32. PMID: 19822394. DOI: 10.1016/j.pain.2009.09.016.
 58. Sacco P., Prior M., Poole H., Nurmikko T. Repetitive transcranial magnetic stimulation over primary motor vs non-motor cortical targets; effects on experimental hyperalgesia in healthy subjects. *BMC Neurol* 2014;14:166. PMID: 25182028. DOI: 10.1186/s12883-014-0166-3.
 59. Lefaucheur J.P., Hatem S., Nineb A. et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(11):1998–2004. PMID: 17159107. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247138.85330.88
 60. Moisset X., Goudeau S., Poindessous-Jazat F. et al. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than “classical” high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2015;8(1):135–41. PMID: 25456979. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.006.
 61. Mhalla A., Baudic S., de Andrade D.C. et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152(7):1478–85. PMID: 21397400. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.034.
 62. Dall'Agnol L., Medeiros L.F., Torres I.L. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain* 2014;15(8):845–55. PMID: 24865417. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.05.001.
 63. Passard A., Attal N., Benadhira R. et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130(Pt 10):2661–70. PMID: 17872930. DOI: 10.1093/brain/awm189.
 64. Moisset X., de Andrade D.C., Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur J Pain* 2016;20(5):689–700. PMID: 26471248. DOI: 10.1002/ejp.811.
 65. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(4):612–6. PMID: 15026508. DOI: 10.1136/jnnp.2003.022236.
 66. Khedr E.M., Kotb H., Kamel N.F. et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(6):833–8. PMID: 15897507. DOI: 10.1136/jnnp.2004.055806.
 67. Andre-Obadia N., Magnin M., Simon E., Garcia-Larrea L. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur J Pain* 2018;22(4):707–15. PMID: 29194849. DOI: 10.1002/ejp.1156.
 68. Ayache S.S., Ahdab R., Chalah M.A. et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016;20(9):1413–22. PMID: 27061948. DOI: 10.1002/ejp.864.
 69. Lefaucheur J.P., Drouot X., Nguyen J.P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 200;31(4):247–52. PMID: 11601430. DOI: 10.1016/s0987-7053(01)00260-x.
 70. Fricová J., Klírová M., Masopust V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res* 2013;62(Suppl 1):S125–34. PMID: 24329692. DOI: 10.33549/physiolres.932575.
 71. Hosomi K., Shimokawa T., Ikoma K. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013;154(7):1065–72. PMID: 23623156. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.016.
 72. Lindholm P., Lamusuo S., Taiminen T. et al. Right secondary somatosensory cortex—a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2015;156(7):1276–83. PMID: 25830924. DOI: 10.1097/j.pain.000000000000175.
 73. Borckardt J.J., Smith A.R., Reeves S.T. et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009;10(5):840–9. PMID: 19594842. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x.
 74. Cruccu G., Sommer C., Anand P. et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010–8. PMID: 20298428. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
 75. Lin H., Li W., Ni J., Wang Y. Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain. *Medicine(Baltimore)* 2018;97(27):e11235. PMID: 29979386. DOI: 10.1097/MD.00000000000011235.
 76. Giannoni-Luza S., Pacheco-Barrios K., Cardenas-Rojas A. et al. Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2020;161(9):1955–75. PMID: 32453135. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001893.

Вклад авторов

А.Г. Пойдашева: концептуализация и разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи;
 И.С. Бакулин: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи;
 Д. Ю. Лагода: сбор и анализ данных, редактирование текста рукописи;
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: научное руководство исследованием, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

A.G. Poydasheva: conceptualization, study design development, data collection and data analysis, writing the article;
 I.S. Bakulin: study design development, data collection and data analysis, editing the article;
 D.Yu. Lagoda: data collection and data analysis, editing the article;
 N.A. Suponeva, M.A. Piradov: scientific management of the study, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
 И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
 Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was done without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9-4/16 от 05.10.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Research Center of Neurology (protocol No. 9-4/16 from 05.10.2016). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55



Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*

Т.В. Маркова¹, Е.Л. Дадали¹, С.С. Никитин¹, А.Ф. Муртазина¹, О.Л. Миронович¹, И.В. Канивец²

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

²Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8 корп. 5

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Мутации в гене *PIEZO2*, участвующем в формировании механочувствительного катионного канала, обуславливают возникновение дистальных артрогрипозов (ДА) 3-го и 5-го типов и синдрома Мардена–Уокера, наследующихся аутосомно-доминантно, и аутосомно-рецессивного ДА с нарушением тактильной и проприоцептивной чувствительности. Представлены клинико-генетические характеристики 2 пациентов с аутосомно-доминантным ДА и 1 пациента с аутосомно-рецессивным ДА. В результате проведения секвенирования экзона у пациентов с аутосомно-доминантным ДА обнаружены вновь выявленная нуклеотидная замена с. 8238G>A (p.Trp2746*, NM_022068.3) и ранее описанная мутация с. 8181_8183delAGA (p.Glu2727del, NM_022068.3) в 52-м экзоне гена *PIEZO2*. У 3-го пациента обнаружены 2 вновь выявленные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция 4 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания в 14-м экзоне, с.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) и делеция с предполагаемыми координатами 10785050–10789339 п. о. (NM_022068; LOD 2.40), захватывающая 15–16-й экзоны гена *PIEZO2*. Подтверждено предположение о том, что гетерозиготные мутации чаще локализуются в 52-м экзоне гена *PIEZO2* и нарушают аминокислотную последовательность С-концевого участка белковой молекулы, в то время как у больных с аутосомно-рецессивным типом наследования мутации чаще обнаруживаются области N-концевого или центрального участка.

Ключевые слова: дистальный артрогрипоз, механочувствительный рецептор, ген *PIEZO2*, мутации, механотрансдукция

Для цитирования: Маркова Т.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С. и др. Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):48–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55.

Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene

T.V. Markova¹, E.L. Dadali¹, S.S. Nikitin¹, A.F. Murtazina¹, O.L. Mironovich¹, I.V. Kanivets²

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

²Medical Genetic Center “Genomed”; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia

Contacts: Elena Leonidovna Dadali genclinic@yandex.ru

Mutations in the *PIEZO2* gene, which is involved in the formation of the mechanosensitive cation channel Piezo2, can cause distal arthrogryposis type 3 (Gordon’s syndrome), type 5, and Marden–Walker syndrome. Clinical and genetic characteristics of two patients with distal arthrogryposis with autosomal dominant inheritance and one with autosomal recessive inheritance are presented. Exome sequencing in one case revealed a de novo mutation in exon 52 of the *PIEZO2* gene c.8238G>A (p.Trp2746*, NM_022068.3), in the second, a known deletion of three nucleotides in exon 52 of the *PIEZO2* gene c.8181_8183delAGA (p.Glu2727del, NM_022068.3) was found, in the third, two mutations in the compound heterozygous state – a deletion of four nucleotides leading to a shift in the reading frame in c.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) and a deletion with putative coordinates 10785050–10789339 bp, spanning 15–16 exons of the *PIEZO2* gene (NM_022068; LOD 2.40). The third patient was found to have two newly detected mutations in the compound heterozygous state – a deletion of four nucleotides, leading to a shift in the reading frame in exon 14, p.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs, NM_022068) and a deletion with assumed coordinates 10785050–10789339 b. o., (NM_022068; LOD 2.40), spanning 15–16 exons of the *PIEZO2* gene. The previous assumption was confirmed that heterozygous

mutations are more often localized in exon 52 of the *PIEZO2* gene and disrupt the amino acid sequence of the C-terminal region of the protein molecule, while in patients with an autosomal recessive mode of inheritance of the mutation, the N-terminal region is more often found.

Key words: distal arthrogryposis, mechanosensitive receptor, gene *PIEZO2*, mutations, mechanotransduction

For citation: Markova T.V., Dadali E.L., Nikitin S.S. et al. Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):48–55. (In Russ). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55.

Введение

Дистальные артрогрипозы (ДА) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся врожденными контрактурами суставов в сочетании с неврологической симптоматикой [1, 2]. К настоящему времени описано 14 генетических вариантов и идентифицировано 8 генов, ответственных за возникновение аутосомно-доминантных ДА. Третий и пятый типы ДА являются аллельными вариантами, обусловленными мутациями в гене *PIEZO2* (OMIM: 600692) на хромосоме 18p11.22–11.21. Основные клинические проявления этих вариантов ДА сходны и различаются частотой встречаемости отдельных симптомов [3]. Так, при 3-м варианте ДА, описанном в 1969 г. в семье с наличием больных в 3 поколениях [4], наряду с типичными клиническими проявлениями ДА у 3 больных членов семьи отмечалась расщелина неба. Особенности клинических проявлений ДА 5-го типа, сопровождавшегося птозом, офтальмоплегией и кератоконусом, впервые описали J.G. Hall и соавт. в 1982 г. [5]. Мутации в гене *PIEZO2* обнаружены также у пациента с ДА в сочетании с блефарофимозом, микрогнатией, гипотонией мышц лица, кифосколиозом и деформацией грудной клетки [6]. Кроме того, гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в этом гене приводят к возникновению редкого аутосомно-рецессивного варианта ДА с нарушением тактильной и проприоцептивной чувствительности (OMIM: 617146) [7]. Ген *PIEZO2* содержит 52 экзона и кодирует белковый продукт, состоящий из 2800 аминокислотных остатков, сформированных в 31 трансмембранный домен. Белок, кодируемый геном *PIEZO2*, функционирует как часть механически активируемых катионных каналов, которые преобразуют механическую энергию в сенсорные афферентные импульсы. Открытие поры канала возникает в ответ на механическое искривление мембран клеток. В нервной системе белок экспрессируется в дорсальных ганглиях, которые передают информацию от механических, температурных и химических раздражителей [8, 9]. Нарушение функции каналов приводит к изменению процесса проприоцепции и препятствует нормальному развитию мышц как во внутриутробном, так и в постнатальном периоде. Показано, что механочувствительные катионные каналы играют ключевую роль в функционировании нервно-мышечной и дыхательной системы. К настоящему времени в гене *PIEZO2*

идентифицировано 35 разных мутаций, большая часть которых являются миссенс-заменами в гетерозиготном состоянии. Последние годы предпринимаются попытки клинко-генетических корреляций, направленных на анализ особенностей фенотипических проявлений у больных с разными типами и локализацией мутаций. Выявление особенностей направлено на оптимизацию диагностики, оценку спектра клинических проявлений этих аллельных вариантов ДА и совершенствование представлений об их патогенетических механизмах.

Целью работы явилось описание клинко-генетических характеристик 3 российских пациентов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования ДА, обусловленных разными мутациями в гене *PIEZO2*.

Материалы и методы

Обследованы 3 пациента: 2 девочки в возрасте 1 года 4 мес и 3 лет и мальчик 1 года 3 мес из неродственных семей, проживающих на территории РФ и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с разными фенотипическими проявлениями ДА, обусловленными мутациями в гене *PIEZO2*. Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра и результатов молекулярно-генетического анализа. У 1 пациента проведена электромиография.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов 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 полного экзона пациента составило ×98,5, количество целевых областей с покрытием ≥×10–93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0,2*mean) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность не синонимичных

не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

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

Результаты

У 2 наблюдаемых нами пациентов мутации в гене *PIEZO2* обнаружены в гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать аутосомно-доминантный вариант болезни (пробанды 1 и 2), а у 1 — в компаунд-гетерозиготном состоянии, характерном для аутосомно-рецессивного типа наследования (пробанд 3).

Приводим описание клинико-генетических характеристик наблюдаемых пациентов.

Пробанд 1. Девочка, проконсультирована в возрасте 3 мес и 1 года 4 мес по поводу уточнения диагноза. Родилась в браке молодых родителей, не связанных кровным родством, от 2-й беременности, протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, маловодия, тромбофилии; роды путем экстренного кесарева сечения на сроке 36 нед. Имеет здоровую сестру 7 лет. При проведении ультразвукового исследования плода на сроке 35 нед диагностирована варусная деформация стоп. Масса тела при рождении составляла 1900 г, длина — 43 см, окружность головы — 31 см, окружность груди — 27 см. Оценка по шкале Апгар — 6/6 баллов. С рождения диагностированы ишемическое поражение

мозга и двусторонняя мышечная косолапость. В связи с дыхательными расстройствами переведена на искусственную вентиляцию легких на 1 сут. Раннее развитие: голову держит с 2 мес, садится с 7 мес, встает у опоры и ходит с поддержкой с 1 года. С 1 года 3 мес говорит несколько слов. При осмотре в 1 год 4 мес: рост 76 см, масса тела 7200 г, большой родничок открыт, но не выбухает и не пульсирует. Контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов пальцев кистей, клинодактилия пятых пальцев. Выявлены дизморфические черты строения лица: маленький разрез глаз, диспластичные низко посаженные ушные раковины, короткий вздернутый нос, а также укорочение шеи, уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области и области бедер с наличием характерных ямок (рис. 1). При неврологическом осмотре обнаружена умеренно выраженная офтальмоплегия. Сухожильные рефлексы с ног и рук вызываются, тонус в ногах повышен, патологических стопных знаков нет.

При проведении клинического секвенирования экзона выявлена ранее не описанная мутация в 52-м экзоне гена *PIEZO2* с. 8238G>A (p. Trp2746*, NM_022068.3), приводящая к преждевременной термации трансляции в 2746-м кодоне гена. Наличие мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У родителей данной мутации не обнаружено, что предполагает ее происхождение *de novo*.

Пробанд 2. Мальчик, осмотрен в 6 мес и в 1 год 3 мес. Ребенок родился от 5-й беременности в браке здоровых родителей, не связанных кровным родством. В семье есть 3 старших здоровых сибса: 2 сестры и брат. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной

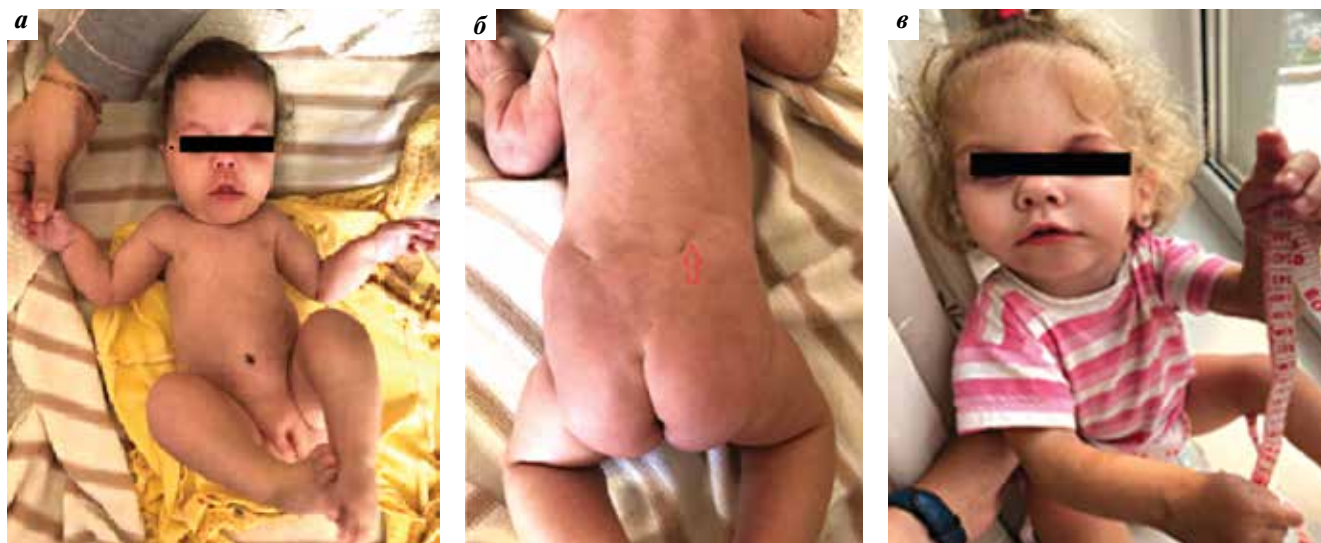


Рис. 1. Фенотип пробанда 1, девочка с дистальным артрогрипозом с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленным nonsense-мутацией в гене *PIEZO2*, в возрасте 3 мес (а, б) и 1 год 4 мес (в): а — короткий вздернутый нос, укорочение шеи, контрактуры в межфаланговых и лучезапястных суставах; б — уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области с наличием характерных ямок

Fig. 1. Phenotype of proband 1, a girl with distal arthrogryposis with autosomal dominant inheritance caused by nonsense mutation in the *PIEZO2* gene, at the age of 3 months (a, b) and 1 year 4 months (c): a — short snub nose, shortening of the neck, contractures in the interphalangeal and wrist joints; b — thickening of the skin in the lumbosacral region with the presence of specific pits

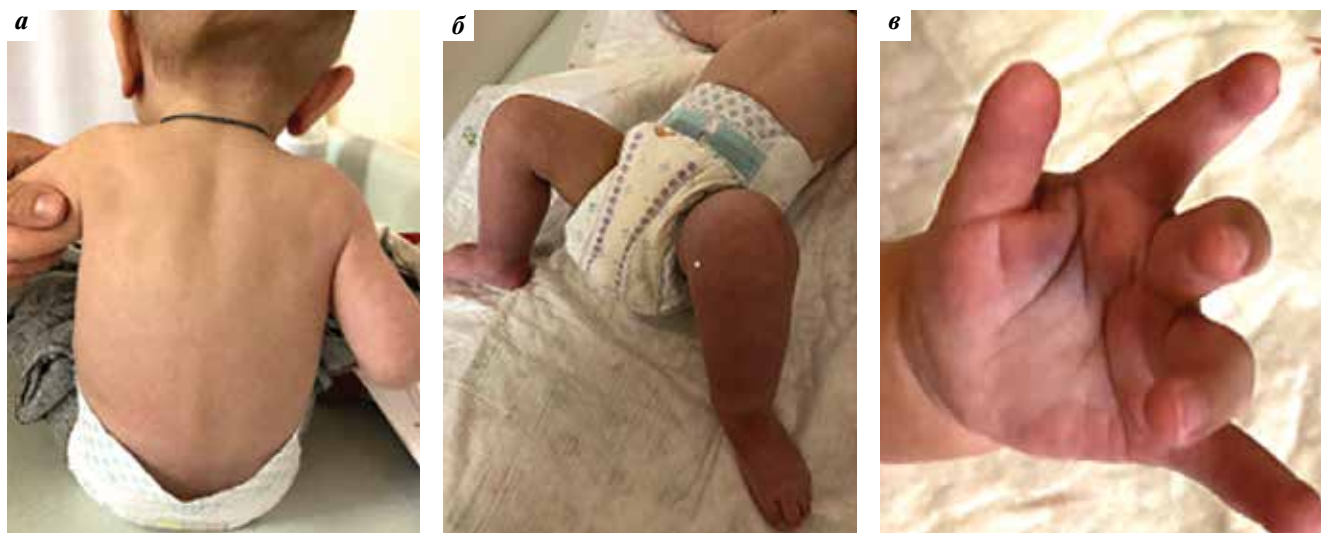


Рис. 2. Фенотип пробанда 2, мальчик 1 год 3 мес с аутомно-доминантным дистальным артрогрипозом, обусловленным миссенс-мутацией в гене *PIEZO2*: а — низко расположенные ушные раковины, короткая шея, формирующийся кифоз грудного отдела позвоночника; б — контрактуры тазобедренных, коленных суставов; в — контрактуры межфаланговых суставов, в пальцах кистей нет сгибательных складок

Fig. 2. Phenotype of proband 2, a boy age 1 year and 3 months, with autosomal dominant distal arthrogyriposis caused by a missense mutation in the *PIEZO2* gene: а — low auricles, short neck, forming kyphosis of the thoracic spine; б — contractures of the hip and knee joints; в — contractures of the interphalangeal joints, there are no flexion folds in the fingers of the hands

недостаточности, во II триместре при ультразвуковом исследовании плода обнаружено укорочение длинных трубчатых костей. Роды на 38-й неделе беременности, путем экстренного кесарева сечения в связи с угрозой возникновения преэклампсии. Масса тела при рождении составила 2800 г, длина — 46 см, окружность головы — 32 см, окружность груди — 28 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. С рождения диагностированы двусторонняя варусная деформация стоп, контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов кистей, головчатая гипоспадия, микрогнатия, деформация ушных раковин. Раннее развитие: голову держит с 4 мес, пытается садиться. В 5 мес проведена ахиллотомия после гипсования.

При осмотре: рост 63 см, масса тела 5670 г, окружность головы 42,5 см. Череп брахицефальной формы. Отмечались дизморфические черты строения: микрогнатия, арковидное небо, треугольное лицо, низко расположенные ушные раковины, поперечные ладонные складки. Контрактуры тазобедренных, коленных и межфаланговых суставов, в пальцах кистей нет сгибательных складок, формирующийся кифоз грудного отдела позвоночника (рис. 2). Незначительное повышение тонуса мышц нижних конечностей. Осмотр офтальмолога выявил признаки незрелости сетчатки.

При проведении секвенирования клинического экзона обнаружена описанная ранее как патогенная делеция 3 нуклеотидов в 52-м экзоне гена *PIEZO2* с. 8181_8183delAGA (р. Glu2727del, NM_022068.3) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация была описана ранее [3]. Наличие мутации у ребенка подтверждено секвенированием по Сэнгеру, у родителей мутации не выявлено.

Пробанд 3. Девочка 3 лет, единственный ребенок в семье. Родилась от молодых здоровых родителей, не связанных кровным родством. Беременность протекала со слабым шевелением плода. Ультразвуковое исследование плода на 21-й неделе беременности выявило варусную деформацию стоп. Роды на 42-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении составила 2948 г, длина — 49 см, отмечалось тугое обвитие пуповиной. Закричала после реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Подтвердилось наличие выраженной варусной деформации стоп. Раннее развитие с выраженной задержкой: голову держала с 1 года 2 мес, садится с 1 года 8 мес, самостоятельно не ходит, передвигается на небольшие расстояния только с поддержкой. В течение жизни перенесла несколько операций по исправлению деформации стоп. Сформирована фразовая речь, однако отмечаются частые речевые персеверации, не выговаривает несколько букв. При осмотре: умеренно выраженная мышечная слабость и гипотония, больше выраженная в ногах и кистях. Сохраняется нерезко выраженная варусная деформация стоп. Сухожильные рефлексы с рук и ног вызываются. Ринолалия, снижение небного и глоточного рефлекса. Сколиоз S-образный в грудном и поясничном отделах с углом искривления 36° (рис. 3). На рентгенограмме позвоночника выявлена клиновидная деформация тел позвонков.

При проведении секвенирования экзона выявлено 2 мутации в гене *PIEZO2* в компаунд-гетерозиготном состоянии: делеция 4 нуклеотидов, приводящая к сдвигу рамки считывания в 14-м экзоне, с.1863_1866delTCAG (р.Ser621fs, NM_022068) и делеция с предполагаемыми



Рис. 3. Пробанд 3, девочка 3 лет с аутосомно-рецессивным дистальным артрогрипозом, обусловленным вновь выявленными мутациями в гене *PIEZO2* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Короткая шея, сколиоз в грудном и поясничном отделах

Fig. 3. Proband 3, a 3-years-old girl with autosomal recessive distal arthrogryposis caused by newly identified mutations in the *PIEZO2* gene in a compound heterozygous state. Short neck, thoracic and lumbar scoliosis

координатами 10785050–10789339 п. о., захватывающая 15–16-й экзоны гена *PIEZO2* (NM_022068; LOD 2.40). Наличие делеции 4 нуклеотидов в гене в гетерозиготном состоянии подтверждено секвенированием по Сэнгеру и выявлено у одного из родителей в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

Piezo2 — быстро адаптирующийся катионный канал, активирующийся в ответ на механическое раздражение, экспрессируется в ряде сенсорных нейронов ганглиев задних корешков и кожных механорецепторов, так называемых клеточно-нейритных комплексах

(клетки Меркеля) [10]. Показано, что клетки Меркеля являются кожным механорецептором позвоночных для восприятия прикосновений с использованием канала Piezo2, который обуславливает проведение возбуждения к сенсорным нейронам [10–12]. Мутации в гене *PIEZO2* приводят к возникновению 4 фенотипов ДА. Гетерозиготные мутации в гене *PIEZO2* обнаруживаются у пациентов с ДА 3-го типа (OMIM: 114300) и 5-го типа (OMIM: 108145), а также с синдромом Мардена—Уокера (OMIM: 248700), наследующихся аутосомно-доминантно [13, 14]. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации обуславливают возникновение редкого аутосомно-рецессивного синдрома ДА в сочетании с нарушением проприоцептивной и тактильной чувствительности (OMIM: 617146). Общим клиническим проявлением для всех нозологических вариантов являются врожденные контрактуры голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставов. Дополнительными симптомами, которые с разной частотой отмечены у пациентов с аутосомно-доминантными вариантами ДА, являются расщелина неба, птоз, офтальмоплегия, гипоплазия мозжечка, расстройства дыхания и дизморфические черты строения лица [15]. У больных с аутосомно-рецессивными вариантами ДА характерными признаками являются прогрессирующий сколиоз, низкий рост и умеренная дизартрия, в то время как офтальмоплегия, гипоплазия мозжечка, расщелина неба и дыхательные расстройства нехарактерны [13]. При проведении нейрофизиологического исследования у пациентов с аутосомно-рецессивным вариантами ДА обнаруживаются признаки сенсорной аксональной нейропатии. В связи с малым возрастом обследованных нами пациентов оценить у них расстройства чувствительности, прежде всего проприоцепции и координации, не удалось. Электромиография проведена только у 1 ребенка, по ее данным обнаружено снижение потенциала действия и скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам *n. medianus*. Обнаружение расстройств механочувствительности у пациентов с мутациями в гене *PIEZO2* является непростой задачей и имеет методические ограничения, особенно у маленьких детей, с которыми нет вербального контакта. Это обстоятельство затруднило оценку чувствительных нарушений у описанных детей. По данным литературы, наиболее чувствительными к прикосновениям считаются кожные покровы ладоней и кончиков пальцев [8, 9]. Таким образом, рекомендуется оценивать порог точечного прикосновения и боли на укол иглой, откалиброванными моноволокнами фон Фрея, порог боли при надавливании с помощью альгометра. В подробном исследовании механочувствительности при ДА показано, что при мутации в гене *PIEZO2* у 2 больных не отмечено различий в порогах ощущения тепло/холод, давления и укола иглой по сравнению с контролем [8]. Наиболее показательно достоверное нарушение дискриминационного

чувства как результат *PIEZO2*-зависимого дефицита: в норме двойное прикосновение определяется в 100 % случаев, а при наличии мутации — только в 40 %. Исследование проприоцептивного чувства в дистальных и больших проксимальных суставах правильно оценивалось больными с мутациями в гене *PIEZO2* только в 40–60 % случаев. Также заслуживает внимания отсутствие изменений в ответ на мягкое прикосновение кистью к кожным покровам с наличием волос (например, проксимальные отделы руки, плеч) у больных по сравнению с контролем. При этом аналогичное прикосновение к коже ладоней обнаружило достоверное снижение порога ощущений. Это позволило авторам сделать вывод о том, что волосистые кожные поверхности иннервируются С-низкопороговыми механорецепторами, не требующими в реализации функции участия белка Piezo2. Данное наблюдение нашло подтверждение в эксперименте на нокаутных мышах [9]. Часто у больных с ДА наблюдается задержка темпов моторного развития с формированием способности к самостоятельной ходьбе только к подростковому возрасту, но часть пациентов так и не приобретала эту способность. Предполагается, что вариабельность клинических проявлений аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных вариантов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*, связана с разным влиянием мутаций на функцию белкового продукта гена [3, 16]. Показано, что гетерозиготные мутации, приводящие к возникновению аутосомно-доминантных ДА, в 85 % случаев являются миссенс-заменами, локализованными преимущественно в С-концевом участке гена [13]. Их наличие приводит к активации канала и его ускоренной регенерации, что вызывает усиленный поток афферентных стимулов при механическом раздражении. Мутации в гетерозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у больных с аутосомно-рецессивным вариантом ДА в большинстве случаев локализованы в N-концевом или центральном участке гена и приводят к прекращению трансляции белка. При отсутствии экспрессии белка, образующего катионный канал в дорсальных ганглиях корешков спинного мозга, отсутствует возможность трансформации механических раздражений в афферентные стимулы, что приводит к нарушению проприорецепции [17]. Таким образом, при аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных вариантах ДА имеет место разный механизм нарушения развития мышц во внутриутробном периоде, приводящий к формированию артрогрипоза.

При проведении клинико-генетических корреляций М.Д. Миллин и соавт. показали, что у больных с фенотипом ДА 3-го типа (синдром Гордона) чаще всего обнаруживается мутация с. 8057G>A, в то время как для ДА 5-го типа мажорной является мутация с.8153G>T [13]. У наблюдаемых нами 2 больных с аутосомно-доминантным типом ДА обнаружено 2 гетерозиготные мутации в гене *PIEZO2*, одна из которых — деле-

ция 3 нуклеотидов с.8181_8183delAGA (p.Glu2727del) — описана ранее в 2 семьях с ДА 5-го типа [3]. В частности, описана женщина 38 лет с диагнозом ДА 5-го типа, установленным с рождения; в период с 2 до 7 лет она перенесла несколько ортопедических операций с коррекцией контрактур коленных, тазобедренных и голеностопных суставов. Во взрослом возрасте у нее отмечались слабость мышц лица, офтальмоплегия, тугоподвижности в тазобедренных и межфаланговых суставах, позвоночнике и рестриктивное заболевание легких. Женщина жаловалась на постоянное ночное апноэ.

Другая мутация — нонсенс-замена с.8238G>A (p.Trp274*) — обнаружена нами впервые. Как и большинство описанных гетерозиготных мутаций, выявленные нами мутации локализованы в 52-м экзоне гена, кодирующем С-концевой участок белковой молекулы. У пациентки с аутосомно-рецессивным типом наследования ДА выявлено 2 ранее не описанные мутации в транс-положении: делеция со сдвигом рамки считывания в 14-м экзоне гена, начиная с 621 кодона, с.1863_1866delTCAG (p.Ser621fs) и делеция с границами 10785050–10789339, захватывающая 15-й и 16-й экзоны гена (NM_022068). Как и у большинства больных с этим вариантом ДА, мутации локализовались в N-концевом участке белка и, наиболее вероятно, приводили к потере его функции. Расположение аминокислотных замен в белковой молекуле Piezo2 в результате возникновения мутаций у наблюдаемых нами пациентов представлено на рис. 4.

Выводы

Мутации в гене *PIEZO2* приводят к возникновению ДА с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений. Помимо общих симптомов в виде врожденных контрактур голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставов, у пациентов

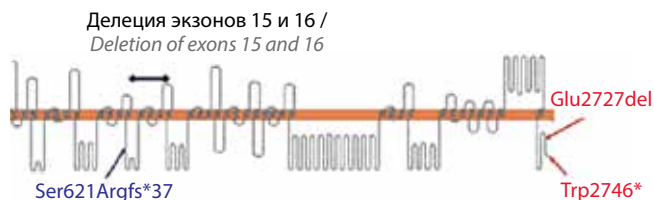


Рис. 4. Схема белка Piezo2 (<http://wlab.ethz.ch/protter/start/>) и выявленные у наших пациентов мутации. Красным цветом обозначены гетерозиготные мутации, обнаруженные у больных с дистальным артрогрипозом с аутосомно-доминантным типом наследования, синим — мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентки с аутосомно-рецессивным типом наследования

Fig. 4. Scheme of the Piezo2 protein (<http://wlab.ethz.ch/protter/start/>) and mutations identified in our patients. Red color indicates heterozygous mutations found in patients with distal arthrogryposis with an autosomal dominant mode of inheritance, blue — mutations in a compound heterozygous state in a patient with an autosomal recessive mode of inheritance

с разной частотой наблюдаются офтальмоплегия, птоз, расщелина неба, блефарофимоз, деформация позвоночника, слабость мышц лица и расстройства дыхания. Выявлены особенности клинических проявлений у больных с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, что объясняется различным влиянием мутаций на функции белкового продукта гена, функционирующего как механочувствительный катионный канал. Нами представлены клинико-генетические характеристики 3 пациентов с ДА, у 2 из которых заболевание наследовалось аутосомно-доминантно, и у 1 — аутосомно-рецессивно. Подтверждено высказанное ранее предположение о том, что

гетерозиготные мутации чаще локализуются в 52-м экзоне гена *PIEZO2* и нарушают аминокислотную последовательность С-концевого участка белковой молекулы, в то время как у пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания мутации чаще обнаруживаются в области N-концевого участка. Необходимо также учитывать, что некоторые фенотипические характеристики ДА характерны для ряда других генетически гетерогенных нервно-мышечных заболеваний, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики этих групп заболеваний и обуславливает использование секвенирования экзона в качестве наиболее эффективного диагностического метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: A review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(Suppl 4): 40–6. PMID: 19571066. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281.
- Bamshad M., Jorde L.B., Carey J.C. A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. *Am J Med Genet* 1996;65(4):277–81. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<277:AID-AJMG6>3.0.CO;2-M.
- Coste B., Hogue G., Murray M.F. et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel *Piezo2* cause a subtype of distal arthrogryposis. *Proc Nat Acad Sci* 2013;110:4667–72. PMID: 23487782. DOI: 10.1073/pnas.1221400110.
- Gordon H., Davies D., Berman M. Camptodactyly, cleft palate, and club foot. A syndrome showing the autosomal-dominant pattern of inheritance. *J Med Genet* 1969;6:266–74. PMID: 5345097. DOI: 10.1136/jmg.6.3.266.
- Hall J.G., Reed S.D., Greene G. The distal arthrogryposes: delineation of new entities — review and nosologic discussion. *Am J Med Genet* 1982;11(2):185–239. PMID: 7039311. DOI: 10.1002/ajmg.1320110208.
- Marden P.M., Walker W.A. A new generalized connective tissue syndrome. *Am J Dis Child* 1966;112:225–8.
- Delle Vedove A., Storbeck M., Heller R. et al. Biallelic loss of proprioception-related *PIEZO2* causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1206–16. PMID: 27843126. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.09.019.
- Chesler A.T., Szczot M., Bharucha-Goebel D. et al. The role of *Piezo2* in human mechanosensation. *New Eng J Med* 2016;375:1355–64. PMID: 27653382. DOI: 10.1056/NEJMoa1602812.9.
- Ranade S.S., Woo S.H., Dubin A.E. et al. *Piezo2* is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516:121–5. PMID: 25471886. DOI: 10.1038/nature13980.
- Woo S.H., Ranade S., Weyer A.D. et al. *Piezo2* is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature* 2014;509(7502):622–6. DOI: 10.1038/nature13251.
- Ikeda R., Cha M., Ling J. et al. Merkel cells transduce and encode tactile stimuli to drive abeta-afferent impulses. *Cell* 2014;157:664–75. DOI: 10.1016/j.cell.2014.02.026.
- Fang X.-Z., Zhou T., Xu J.-Q. et al. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive *Piezo* channels. *Cell Biosci* 2021;11(1):13. PMID: 33422128. DOI: 10.1186/s13578-020-00522-z.
- McMillin M.J., Beck A.E., Chong J.X. et al. Mutations in *PIEZO2* cause Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):734–44. PMID: 24726473. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.03.015.
- Mahmud A.A., Nahid N.A., Nassif C. et al. Loss of the proprioception and touch sensation channel *PIEZO2* in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet* 2017;91:470–5. PMID: 27607563. DOI: 10.1111/cge.12850.
- Nonomura K., Woo S.-H., Chang R.B. et al. *Piezo2* senses airway stretch and mediates lung inflation-induced apnoea. *Nature* 2017;541:176–18. PMID: 28002412. DOI: 10.1038/nature20793.
- Ma Y., Zhao Y., Cai Z., Hao X. Mutations in *PIEZO2* contribute to Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome and distal arthrogryposis: A bioinformatics analysis of mechanisms. *Exp Ther Med* 2019;17:3518–24. PMID: 30988732. DOI: 10.3892/etm.2019.7381.
- Haliloglu G., Becker K., Temucin C. et al. Recessive *PIEZO2* stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet* 2016;15:1–5. PMID: 27974811. DOI: 10.1038/jhg.2016.153.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали, С.С. Никитин: обсуждение полученных данных, написание статьи;
И.В. Канивец, О.Л. Миронович: получение данных для анализа;
Т.В. Маркова: сбор клинико-генетических данных больных, написание статьи;
А.Ф. Муртазина: редактирование статьи.

Authors' contributions

E.L. Dadali, S.S. Nikitin: discussing the data received, writing the article;
I.V. Kanivets, O.L. Mironovich: obtaining data for analysis;

T.V. Markova: collecting clinical and genetic data of the patients, writing the article;
A.F. Murtazina: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
О.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>
И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <http://orcid.org/0000-0001-5821-9783>
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.

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-56-60



Синдром Миллера Фишера, развившийся после перенесенной инфекции COVID-19 (клинический случай)

В.А. Малько, П.В. Климов, М.П. Топузова, И.В. Яруш, К.В. Симаков, Т.М. Алексеева*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2***Контакты:** Мария Петровна Топузова topuzova_mp@almazovcentre.ru

Синдром Миллера Фишера – одна из форм синдрома Гийена–Барре, характеризующаяся клинической триадой, которая включает офтальмоплегию, атаксию и арефлексию, с возможным присоединением умеренно выраженного периферического тетрапареза. В течение года, прошедшего с момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в международных публикациях представлены немногочисленные случаи синдрома Миллера Фишера, развившегося у пациентов в разные сроки после перенесенной инфекции COVID-19 – от 3–5 дней до 3 нед. В статье представлено описание клинического случая синдрома Миллера Фишера, который возник у мужчины 34 лет через 21 день после перенесенной инфекции COVID-19. Клинические проявления синдрома Миллера Фишера были типичными и включали диплопию, арефлексию и атаксию. В начале заболевания был преходящий эпизод нарушения речи в виде легкой дизартрии. Глазодвигательные нарушения преобладали в клинической картине над другими составляющими классической триады. На фоне лечения человеческим иммуноглобулином G произошел полный регресс симптомов.

Данное описание синдрома Миллера Фишера, развившегося после перенесенной инфекции COVID-19, является первым в России. Представленный случай демонстрирует способность вируса SARS-CoV-2 индуцировать развитие аутоиммунного заболевания. Практическим врачам необходимо учитывать возможность развития синдрома Миллера Фишера в случае острого возникновения диплопии, атаксии и арефлексии у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19.

Ключевые слова: клинический случай, синдром Миллера Фишера, COVID-19, SARS-CoV-2, посткоронавирусный, диплопия, демиелинизация

Для цитирования: Малько В.А., Климов П.В., Топузова М.П. и др. Синдром Миллера Фишера, развившийся после перенесенной инфекции COVID-19 (клинический случай). Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):56–60. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-56-60.

Miller Fisher syndrome developed after a previous COVID-19 infection (case report)

V.A. Malko, P.V. Klimov, M.P. Topuzova, I.V. Yarush, K.V. Simakov, T.M. Alekseeva*Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia***Contacts:** Maria Petrovna Topuzova topuzova_mp@almazovcentre.ru

Miller Fisher syndrome is one of the forms of Guillain–Barré syndrome, characterized by a clinical triad that includes ophthalmoplegia, ataxia and areflexia, with the possible addition of moderate peripheral tetraparesis. During the year that has passed since the start of the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, international publications have presented a few cases of Miller Fisher syndrome, which developed in patients at different times after the COVID-19 infection – from 3–5 days to 3 weeks. The article presents a description of a clinical case of Miller Fisher syndrome, which occurred with 34-year-old man 21 days after the COVID-19 infection. The clinical manifestations of Miller Fisher syndrome were typical and included diplopia, areflexia, and ataxia. At the beginning of the disease, there was a transient episode of speech impairment in the form of mild dysarthria. Oculomotor disorders predominated in the clinical picture over other components of the classical triad. On the background of treatment with human immunoglobulin G, there was a complete regression of symptoms.

This description of Miller Fisher syndrome, which developed after the postponed infection with COVID-19, is the first in Russia. The presented case demonstrates the ability of the SARS-CoV-2 virus to induce the development of an autoimmune disease. Practitioners should take into account the possibility of Miller Fisher syndrome developing in the event of an acute onset of diplopia, ataxia and areflexia in patients after a previous COVID-19 infection.

Key words: case report, Miller Fisher syndrome, COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID-19 syndrome, diplopia, demyelination

For citation: Malko V.A., Klimov P.V., Topuzova M.P. et al. Miller Fisher syndrome developed after a previous COVID-19 infection (case report). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):56–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-56-60.

Синдром Миллера Фишера (СМФ) является одной из клинических форм синдрома Гийена–Барре и представляет собой заболевание, обусловленное аутоиммунным поражением периферических нервов [1–3]. Распространенность синдрома составляет 0,09 на 100 тыс. населения, в 2 раза чаще СМФ болеют мужчины [4]. Данный синдром характеризуется клинической триадой, включающей офтальмоплегию, атаксию и арефлексию, с возможным присоединением умеренно выраженного периферического тетрапареза. Возникновение офтальмоплегии связывают с поражением III, IV или VI пар черепных нервов, развитие атаксии – с поражением структур мозжечка, арефлексии – с поражением периферических нервов [5].

Наиболее часто синдром Гийена–Барре и СМФ развиваются после перенесенного вирусного или инфекционного заболевания и являются результатом аутоиммунной атаки на периферические нервы, которая провоцируется различными бактериальными или вирусными агентами, такими как *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, *Mycoplasma pneumoniae*, вирусы Эпштейна–Барр, Коксаки, гриппа А и В, герпеса, иммунодефицита человека, Зика [6, 7]. Считается, что через механизмы молекулярной мимикрии бактериальная или вирусная инфекция может индуцировать выработку антиганглиозидных антител и развитие аутоиммунной воспалительной реакции с последующей атакой периферических нервов, их демиелинизацией и аксональным повреждением.

Среди черепных нервов наиболее часто поражаются глазодвигательный, блоковый и отводящий, тогда как нервы бульбарной группы вовлекаются довольно редко [8, 9]. Патогенез поражения мозжечка также связывают с иммунологически опосредованными механизмами. Описывается наличие повышенного уровня антимозжечковых антител у пациентов с СМФ по сравнению с контрольной группой [10].

В 1992 г. впервые была выявлена причастность антител к ганглиозидам (GQ1b IgG) к развитию СМФ [11]. Аутоантитела к GQ1b инициируют и поддерживают воспалительную реакцию, приводящую к разрушению миелина. Наибольшая концентрация ганглиозида GQ1b отмечается в миелиновой оболочке черепных нервов, иннервирующих мышцы глазного яблока, и в некоторых крупных нервных стволах конечностей [12]. Специфичность сывороточных антител

к ганглиозидам GQ1b составляет 95 % [13], что позволяет считать их биомаркером СМФ. При анализе цереброспинальной жидкости более чем у 50 % пациентов обнаруживается белково-клеточная диссоциация, особенно в первые 3 нед заболевания [14]. Основным инструментальным методом диагностики СМФ является электронейромиография (ЭНМГ), позволяющая обнаружить снижение амплитуды М-ответа с периферических нервов, снижение амплитуды или полное отсутствие сенсорного потенциала, удлинение (дисперсию) или отсутствие F-волны, отсутствие Н-рефлекса [6]. Методы нейровизуализации, такие как мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ), как правило, выполняются с целью дифференциальной диагностики. Однако иногда при МРТ можно обнаружить увеличение, гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях и контрастное усиление вовлеченных в патологический процесс III–XII черепных нервов и корешков конского хвоста [15, 16].

Воздействие SARS-CoV-2 на нервную систему до конца не изучено. В настоящее время известно, что вовлечение нервной системы в патологический процесс при COVID-19 соответствует 2 ситуациям: неврологическим проявлениям вирусной инфекции и постинфекционным неврологическим осложнениям (посткоронавирусный неврологический синдром). Согласно данным ретроспективного обзора, включавшего 214 пациентов, неврологические симптомы были обнаружены у 36,4 % пациентов, причем частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) в 3 раза превышала частоту поражения периферической нервной системы – 24,8 и 8,9 % соответственно [17].

В литературе описаны такие симптомы и синдромы поражения ЦНС при COVID-19, как головная боль, головокружение, нарушение чувствительности, судороги, атаксия, энцефалопатия, инсульт и др. Со стороны периферической нервной системы и мышечной системы описаны поражения периферических нервов, включая гипо- и аномию, гипо- и агевзию, а также миалгии [18, 19].

Предполагаемые направления нейроинвазии коронавируса (похожие на таковые другого РНК-вируса – гриппа А) включают гематогенный путь и ретроградный аксональный транспорт [20, 21].

С момента начала пандемии COVID-19 в марте 2020 г. по март 2021 г. в научных публикациях представлены

немногочисленные случаи развития СМФ после инфекции COVID-19 — всего 7 случаев, 6 из которых описаны в странах Европы (Испания — 3, Италия — 1, Германия — 1, Великобритания — 1) и 1 — в США [15, 22–27]. Согласно данным литературы, среднее время появления симптомов СМФ составило 14,75 сут после постановки диагноза COVID-19 [15, 22–28]. Ввиду редкой встречаемости СМФ, возможности его развития после перенесенной инфекции COVID-19 приводим описание собственного клинического наблюдения.

Клинический случай

Пациент Х., 34 лет, 31 декабря 2020 г. поступил в отделение анестезиологии и реанимации №9 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова с предварительным диагнозом «ишемический инсульт». При поступлении предъявлял жалобы на двоение в глазах, слабость и ощущение неловкости в правой руке. Заболел остро, в предшествующие сутки, когда появились двоение в глазах, затруднение при произношении слов и неловкость в правой руке. Через 6 ч речевые нарушения регрессировали, однако двоение в глазах стало усиливаться.

Из анамнеза известно, что в начале декабря 2020 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 средней степени тяжести. В начале заболевания были общая слабость, аносмия, субфебрильная температура. На 6-й день болезни состояние ухудшилось, появился сухой кашель, добавились явления интоксикации, пациент был госпитализирован в инфекционное отделение. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки была выявлена двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония с объемом поражения правого легкого до 12 %, левого легкого до 8 %, изменения по типу матового стекла. Тогда же был получен положительный результат мазка (методом полимеразной цепной реакции) из зева на SARS-CoV-2. В стационаре проводилась антибактериальная (левофлоксацин 5 мг/мл 100 мл 2 раза в день 7 дней), противовоспалительная (дексаметазон 4 мг 1 раз в сутки 5 дней) и муколитическая (флуимуцил 600 мг 1 раз в день 7 дней) терапия. На 3-и сутки лечения температура тела нормализовалась, интоксикационный синдром регрессировал, интенсивность кашля снизилась. При лабораторном исследовании крови были выявлены незначительный лейкоцитоз ($9,1 \times 10^9/\text{л}$) и увеличение скорости оседания эритроцитов до 17 мм/ч. Пациент был выписан из стационара на 7-й день болезни с клиническим улучшением для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

При неврологическом обследовании в отделении реанимации Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова выявлены сходящееся косоглазие слева, невозможность движения левого глазного яблока наружу, диплопия при взгляде вниз и влево, двусторонняя слабость конвергенции, симметричное снижение глубоких рефлексов, мимопадание при выполнении

пальценосовой пробы правой рукой и неустойчивость в позе Ромберга без четкой латерализации.

При анализе крови были выявлены умеренное повышение уровня гемоглобина (177 г/л) и эритроцитоз ($5,79 \times 10^{12}/\text{л}$), а также повышенный титр антител к антигену миеллина (1:10). Анализ на GQ1b IgG не был выполнен по техническим причинам.

В цереброспинальной жидкости, полученной на 3-и сутки заболевания, была обнаружена белково-клеточная диссоциация, уровень белка 0,95 г/л, олигоклональный иммуноглобулин G не выявлен. По результатам стимуляционной ЭНМГ нарушений проводимости по периферическим нервам рук и ног выявлено не было.

Учитывая остро возникшее нарушение речи, диплопию и неловкость в руке, в 1-е сутки при поступлении пациента дифференциальный диагноз прежде всего включал острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт и транзиторную ишемическую атаку), которое было исключено на основании отсутствия факторов риска и патологических изменений по данным мультиспиральной компьютерной томографии и МРТ головного мозга. Для исключения миастении были проведены тесты на патологическую мышечную утомляемость, прозеринавая проба (результат отрицательный) и ЭНМГ, не показавшие характерных патологических паттернов. Вероятность демиелинизирующих заболеваний ЦНС (прежде всего дебюта рассеянного склероза) была низкой вследствие отсутствия патологических очагов по данным МРТ головного мозга и дополнительных патогномичных изменений в ликворе. Также, ввиду отсутствия изменений в веществе головного мозга и по данным ЭНМГ, были отвергнуты еще несколько диагностических версий: стволовой энцефалит Бикерстаффа, фаринго-цервикобрахиальная форма синдрома Гийена–Барре, синдром Ламберта–Итона и саркоидоз.

На 3-й день болезни пациент стал предъявлять жалобы на головную боль диффузного характера, в связи с чем была повторно проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга с целью исключения субарахноидального кровоизлияния, по результатам которой патологических изменений выявлено не было. В течение 3 дней головная боль купировалась нестероидными противовоспалительными препаратами.

После проведения дифференциальной диагностики и на основании характерной клинической картины заболевания, представленной мононевропатией левого отводящего нерва, атаксией и арефлексией, остро возникшими на 21-й день после перенесенной коронавирусной инфекции, а также с учетом данных исследования ликвора и выявленной белково-клеточной диссоциации пациенту был установлен диагноз СМФ.

Проведена терапия внутривенным иммуноглобулином G в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней.

На 3-й день после введения внутривенного иммуноглобулина G была достигнута существенная положительная динамика: исчезновение атаксии, уменьшение

диплопии, появление живых симметричных сухожильных рефлексов. На 5-е сутки пациент был переведен из отделения реанимации в палату неврологического отделения, а на 12-е сутки — выписан на амбулаторный этап лечения.

Диагноз СМФ был установлен согласно международным критериям диагностики [29]. Клиническая картина СМФ у пациента развилась остро через 21 день после перенесенной инфекции COVID-19 и была представлена классической триадой симптомов. При этом имело место преобладание глазодвигательных нарушений над другими симптомами. Преходящие нарушения речи в виде легкой дизартрии, которые отмечались в дебюте заболевания, не являются типичным симптомом СМФ и первоначально навели врачей на мысль о возможном развитии острого нарушения мозгового кровообращения. Головная боль, которая появилась у пациента на 3-й день заболевания, не считается часто встречающимся симптомом при СМФ. Однако в литературе имеются сообщения о возможности развития головной боли [30], в том числе тяжелой и стойкой, что позволило авторам выдвинуть предположение о возможном при СМФ воздействии антителами на тригеминоваскулярный путь боли [31].

Таким образом, особенности данного клинического случая заключаются в развитии мононевропатии отводящего нерва, а не более типичной для СМФ офтальмоплегии, преходящего нарушения речи в виде легкой дизартрии в начале заболевания и цефалгии.

Наличие дополнительных симптомов, выходящих за рамки типичных для СМФ, таких как эпизод нарушения речи в нашем случае, а также острое начало заболевания могут первоначально направить врача в сторону неверной диагностической версии и отсрочить своевременное назначение патогенетической терапии.

Хотя клиническая триада, представленная глазодвигательными нарушениями, атаксией и арефлексией,

является основным диагностическим ключом СМФ, в литературе есть сообщения о множестве других симптомов и признаков, выходящих за рамки триады. Так, по данным J. H. Jung и соавт., 29 % пациентов с СМФ имели атипичные клинические проявления, такие как головная боль, отсроченная невропатия лицевого нерва, оптический неврит, недостаточность дивергенции без наружной офтальмоплегии и, что весьма интересно в настоящее время в связи с пандемией COVID-19, нарушение вкуса без других признаков поражения лицевого и языкоглоточного нерва. Эти результаты отражают широкий клинический спектр СМФ и могут быть связаны с присутствием дополнительных антиганглиозидных антител помимо анти-GQ1b у пациентов с СМФ [31].

Антитела к миелину подтвердили демиелинизирующий характер полинейропатии. Однако данный тест не является специфичным для этого заболевания. В то же время, согласно диагностическим критериям, диагноз СМФ может быть установлен при наличии клинической триады симптомов и отсутствии признаков очагового поражения ЦНС по данным МРТ головного мозга [29]. Кроме того, быстрый ответ на терапию внутривенным иммуноглобулином G позволяет говорить о верно выбранной диагностической позиции. Отрицательные результаты тестов на антитела к GQ1b в описанных в литературе случаях СМФ не редкость. Было установлено, что за счет молекулярной мимикрии иммунный ответ может быть нацелен на другой белок, отличный от GQ1b, в том числе после заражения SARS-CoV-2. Большинство антител против GQ1b перекрестно реагируют с GT1a и другими дисаилированными ганглиозидами [14].

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует возможность развития СМФ после перенесенной инфекции COVID-19 и показывает важность правильной и своевременной его диагностики для проведения своевременной патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M. et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2020;25:1–38. PMID: 32840686. DOI: 10.1007/s00415-020-10124-x.
2. Gomez A., Diaz A., Carrion-Penagos J. et al. Clinical and electrophysiological characteristics of Guillain-Barré syndrome in Colombia. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(3):268–71. PMID: 31386254. DOI: 10.1111/jns.12340.
3. Hsueh H., Chang K., Chao C. et al. A pilot study on serial nerve ultrasound in Miller Fisher syndrome. *Front Neurol* 2020;11:865. PMID: 32922359. DOI: 10.3389/fneur.2020.00865.
4. Guarino M., Casimiro M., D'Alessandro R. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1998;17(6):296–302. PMID: 9890808. DOI: 10.1159/000026183.
5. Bukhari S., Taboada J. A case of Miller Fisher syndrome and literature review. *Cureus* 2017;9(2):1048. PMID: 28367386. DOI: 10.7759/cureus.1048.
6. Lo Y.L. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36(5):615–27. PMID: 17657801. DOI: 10.1002/mus.20835.
7. Leung J., Sejvar J.J., Soares J. et al. Guillain-Barré syndrome and antecedent cytomegalovirus infection, USA 2009–2015. *Neurol Sci* 2020;41(4):885–91. PMID: 31828680. DOI: 10.1007/s10072-019-04156-z.
8. Wijdicks E.F., Klein C.J. Guillain-Barré syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92(3):467–79. PMID: 28259232. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.002.
9. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):601–5. PMID: 32303650. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
10. Inoue A., Koh C., Iwahashi T. Detection of serum anticerebellar antibodies in patients with Miller Fisher syndrome.

- Eur Neurol 1999;42(4):230–4. PMID: 10567821. DOI: 10.1159/000008113.
11. Chiba A., Kusunoki S., Shimizu T. et al. IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol 1992;31(6):677–9. PMID: 1514781. DOI: 10.1002/ana.410310619.
 12. Супонева Н.А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные. Нервно-мышечные болезни 2013;(1):26–34. [Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience. Neuromuscular Diseases 2013;(1):26–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2013-0-1-304-312.
 13. Koga M., Yuki N., Takahashi M. et al. Close association of IgA anti-ganglioside antibodies with antecedent Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barré and Fisher's syndromes. J Neuroimmunol 1998;81(1–2):138–43. PMID: 9521615. DOI: 10.1016/s0165-5728(97)00168-9.
 14. Nishimoto Y., Odaka M., Hirata K. et al. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. J Neuroimmunol 2004;148(1–2):200–5. PMID: 14975602. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.11.017.
 15. Lantos J.E., Strauss S.B., Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. AJNR Am J Neuroradiol 2020;41(7):1184–6. PMID: 32467190. DOI: 10.3174/ajnr.A6609.
 16. Kipthuth I.C., Saake M., Lunkenheimer J. et al. Bilateral enhancement of the cranial nerves III–XII in severe Miller Fisher syndrome. Eur Neurol 2009;62(4):252–3. PMID: 19672080. DOI: 10.1159/000232929.
 17. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77(6):683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288.
 18. Acharya A., Kevadiya B.D., Gendelman H.E. et al. SARS-CoV-2 infection leads to neurological dysfunction. J Neuroimmune Pharmacol 2020;15(2):167–73. PMID: 32447746. DOI: 10.1007/s11481-020-09924-9.
 19. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 pandemic: a neurological perspective. Cureus 2020;12(4):78–89. PMID: 32489743. DOI: 10.7759/cureus.7889.
 20. Desforges M., LeCoupand A., Dubeau P. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system. Viruses 2020;12–4. DOI: 10.3390/v12010014.
 21. Bohmwald K., Galvez N., Rios M. et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. Front Cell Neurosci 2018;12:386. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
 22. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S. et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology 2020;95(5):601–5. PMID: 32303650. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619.
 23. Reyes-Bueno J.A., García-Trujillo L., Urbaneja P. et al. Miller Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. Eur J Neurol 2020;27(9):1759–61. PMID: 32503084. DOI: 10.1111/ene.14383.
 24. Senel M., Abu-Rumeileh S., Michel D. et al. Miller Fisher syndrome after COVID-19: neurochemical markers as an early sign of nervous system involvement. Eur J Neurol 2020;27(11):2378–80. PMID: 32781484. DOI: 10.1111/ene.14473.
 25. Ray A. Miller Fisher syndrome and COVID-19: is there a link? BMJ Case Rep. 2020 Aug 11;13(8):e236419. PMID: 32784241. DOI: 10.1136/bcr-2020-236419.
 26. Manganotti P., Pesavento V., Buoite Stella A. et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. J Neurovirol 2020;26(4):605, 606. PMID: 32529516. DOI: 10.1007/s13365-020-00858-9.
 27. Fernández-Domínguez J., Ameijide-Sanluis E., García-Cabo C. et al. Miller Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). J Neurol 2020;267(9):2495, 2496. PMID: 32458195. DOI: 10.1007/s00415-020-09912-2.
 28. Li Z., Li X., Shen J. et al. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review. Environ Sci Pollut Res Int 2021. PMID: 33677662. DOI: 10.1007/s11356-021-13233-w.
 29. Wakerley B.R., Uncini A., Yuki N., et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes-new diagnostic classification. Nat Rev Neurol 2014;10(9):537–44. PMID: 25072194. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.138.
 30. Jung J.H., Oh E.H., Shin J.H. et al. Atypical clinical manifestations of Miller Fisher syndrome. Neurol Sci 2019;40(1):67–73. PMID: 30232672. DOI: 10.1007/s10072-018-3580-2.
 31. Friedman D.I., Potts E. Headache associated with miller fisher syndrome. Headache 2007;47(9):1347–8. PMID: 17927654. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00935.x.

Вклад авторов

В.А. Малько, П.В. Климов: сбор и обработка материала, написание статьи;

М.П. Топузова: научное редактирование статьи, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи;

И.В. Яруш, К.В. Симаков: сбор и обработка материала;

Т.М. Алексеева: концепция и дизайн исследования, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

V.A. Malko, P.V. Klimov: collection and processing of material, writing the article;

M.P. Topuzova: scientific editing of the article, concept and design of the study, collection and processing of material, writing the article;

I.V. Yarush, K.V. Simakov: collection and processing of material;

T.M. Alekseeva: concept and design of the study, scientific editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Топузова / M.P. Topuzova: <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

В.А. Малько / V.A. Malko: <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>

П.В. Климов / P.V. Klimov: <https://orcid.org/0000-0003-2540-3351>

М.П. Топузова / M.P. Topuzova: <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

И.В. Яруш / I.V. Yarush: <https://orcid.org/0000-0002-8062-5726>

К.В. Симаков / K.V. Simakov: <https://orcid.org/0000-0002-0708-2219>

Т.М. Алексеева / T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 2020-2022 056-00009-20-07.

Financing. The work was performed within the framework of State assignment No. 2020-2022 056-00009-20-07.

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

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 24.05.2021. Принята к публикации: 23.06.2021.

Article submitted: 24.05.2021. Accepted for publication: 23.06.2021.

Глутаровая ацидурия типа 1 у детей. Клиническое представление 46 случаев, диагностированных в России

С.В. Михайлова¹, Е.В. Сайфуллина², П.В. Баранова³, В.П. Воронцова¹, Д.И. Грибов¹, М.В. Заживихина¹, А.Н. Слатецкая¹, Р.В. Магжанов², В.А. Самохвалов⁴, М.Н. Вирцева⁵, Л.П. Борщева⁶, Э.Э. Кох⁶, М.В. Новикова⁷, А.В. Аbruкова⁸, Е.Ю. Беляшова⁹, Н.Ю. Герасименко¹⁰, Л.В. Гусева¹⁰, Ж.В. Юхименко¹¹, Н.В. Никитина¹², Т.И. Беляева¹², Т.А. Шкурко¹³, Н.А. Пичкур¹³, В.С. Какаулина^{14, 15}, Н.Л. Печатникова¹⁴, Н.А. Полякова¹⁴, С.А. Коростелев¹⁵, Д.В. Пьянков¹⁶, И.В. Канивец^{16, 17}, Н.А. Демина³, Е.Ю. Пыркова³, Г.В. Байдакова³, М.В. Куркина³, Е.Ю. Захарова³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница», кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета, кафедра молекулярной генетики и клеточных технологий медико-биологического факультета; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

²Башкирский государственный медицинский университет; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴Амурская областная клиническая больница. Медико-генетическая консультация; Россия, 675028 Благовещенск, ул. Воронкова, 26;

⁵МБУЗ «Городская поликлиника № 14 г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344033 Ростов-на-Дону, ул. Портовая, 458;

⁶КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр»; Россия, 660077 Красноярск, ул. Молокова, 7;

⁷Медико-генетическая консультация «ОКД ЦД и ССХ»; Россия, 628416 Сургут, проспект Ленина, 69/1;

⁸БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии; Россия, Чувашская Республика, 428018 Чебоксары, Московский проспект, 9, корп. 1;

⁹ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2». Медико-генетическая консультация; Россия, 460000 Оренбург, ул. Невельская, 24;

¹⁰БУЗОО ОКБ «Медико-генетическая консультация»; Россия, 644111 Омск, ул. Березовая, 3;

¹¹ГУЗ «Тульская детская областная клиническая больница»; Россия, 300010 Тула, ул. Бондаренко, 39;

¹²ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; Россия, 620041 Екатеринбург, ул. Флотская, 52;

¹³Центр орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДЕТ»; Украина, 01135 Киев, ул. Вячеслава Черновола, 28/1;

¹⁴ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

¹⁵Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителю Луки; Россия, 142191 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

¹⁶Медико-генетический центр «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

¹⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Марина Владимировна Куркина kurkina_marina87@mail.ru;
Светлана Витальевна Михайлова svetichvital@mail.ru

Введение. Глутаровая ацидурия типа 1 – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу. Метаболический криз при глутаровой ацидурии типа 1 – это острое жизнеугрожающее состояние, требующее тщательной дифференциальной диагностики с рядом других состояний и незамедлительного начала патогенетической терапии.

Материалы и методы. Клинические проявления, нейровизуализационные характеристики болезни изучены у 46 пациентов с подтвержденным биохимическими и молекулярно-генетическими методами диагнозом глутаровой ацидурии типа 1. Методы: газовая хроматография с масс-спектрометрией, тандемная масс-спектрометрия, секвенирование по Сэнгеру, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня.

Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных, клинических, а также оценены характер и возраст манифестации болезни, провоцирующие факторы, спектр клинических проявлений и нейровизуализационные данные.

Заключение. При отсутствии массового неонатального скрининга крайне важное значение имеет ранняя диагностика болезни, так как своевременно начатое лечение поможет предотвратить прогрессирование неврологической

симптоматики и способствовать адаптации пациентов. С этой целью необходимо информировать врачей-педиатров, неврологов и нейрорадиологов об особенностях протекания глутаровой ацидурии типа 1 для повышения клинической настороженности в отношении данного заболевания.

Ключевые слова: глутаровая ацидемия (ацидурия) типа 1, клинические признаки, клинко-нейровизуализационные характеристики, макроцефалия, магнитно-резонансная томография, неонатальный скрининг

Для цитирования: Михайлова С.В., Сайфуллина Е.В., Баранова П.В. и др. Глутаровая ацидурия типа 1 у детей. Клиническое представление 46 случаев, диагностированных в России. Нервно-мышечные болезни 2021;11(2):61–79. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-61-79.

Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical presentation of 46 cases in Russian families

S. V. Mikhailova¹, E. V. Saifullina², P. V. Baranova³, V. P. Vorontsova¹, D. I. Gribov¹, M. V. Zhivihina¹, A. N. Slatetskaya¹, R. V. Magzhanov², V. A. Samokhvalov⁴, M. N. Virtseva⁵, L. P. Borscheva⁶, E. E. Koh⁶, M. V. Novikova⁷, A. V. Abrukova⁸, E. Yu. Belyashova⁹, N. Yu. Gerasimenko¹⁰, L. V. Guseva¹⁰, Zh. V. Yukhimenko¹¹, N. V. Nikitina¹², T. I. Belyaeva¹², T. A. Shkurko¹³, N. A. Pichkur¹³, V. S. Kakaulina^{14, 15}, N. L. Pechatnikova¹⁴, N. A. Polyakova¹⁴, S. A. Korostelev¹⁵, D. V. Pyankov¹⁶, I. V. Kanivets^{16, 17}, N. A. Demina³, E. Yu. Pyrkova³, G. V. Baidakova³, M. V. Kurkina³, E. Yu. Zakharova³

¹Russian Children's Clinical Hospital of the Federal Autonomous Educational Institute of Higher Education, Russian National Medical Research University named after N. I. Pyrogov, Ministry of Health of Russia; 117 Leninsky Prospekt, Moscow 119571, Russia;

²Bashkir State Medical University; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Medical Genetic Research Center named after N. P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴Amur Regional Clinical Hospital. Medical Genetic Consultation; 26 Voronkova St., Blagoveshchensk 675028, Russia;

⁵City Polyclinic No. 14 of the city of Rostov-on-Don; 458 Portovaya St., Rostov-on-Don 344033, Russia;

⁶Krasnoyarsk Regional Medical-Genetic Center; 7 Molokova St., Krasnoyarsk 660077, Russia;

⁷Medical Genetic Consultation "DCD CD and CSS"; 69/1 Lenina Prospekt, Surgut 628416, Russia;

⁸Presidential Perinatal Center; 9 b. 1 Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428018, Russia;

⁹Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Medical Genetic Consultation; 24 Nevelskaya St., Orenburg 460000, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital of the Omsk region; 3 Berezovaya St., Omsk 644111, Russia;

¹¹Tula Children's Regional Clinical Hospital; 39 Bondarenko St., Tula 300010, Russia;

¹²Clinical and Diagnostic Center of Sverdlovsk region, "Maternal and Child Health Protection"; 52 Flotskaya St., Yekaterinburg 620041, Russia;

¹³Orphan Diseases Center NCSH "OKHMATDET"; 28/1 Vyacheslava Chernovolova St., Kiev 01135, Ukraine;

¹⁴Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the City of Moscow; 1/94th Dobryninsky Lane, Moscow 119049, Russia;

¹⁵Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy named after Saint Luke; 5 Nagornaya St., Moscow, Troitsk 142191, Russia;

¹⁶Medical Genetic Center "Genomed"; Build. 5, 8 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

¹⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Marina Vladimirovna Kurkina kurkina_marina87@mail.ru;
Svetlana Vitalievna Mikhailova svetychvital@mail.ru

Background. Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive disease caused by mutations in the *GCDH* gene, which encodes the enzyme glutaryl-CoA dehydrogenase. Metabolic crisis in type 1 glutaric aciduria is an acute life-threatening condition that requires careful diagnosis with a number of other conditions and the immediate initiation of pathogenetic therapy.

Materials and methods. Clinical manifestations, neuroimaging characteristics of the disease were studied in 46 patients with diagnosed glutaric aciduria type 1 confirmed by biochemical and molecular genetic methods. Methods: gas chromatography with mass spectrometry, tandem mass spectrometry, Sanger sequencing, chromosomal microarray analysis of the exon level.

Results and discussion. A retrospective analysis of anamnestic and clinical data was carried out, and the nature and age of disease manifestation, provoking factors, a spectrum of clinical manifestations and neuroimaging data were assessed.

Conclusion. How initiated treatment prevents progression of neurological symptom relief and patient adaptation. With the help of the goal, it is necessary to inform pediatricians, neurologists and neuroradiologists about this feature of the course of glutaric aciduria type 1 in order to increase the clinical alertness of this disease.

Key words: glutaric acidemia (aciduria) type 1, clinical signs, clinical neuroimaging characteristics, macrocephaly, magnetic resonance imaging, neonatal screening

For citation: Mikhailova S.V., Saifullina E.V., Baranova P.V. et al. Glutaric aciduria type 1 in children. Clinical presentation of 46 cases in Russian families. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):61–79. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-61-79.

Введение

Глутовая ацидурия типа 1 (ГА1) (недостаточность глутарил-КоА дегидрогеназы, глутаровая ацидемия типа 1) (код по МКБ-10: E72.3; MIM: 231670) — ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем фермент глутарил-КоА дегидрогеназу [1]. Дефицит глутарил-КоА дегидрогеназы приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях организма глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга [2]. Возраст начала болезни варьирует от 3 до 36 мес, с пиком манифестации от 6 до 18 мес; были описаны и случаи позднего начала ГА1 — старше 6 лет, что позволило выделить инфантильную (классическую) и позднюю формы болезни. Провоцирующими манифестацию факторами являются гипертермия вследствие инфекций или вакцинации, травма головы, голодание и ускорение катаболизма из-за оперативных вмешательств. Острый «энцефалитический» эпизод проявляется угнетением сознания, судорожным синдромом, в крови регистрируется метаболический ацидоз. Вследствие метаболической декомпенсации развивается некроз базальных ганглиев и возникает экстрапирамидная симптоматика в виде гиперкинетического синдрома (преимущественно дистония и хореоатетоз), позднее появляются признаки двухстороннего поражения центрального мотонейрона. Поздняя форма заболевания, по данным литературы, встречается редко, и ее клиническая картина, в отличие от классической, представлена неспецифичными симптомами, такими как головная боль, головокружение, преходящая атаксия, задержка двигательного развития [3]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с ГА1 выявляют расширение субарахноидальных пространств, преимущественно в теменно-височных локализациях, лейкоэнцефалопатию и некроз базальных ганглиев [4]. S.I. Goodman и соавт. были предложены неврологические, анамнестические и нейровизуализационные

критерии, позволяющие с различной степенью вероятности заподозрить ГА1 [5], но для подтверждения диагноза обязательно исследуют уровень органических кислот в моче с помощью газовой хроматографии и содержание специфического производного — глутарилкарнитина в пятнах высушенной крови методом tandemной масс-спектрометрии [6, 7]. При данном заболевании концентрации глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот и глутарилкарнитина повышаются в десятки раз по сравнению с нормой. В гене *GCDH* у пациентов выявляются биаллельные мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. В проведенном ранее исследовании были описаны результаты биохимического и молекулярно-генетического исследования 51 пациента с ГА1 из 49 российских семей, диагноз которым был подтвержден в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» (г. Москва) [8]. Полученные данные продемонстрировали, что у всех пациентов с ГА1, за исключением одного, отмечались типичные для болезни биохимические изменения в крови и моче. Результаты молекулярно-генетического исследования свидетельствовали о своеобразном спектре мутаций в гене *GCDH* у российских пациентов (рис. 1). Следует отметить, что 2 наиболее частых варианта с.1204C>T (p.Arg402Trp) и с.1262C>T (p.Ala421Val), описанные в большинстве популяций, встречались и у российских пациентов в большей части мутантных аллелей (56,38 и 11,7 % соответственно). Клинические данные были доступны для 46 пациентов из 51: диагноз был установлен у 45 пациентов с манифестацией болезни, у 1 пациента — по результату неонатального скрининга, в дальнейшем у него появились симптомы заболевания. Клинических данных не было предоставлено для 5 пациентов. Один из этих 5 пациентов, не предоставивших клинические данные, был выявлен по результату неонатального скрининга, клинической симптоматики болезни у него в настоящее время нет. Более подробные данные о генетических, биохимических и клинических характеристиках выборки представлены в таблице [8].

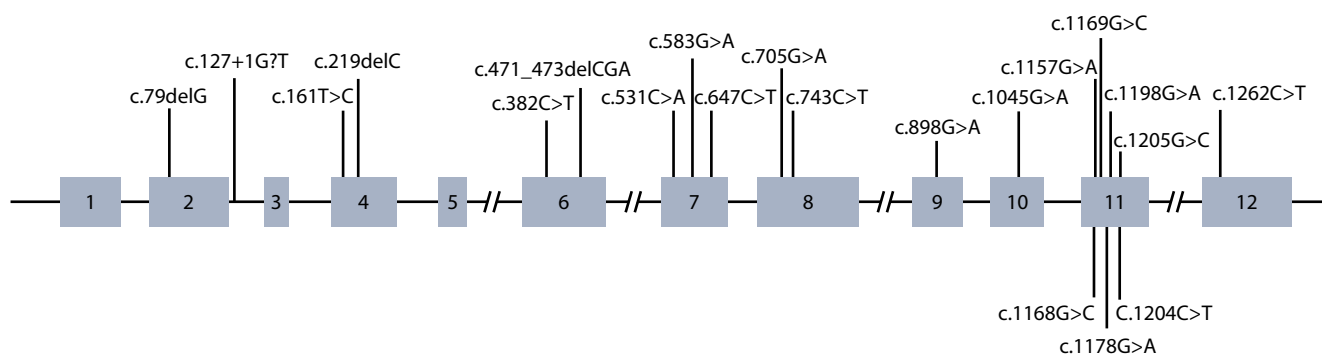


Рис. 1. Распределение мутаций по экзонам и прилежащим к ним интронным областям в гене *GCDH*. Жирным шрифтом выделены ранее не описанные замены

Fig. 1. Distribution of mutations within *GCDH* gene exons and introns. Mutations that had not been described previously are highlighted with a bold font

Генетические, биохимические и клинические характеристики пациентов с глутаровой ацидурией типа 1 (адаптировано из [8])
 Genetic, biochemical and clinical characteristics of patients with glutaric aciduria type 1 (adapted from [8])

Паци- ент Patient	ГА GA	3-ГТК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gen- der	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
1	182	148	3,3	p.Ala195Thr/ p.Arg402Trp	М	6	Нет None	О. энц. A. enc.	+
2	250	Н. о. N. d.	0,54	p.Ala195Thr/ p.Arg402Trp	Ж F	12	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
3	430	21	1,35	p.Gly393Glu/?		9	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
4	605	327	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	Ж F	37	Нет None	О. энц. A. enc.	+
5	916	114	4.16	c.219delC/p.Ala421Val	Ж F	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
6	997	110	1,7	p.Arg402Trp/микроделе- ция короткого плеча (p) хромосомы 19 с позиции 12991506 до 13003217 (11711 b.p.) p.Arg402Trp/microdeletion of the short arm (p) of chromosome 19 from position 12991506 to 13003217 (11711 b.p.)	Ж F	4.5	Вакцина- ция Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
7	1454	1032	2,17	c.219delC/p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
8	1499	1354	1,25	p.Ala195Thr/p. Ala349Thr	Ж F	9	Нет None	О. энц. A. enc.	Н. о. N. d.
9	1645	1097	1,97	c.219delC/p.Arg402Trp	М	5	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
10	2440	62	2,87	c.219delC/p.Arg402Trp	Ж F	6	Нет None	О. энц. A. enc.	+
11	2508	24	6,12	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	1	Нет None	О. энц. A. enc.	—
12	2667	464	7,77	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
13	2781	49	1,09	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	42	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
14	2782	534	6,95	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
15	2803	90	0,68	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	5.5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
16	2852	47	3,44	p.Ser216Leu/ p.Arg402Trp	М	36	Травма головы Brain trauma	П/о. энц. S/a. enc.	+
17	2974	65	8,28	p.Gly235Asp/делеция не выявлена ХМА p.Gly235Asp/deletion not detected by CMA	Ж F	19	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
18	3348	1032	2,21	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	14	Нет None	О. энц. A. enc.	+

Паци- ент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилеп- сия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макро- цефалия Macro- cephaly	Увеличенные лоб- но-теменно-височ- ные пространства Enlarged fronto- parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хво- статого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэн- цефало- патия Leukoence- phalopathy	Двусторон- ние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдураль- ные гигромы Subdural fluid accumu-lation
1	—	+	+	+	+	+	+	—	—
2	+	+	+	+	+	—	+	+	—
3	—	—	—	+	+	+	+	+	—
4	—	—	+	—	+	+	+	—	—
5	+	+	+	+	+	—	+	—	—
6	+	+	+	—	+	+	+	—	—
7	—	+	—	+	+	+	+	+	+
8	+	Н. о. N. d.	+	Н. о. N. d.	+	+	+	+	—
9	—	—	+	+	+	—	—	+	—
10	+	+	+	—	+	+	—	—	—
11	+	+	—	+	+	+	+	+	—
12	+	+	+	+	+	+	+	+	—
13	+	—	—	—	+	—	+	—	—
14	—	+	—	+	+	+	+	—	—
15	+	+	+	+	+	—	+	—	—
16	—	+	—	+	+	+	+	+	+
17	+	+	+	+	+	+	+	—	—
18	+	+	+	—	+	+	+	—	—

Паци- ент Patient	ГА GA	3-ГТК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gen- der	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
19	3402	97	3,04	c.79delG/p.Arg402Trp	Ж F	5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
20	3478	Н. о. N. d.	1,63	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	14	Нет None	О. энц. A. enc.	+
21	3542	3163	8,07	p.Pro248Leu/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
22	3753	29	1,91	p.Phe177Leu/ p.Phe177Leu	Ж F	1	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+ (+ атак- сия ataxia)
23	3822	267	4,39	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	30	Нет None	Н. о. N. d.	– (+ атак- сия ataxia)
24	4099	809	Н. о. N. d.	c.219delC/ p.Arg402Trp	М	6	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
25	4974	135	7,68	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	18	Нет None	О. энц. A. enc.	+
26	5286	41	150	p.Arg402Trp/микро- делеция короткого плеча (p) хромосомы 19 с позиции 12994984 до 13003217 (8233 b.p.) p.Arg402Trp/microdeletion of the short arm (p) of chromosome 19 from position 12994984 to 13003217 (8233 b.p.)	М	8,5	Нет None	О. энц. A. enc.	+
27	5692	82	3,07	c.127 +1G>T/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
28	6640	1305	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	10	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
29	7620	631	1,43	p.Leu54Pro/ p.Arg402Trp	Ж F	15	Нет None	Н. о. N. d.	+
30	8265	20	3,85	p.Arg128Term/ p.Arg402Trp	Ж F	21	Нет None	О. энц. A. enc.	– (+ атак- сия ataxia)
31	17577	6867	0,93	c.471_473delCGA/ p.Ala421Val	М	4,5	Вакцина- ция Vaccination	П/о. энц. S/a. enc.	+
32	21710	926	0,57	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	Ж F	8,5	Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	
33	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	4,12	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	1	Нет None	О. энц. A. enc.	+
34	419	Н. о. N. d.	2,4	p.Arg386Gln/ p.Arg402Trp	Ж F	10	Нет None	О. энц. A. enc.	+
35	200	Н. о. N. d.	0,83	p.Arg402Pro/?	М	11	Травма головы Brain trauma	О. энц. A. enc.	+

Продолжение таблицы

Continuation of table

Паци- ент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилеп- сия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макро- цефалия Macro- cephaly	Увеличенные лоб- но-теменно-височ- ные пространства Enlarged fronto- parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хво- статого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэн- цефало- патия Leukoence- phalopathy	Двусторон- ние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдураль- ные гигромы Subdural fluid accumu-lation
19	—	+	+	+	+	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.
20	+	+ (мяг- кая mild)	+	+	+	+	+	+	-
21	—	+	+	+	+	+	+	—	+
22	—	-	—	+	+	—	+	—	—
23	—	-	—	+	+	—	+	+	—
24	—	+ (мяг- кая mild)	+	+	+	+	—	+	—
25	+	+	+	+	+	—	+	+	—
26	—	+	+	+	+	+	+	—	+
27	—	+	+	—	+	+	+	—	—
28	+	+	+	+	+	+	+	—	—
29	—	-	—	+	+	—	+	—	—
30	+	-	—	+	+	+	+	—	—
31	—	+ (мяг- кая mild)	+	—	+	+	+	—	—
32	+	+	+	+	+	—	+	—	—
33	+	+	—	+	+	+	+	+	—
34	+	+	+	—	+	+	+	+	+
35	—	+	+	+	+	—	+	+	+

Паци- ент Patient	ГА GA	3-ГГК 3-HGA	C5DC	Генотип Genotype	Пол Gen- der	Клинические данные Clinical data			
	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–2 ммоль/ моль CRE 0–2 mmol/mol CRE	0–0,45 нМ/л 0–0.45 nM/l			Возраст манифеста- ции, месяцы Age of ma- nifestation, months	Провоци- рующий фактор Trigger	Острая/под- острая энце- фалопатия Acute/subacute encephalopathy	Гиперкине- тический синдром Dystonia
36	825	Н. о. N. d.	0,64	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	9	Травма головы Brain trauma	О. энц. A. enc.	+
37	1796	Н. о. N. d.	0,62	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	10	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+
38	214	Н. о. N. d.	0,75	p.Ala421Val/ p.Ala421Val	Ж F	11	Нет None	О. энц. A. enc.	—
39	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	1	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	+
40	12438	691	1,59	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	6,5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
41	101	101	3,66	p.Gly390Ala/ p.Arg402Trp	М	3	Вакцина- ция Vaccination Инфекция Infection	О. энц. A. enc.	+
42	876	Н. о. N. d.	1,51	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	Ж F	3	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
43	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	1,47	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	5	Вакцина- ция Vaccination	О. энц. A. enc.	+
44	2112	384	1,6	p.Gly390Arg/ p.Ala421Val	М	9	Нет None	О. энц. A. enc.	+
45	2051	312	2,85	p.Arg402Trp/ p.Ala421Val	М	1 неделя (н. с.) 1 week (n. s.)	Нет None	—	+ (мягкая) + (mild)
46	2006	Н. о. N. d.	2,09	c.219delC/?	М	1 неделя (н. с.) 1 week (n. s.)	нет клинических симптомов no clinical data		
47	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	p.Arg402Trp/ p.Arg402Trp	М	12	Нет None	П/о. энц. S/a. enc.	— (+ атак- сия ataxia)
48	1,85	5	0,82	p.Val400Met/ p.Val400Met	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			
49	4750	281	1,99	p.Phe177Leu/ p.Gly300Ser	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			
50	1066	Н. о. N. d.	0,6	c.219delC/?	М	Нет клинических данных No clinical data			
51	6016	678	2,54	p.Arg402Trp/?	Ж F	Нет клинических данных No clinical data			

Примечание. Жирный шрифт — неописанные ранее; “—” — нет; “+” — да; 3-ГГК — 3-гидроксиглутаровая кислота; О. энц. — острая энцефалопатия; C5DC — глутарилкарнитин; ХМА — хромосомный микроматричный анализ; Ж — женский пол; ГЛ — глутаровая кислота; М — мужской пол; Н. о. — не определено; Н. с. — неонатальный скрининг; П/о. энц. — подострая энцефалопатия; ЗППР — задержка психоречевого развития; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Окончание таблицы

End of table

Паци- ент Patient	Клинические данные Clinical data				МРТ-данные головного мозга MRI data of the brain				
	Эпилеп- сия Seizure	ЗПРР Cognitive delay	Потеря моторных навыков Motor regression	Макро- цефалия Macro- cephaly	Увеличенные лоб- но-теменно-височ- ные пространства Enlarged fronto- parieto-temporal spaces	Двустороннее поражение хво- статого ядра Bilateral caudate nucleus lesion	Лейкоэн- цефало- патия Leukoence- phalopathy	Двусторон- ние височные арахноидальные кисты Bilateral temporal arachnoid cysts	Субдураль- ные гигромы Subdural fluid accumu-lation
36	—	+	+	+	+	+	—	+	+
37	—	+ (мяг- кая mild)	+	+	+	—	+	+	—
38	+	+	+	+	+	+	+	+	—
39	+	+	+	+	+	—	+	+	—
40	+	+	+	—	+	+	+	+	—
41	+	+	+	—	+	+	+	+	—
42	—	+	+	+	+	+	+	+	—
43	—	+	+	+	+	+	+	+	—
44	+	+	+	+	+	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.	Н. о. N. d.
45	—	+ (мяг- кая mild)	—	+	+	—	—	—	—
46	Нет клинических симптомов No clinical data								
47	—	—	±	+	+	—	+	+	—
48	Нет клинических данных No clinical data								
49	Нет клинических данных No clinical data								
50	Нет клинических данных No clinical data								
51	Нет клинических данных No clinical data								

Note. Bold font — undescribed earlier; “—” — no; “+” — yes; 3-HGA — 3-hydroxyglutaric acid; A. enc. — acute encephalopathy; C5DC — glutarylcarbitine; CMA — chromosomal microarray analysis; F — female; GA — glutaric acid; M — male; N. d. — not determined; N. s. — neonatal screening; S/a. enc. — subacute encephalopathy; MRI — magnetic resonance imaging.

В 48 семьях с подтвержденным диагнозом ГА1 был проведен анализ сегрегации выявленных патогенных вариантов (семья пациента 46 отказалась от обследования (см. таблицу)). Во всех семьях в результате проведенного исследования выявлено транс-положение выявленных замен. Для выявленных ранее неописанных замен была проведена оценка патогенности [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение клинико-нейровизуализационных характеристик заболевания у российских пациентов с подтвержденным диагнозом ГА1 для разработки рекомендаций по улучшению медико-профилактической помощи, а также формирования клинической настороженности врачей разных специализаций в отношении данного заболевания.

Материалы и методы

Пациенты. Клинические проявления болезни были изучены у 46 пациентов (19 женщин и 27 мужчин) с ГА1. Проведен ретроспективный анализ анамнестических данных (возраст манифестации, наличие провоцирующих факторов, характер развития болезни: острый или подострый, симптомы дебюта); клинико-неврологический осмотр включал оценку размеров головы, двигательной функции, соответствия моторных навыков и психоречевого развития возрасту пациента. Оценка данных МРТ головного мозга включала наличие расширения субарахноидального пространства с характерной теменно-височной локализацией, лейкоэнцефалопатии, субдуральных гигром/гематом, поражения базальных ганглиев.

Анализ органических кислот. Органические кислоты в моче анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией в виде триметилсилиловых эфиров. Анализ выполняли на приборе 7890A/5975C (Agilent Technologies, США) с колонкой HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 4 мкм). Температурная программа начиналась от 40 до 270 °C со скоростью нагрева 10 °C/мин, с начальным и конечным временем удерживания 1 и 10 мин соответственно, температура сопряжения устройства 270 °C, температура инжектора 280 °C, температура масс-детектора 230 °C. Анализ выполнялся с делением потока 1:70. Энергия ионизации составляла 70 eV. Расчет полученных результатов осуществляли методом внутреннего стандарта.

Тандемная масс-спектрометрия. Пробоподготовку проводили с использованием набора NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Tandem Mass Spectrometry Kit (Perkin Elmer, Финляндия). Поскольку данный набор является готовым к применению продуктом, производителем определены линейность и чувствительность для каждого измеряемого параметра, что приведено в инструкции к набору.

Анализ аминокислот и ацилкарнитинов проводили на квадрупольном тандемном масс-спектрометре Sciex 3200 QTrap (ABSciex, США) с положительной

ионизацией в электроспрее. Концентрации аминокислот и ацилкарнитинов определяли в виде бутиловых эфиров методом дейтерированных внутренних стандартов. Значения концентраций аминокислот и ацилкарнитинов рассчитывали автоматически путем сравнения интенсивности пиков анализируемых соединений с интенсивностью внутренних стандартов с помощью программ NeoGram (Perkin Elmer Life and Analytical Science, Финляндия) и ChemoView (ABSciex, США).

Молекулярно-генетические методы анализа исследования. Выделение геномной ДНК. Геномную ДНК из цельной крови и пятен крови на фильтрах выделяли, используя набор реактивов Diatom DNA Prep (ООО «Биоком», Россия) по методике, рекомендованной изготовителем.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование гена *GCDH* проводили методом ПЦР. Секвенирование ПЦР-фрагментов с целью выявления мутаций проводили согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems) и на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems). Праймеры были выбраны таким образом, чтобы проанализировать не только кодирующую часть, но и области сайтов сплайсинга. Для каждой пары праймеров были подобраны условия, отличающиеся необходимой температурой отжига праймеров и концентрацией $MgCl_2$.

Хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня. Оценку числа копий гена *GCDH*, включая число копий его экзонов, проводили с использованием микроматриц Cytoscan XON Array (ThermoFisher, США). Анализ ДНК проводили в соответствии с протоколом производителя, анализ данных — на основании рекомендаций ACMG с использованием программного обеспечения ChAS и собственной базы данных.

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых нами пациентов, за исключением выявленных на доклинической стадии, развилась инфантильная форма болезни, с медианой манифестации в возрасте 8,5 мес [5], что соответствует данным литературы, свидетельствующим о достаточно широком диапазоне начала ГА1: от 3 до 36 мес жизни, с пиком манифестации от 6 до 18 мес [4, 5]. В 4 наблюдаемых случаях первые симптомы заболевания появились на 1-м месяце жизни, случаев развития заболевания после 6-летнего возраста (поздней формы болезни) среди наших пациентов не выявлено, у 1 пациента клиническая симптоматика развилась в возрасте 3,5 года. Частота встречаемости отдельных клинических симптомов болезни, а также нейрорадиологических проявлений ГА1 была нами показана в предыдущем исследовании [8], в данной же работе основной целью была оценка частых клинических и нейровизуализационных проявлений болезни в рамках дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

У 37 (80 %) из 46 наблюдаемых нами пациентов отмечалась острая манифестация ГА1, у 8 (17 %) из 46 — подострый дебют, 1 пациент (выявленный по результатам неонатального скрининга) был без острой манифестации. В течение нескольких месяцев после появления первых симптомов у 5 из 8 пациентов с подострым дебютом развились эпизоды острой декомпенсации, что усугубило клиническую симптоматику.

Провоцирующие факторы были выявлены у 22 (47,8 %) из 46 пациентов. Чаще всего первые симптомы заболевания появлялись на фоне течения интеркуррентных инфекций (у 12 (54,4 %) из 22 пациентов), реже — после вакцинации (у 7 (31,8 %) пациентов), после травмы головы (у 3 (13,6 %) пациентов). Острое развитие заболевания в виде «энцефалитического» эпизода на фоне текущего инфекционного процесса стало причиной того, что у большинства наблюдаемых пациентов первоначально подозревалося течение нейроинфекции, и дети были госпитализированы в инфекционные или психоневрологические отделения. Несмотря на то что образование субдуральных гематом, согласно данным литературы, редко является манифестным симптомом ГА1 [9], гематомы, которые могут развиваться спонтанно или после легкой травмы головы, становятся причиной экстренной госпитализации в нейрохирургические отделения. Субдуральные гематомы при ГА1 иногда могут регрессировать спонтанно, но, как правило, пациентам требуется хирургическое вмешательство [9, 10–14].

Среди частых неврологических симптомов ГА1 можно отметить эпилептические приступы, которые развились у 24 (52,2 %) из 46 пациентов [15, 16]. Эти приступы регистрировались в рамках острого метаболического криза и отражали тяжесть токсической энцефалопатии. После стабилизации состояния приступы, как правило, не возобновлялись. N. Young-Lin и соавт. описали случай манифестации ГА1 в виде инфантильных спазмов [17].

Также при ГА1 часто наблюдается гиперкинетический синдром [4, 12, 18]. В исследуемой нами группе пациентов различные гиперкинезы отмечались у 39 (84,8 %) из 46 больных. Как правило, гиперкинезы развивались через несколько часов или дней после криза, а в случае подострого развития данный синдром являлся первым признаком заболевания [19]. Среди гиперкинезов преобладали дистония, хореоатетоз, гемибаллизм, гиперкинезы носили генерализованный характер, в том числе отмечалось вовлечение лицевой мускулатуры в виде орофациальных, оромандибулярных дискинезий. У пациентов с выраженным гиперкинетическим синдромом присоединялись такие осложнения, как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром. Экстрапирамидные нарушения, которые манифестируют на фоне метаболического криза, могут развиваться и при других наследственных

нарушениях обмена веществ из группы органических ацидурий (например, при метилмалоновой и пропионовой ацидурии), а также при некоторых митохондриальных заболеваниях.

В случае подострого развития гиперкинетического синдрома, особенно в первые месяцы жизни, частым ошибочным диагнозом является гиперкинетическая форма детского церебрального паралича. При более поздней манифестации в качестве основного диагноза могут рассматриваться варианты наследственной дистонии [20].

Частым симптомом ГА1, привлекающим к себе внимание, является макроцефалия: у большинства больных она отмечается при рождении и/или наблюдается быстрый прирост окружности головы в первые недели жизни ребенка [4, 21]. В нашей группе пациентов патологический прирост окружности головы регистрировался у 27 (58,7 %) из 46 больных. У 3 пациентов даже был первоначально установлен диагноз врожденной прогрессирующей гидроцефалии. Клиническое сходство с последней обусловлено ранним началом патологического прироста окружности головы, вздутием большого родничка, расхождением черепных швов. Помимо врожденной гидроцефалии дифференцировать макроцефалию при ГА1 нужно с доброкачественной семейной макроцефалией, а также с лейкодистрофиями, в клинической картине которых с раннего возраста отмечается макроцефалия (такими как болезнь Канавана, болезнь Ван дер Кнаап, болезнь Александра).

Нейровизуальные проявления у пациентов с ГА1 представлены характерной комбинацией, включающей, помимо макроцефалии, диффузную церебральную атрофию, расширение силвиевых щелей с гипоплазией височных долей, диффузную аномалию белого вещества полушарий головного мозга и билатеральное симметричное поражение базальных ганглиев. Среди этих симптомов симметричное расширение силвиевых щелей с формированием эффекта «надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши» является патогномичным признаком для ГА1. Расширение субарахноидальных пространств, которое сочетается с нормальными показателями толщины коры головного мозга, наряду с макроцефалией, можно отметить и на пресимптоматической стадии болезни [22–24]. У некоторых пациентов образуются субдуральные гигромы/гематомы, которые часто располагаются билатерально, реже — имеют одностороннюю локализацию. Описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга встречаются у многих больных с ГА1 и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области

семиовального центра, в некоторых случаях вовлекаются и субкортикальные U-волокна. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела [22]. На всех МРТ/КТ-снимках, представленных в данной работе, показана типичная МР-картина для данной патологии (рис. 2–4).

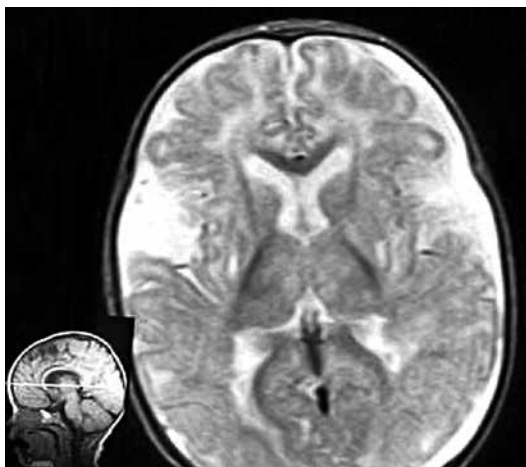


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента С., 9 мес. Кортикальная и субкортикальная атрофия преимущественно лобно-височных отделов головного мозга, хроническая субдуральная гематома затылочной области справа

Fig. 2. MRI of the brain, patient S., 9 months. Cortical and subcortical atrophy primarily in frontotemporal region of the brain, chronic subdural hematoma of the right occipital lobe

Ниже приводим описание клинических случаев подтвержденной ГА1 у 2 sibсов. Диагноз ГА1 вначале был установлен у младшего брата, затем у старшего.

Клинический случай 1

Пробанд С., 1 год, заболел остро, в возрасте 9 мес, после легкой травмы головы появились вялость, сонливость, повторные эпизоды рвоты, фокальные тонические приступы и последующее снижение активных движений в левых конечностях. Был экстренно госпитализирован, при проведении МРТ головного мозга выявлены субдуральные гематомы и вентрикуломегалия (см. рис. 2). Проведено нейрохирургическое лечение — установка дренажа; состояние ребенка улучшилось: регрессировала общемозговая симптоматика, но слабость в левых конечностях сохранялась, появился гиперкинетический синдром.

Из анамнеза известно, что ребенок от здоровых родителей, от 3-й беременности, которая протекала на фоне хронической герпетической и цитомегаловирусной инфекции, угрозы прерывания и токсикоза. Масса тела при рождении 4900 г (>97 перцентиль), длина тела 53 см (75–90-й перцентиль), окружность головы 40,0 см (>97 перцентиль) (макроцефалия), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До появления первых симптомов заболевания развитие ребенка соответствовало возрасту: голову удерживал с 1 мес, переворачивался с 4 мес, самостоятельно сидел и вставал с 7 мес, ходил, придерживаясь за одну ручку, с 8 мес. В 1,5 мес при нейросонографии

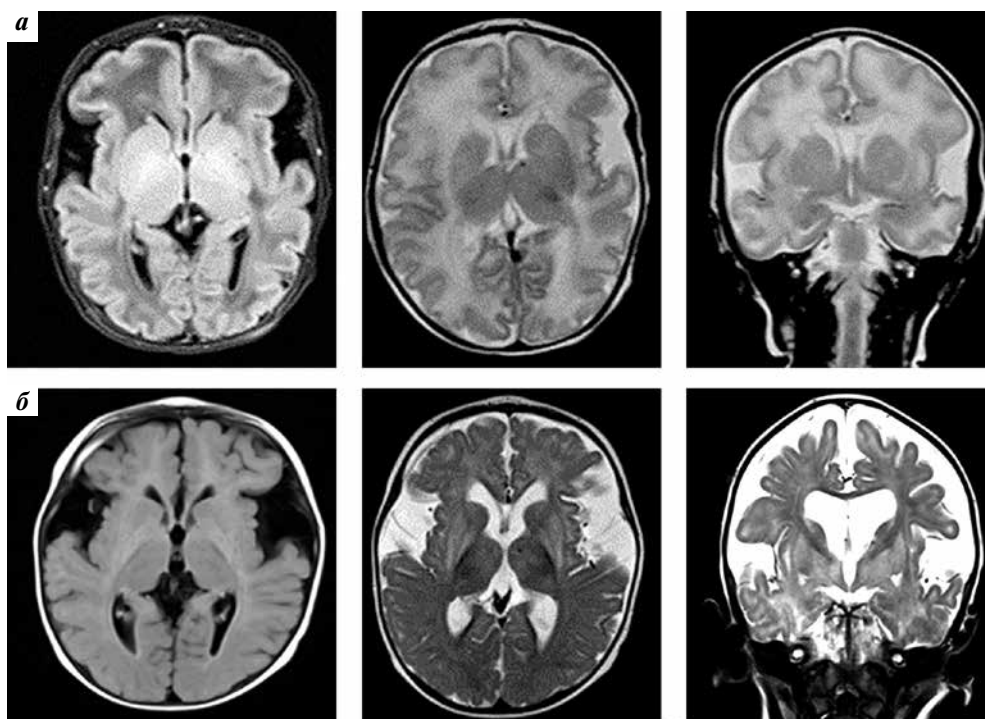


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента Б., режимы T1-ВИ Ах, T2-ВИ Ах, T2-ВИ Кор: а) в возрасте 2 нед; б) в возрасте 10 мес. Гипоплазия височных областей, нарушение миелинизации, грубая корково-подкорковая атрофия

Fig. 3. MRI of the brain, patient B., T1-weighted axial, T2-weighted axial, T2-weighted coronal images: а) at the age of 2 weeks; б) at the age of 10 months. Temporal lobe hypoplasia, impaired myelination, cortico-subcortical atrophy



Рис. 4. МРТ головного мозга пациента Р. в возрасте 7 мес. Расширение субарахноидальных пространств и субдуральная гигрома в правой лобно-височной области

Fig. 4. MRI of the brain, patient R. at the age of 7 months. Enlargement of the subarachnoid spaces and subdural hygroma in the right frontotemporal region

выявлено расширение желудочковой системы, ребенок наблюдался у невролога с диагнозом гидроцефального синдрома. Старший брат мальчика, 7 лет, также с раннего возраста наблюдался у невролога с диагнозом «детский церебральный паралич, гиперкинетическая форма». При осмотре пробанда в возрасте 1 года выявлены макроцефалия (окружность головы 51,5 см (>97-й процентиль)), генерализованный гиперкинез: хореоформный в сочетании с дистонией, легкий центральный левосторонний гемипарез. Ребенок удерживает голову, самостоятельно садится, но сидит неустойчиво, встает и ходит с поддержкой. На осмотр реагирует спокойно, дифференцирует окружающих, интересуется игрушками, произносит несколько слогов.

С учетом семейного анамнеза был осмотрен и старший брат С., 7 лет, с жалобами на непроизвольные движения в конечностях, затрудняющие ходьбу, выполнение целенаправленных движений; родители добавляли жалобы на задержку речевого развития и снижение познавательных способностей сына. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания во II половине, родился в срок с массой тела 4250 г (>97-й процентиль), длиной тела 58 см (>97-й процентиль), с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Округлость головы при рождении составляла 40,5 см (>97-й процентиль) (макроцефалия). С 1,5 до 2 мес жизни (в течение 2 нед) у мальчика наблюдалась периодическая рвота, которую изначально расценивали как проявления пилороспазма. Ежемесячное увеличение размеров головы на 1-м году жизни составляло в среднем 2,0–2,5 см, поэтому ребенок наблюдался и лечился у невролога с диагнозом «перинатальное поражение нервной системы с гидроцефальным синдромом», и регистрируемую у ребенка

задержку моторного развития связывали именно с этим диагнозом. В 10-месячном возрасте у пациента развился эпизод с повторной рвотой и диареей, сопровождавшийся слабостью и субфебрильной температурой, который был расценен как кишечная инфекция. После выздоровления родители отметили у сына утрату двигательных и речевых навыков, а через некоторое время в конечностях появились хореоформные и дистонические гиперкинезы. Мальчику был установлен диагноз гиперкинетической формы детского церебрального паралича. На фоне проводимого лечения улучшились моторные навыки: с годовалого возраста стал удерживать голову, сидеть с 14 мес, ходить с поддержкой с 19 мес. Состояние ребенка резко ухудшилось в возрасте 1 года и 9 мес после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, когда усилился гиперкинез и развился правосторонний гемипарез. На фоне симптоматической терапии состояние незначительно улучшилось, и дальнейшее развитие ребенка характеризовалось значительной задержкой. При осмотре в 7-летнем возрасте отмечалась макроцефалия (окружность головы 54,5 см (90–97-й процентиль)); в неврологическом статусе: псевдобульбарный синдром, генерализованный дистонический гиперкинез с вовлечением лицевых мышц, мышц языка, шеи, туловища и конечностей, повышение тонуса по экстрапирамидному/пирамидному типу, больше в правых конечностях, билатеральные патологические рефлексy. Мальчик на осмотр реагирует адекватно, выполняет простые инструкции, отвечает односложно, смотрит мультфильмы, играет в компьютерные игры, занимается конструктором, рисует красками. Динамическое наблюдение обоих братьев после начала диетотерапии показало незначительное уменьшение гиперкинетического синдрома и небольшое улучшение в физическом, моторном и психоречевом развитии, повторных кризов на фоне лечения не возникало.

Таким образом, нужно отметить как сходство, так и определенные различия в течении заболевания у сибсов. У обоих братьев при рождении отмечалась макроцефалия и установлен диагноз гидроцефального синдрома. Манифестация болезни также у обоих братьев была на 1-м году жизни, что соответствует инфантильной форме ГА1, но если у старшего брата заболевание развивалось подостро, с усугублением после спровоцированных инфекцией кризов, то у младшего — в рамках клиники субдуральных гематом, возникших после незначительной черепно-мозговой травмы. Появление гиперкинетического синдрома у младшего брата не объяснялось субдуральными гематомами, поэтому диагностический поиск был продолжен, и доказано наличие ГА1; у старшего брата в свое время заболевание было расценено в рамках перинатального поражения центральной нервной системы — гиперкинетической формы детского церебрального паралича, верифицировали ГА1 у него только во время семейного скрининга. У обоих братьев выявлены описанные ранее

как патогенные замены с.1204C>T (p.Arg402Trp)/с.1262C>T (p.Ala421Val) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Но даже при одинаковом генотипе отмечаются различия по возрасту и характеру манифестации, а также по клинической симптоматике, что свидетельствует о внутрисемейном клиническом полиморфизме. Вариабельность по возрасту развития первого криза и по спектру клинических проявлений ГА1 у sibсов была описана и раньше [9].

У всех наблюдаемых нами манифестных пациентов с ГА1, у которых были представлены результаты МРТ головного мозга, отмечалось расширение субарахноидального пространства с характерной теменно-височной локализацией, у 28 из них описаны арахноидальные кисты височной локализации. Более редким симптомом были субдуральные гигромы/гематомы, которые были описаны у 7 из наблюдаемых нами пациентов. У 42 пациентов были выявлены признаки лейкоэнцефалопатии (диффузное изменение сигнала белого вещества полушарий головного мозга); характерное двухстороннее поражение базальных ганглиев в виде повышения интенсивности их сигнала в режимах T2W и FLAIR выявлено только у 32 пациентов. Нужно принять во внимание, что нейровизуализация у пациентов проводилась в разные сроки от манифестации болезни и, как правило, однократно.

В следующем клиническом случае описываем пациента с инфантильной формой ГА1, у которого нейровизуальное исследование проводилось трижды: до клинической манифестации, после подострого развития симптоматики и после криза.

Клинический случай 2

Пациент Б., заболел в 8,5 мес, когда родители отметили у него появление непроизвольных движений в руках, затем в туловище и ногах, а также задержку моторного развития. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 4-й беременности, 1-х родов на сроке 38–39 нед, с массой тела 3240 г (25–50-й перцентиль), длиной тела 52 см (50–75-й перцентиль), оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Окружность головы при рождении была 34 см (25–50-й перцентиль) (нормоцефалия). Роды были осложнены преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности, при рождении у мальчика выявлены кефалогематома и внутрижелудочковое кровоизлияние. В ходе дальнейшего развития у мальчика отмечались патологический прирост окружности головы и темповая задержка моторного развития, что объясняли перинатальным поражением нервной системы. Возникший гиперкинез расценили как гиперкинетический вариант детского церебрального паралича. В возрасте 13 мес состояние мальчика резко ухудшилось без видимых причин: он стал вялым и сонливым, температура повысилась до фебрильного уровня. Ребенок был экстренно госпитализирован с подозрением на нейроинфекционное заболевание, которое исключили после обследо-

вания. На фоне симптоматического лечения температура нормализовалась, общемозговая симптоматика регрессировала, но мальчик утратил все приобретенные ранее навыки: перестал сидеть, переворачиваться, держать голову, а гиперкинезы значительно усилились. При осмотре пациента в возрасте 13 мес выявлялись макроцефалия (окружность головы 51 см (>97 перцентиль), выраженный дистонический гиперкинез, в который вовлекались мышцы лица, туловища, конечностей с формированием патологических поз, повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки с обеих сторон. Ребенок голову удерживал слабо, не переворачивался, не сидел, опоры на ноги не было. Познавательные-ориентировочные реакции были снижены. Диагноз ГА1 был подтвержден биохимическим и молекулярно-генетическим (с.1204C>T (p.Arg402Trp)/микроделеция короткого плеча хромосомы 19 от позиции 12994984 до 13003217 (8233 п. о.)) методами. В динамике, на фоне диетотерапии, гиперкинез незначительно уменьшился, сохранялась задержка моторного и психоречевого развития [6].

Магнитно-резонансная томография головного мозга выполнялась ребенку трижды: в возрасте 2 нед, 10 мес (после появления гиперкинеза) и 13 мес (после криза). К сожалению, МР-снимки последнего исследования были недоступны, по описанию они соответствуют результатам 2-го исследования. При анализе МР-томограмм в возрасте 10 мес (после манифестации заболевания, см. рис. 2, б) нужно отметить наличие всех характерных для ГА1 нейровизуализационных признаков: расширения субарахноидальных пространств, преимущественно теменно-височной локализации, субдуральную гигрому справа, лейкоэнцефалопатию, изменение сигнала от базальных ганглиев. На МР-томограммах пациента в возрасте 2 нед (см. рис. 3, а) уже было выявлено умеренное локальное расширение (височно-теменное расширение субарахноидального пространства).

Таким образом, у пациента установлена инфантильная форма ГА1 с подострым развитием, клиническая симптоматика которой усугубилась после криза; нейрорадиологическая картина полностью соответствовала болезни. Нужно отметить диагностическую значимость и первого нейровизуализационного исследования, особенно в сочетании с последующим патологическим нарастанием окружности головы. К сожалению, у данного пациента правильный диагноз не был предположен даже после 2-го нейровизуализационного исследования. В подобных случаях заключение нейрорадиолога о наличии типичных нейрорадиологических данных является важным условием клинической диагностики ГА1.

К сопутствующим соматическим проявлениям ГА1 относят хроническую почечную недостаточность, которая, по данным ряда исследователей, встречалась у пациентов, а также была продемонстрирована на биологических моделях (мышях) [25, 26]. В нашей группе ни у одного из обследуемых не было обнаружено симптомов почечной недостаточности.

После подтверждения диагноза биохимическим, а также молекулярно-генетическим методами пациентам назначается диетотерапия с ограничением белка, использованием специализированных смесей без лизина и триптофана и добавки карнитина [3]. Эффективность лечения определяется сроком начала терапии. Если терапия начинается после развития серьезного неврологического дефицита, как это было у всех наблюдаемых нами пациентов с манифестацией заболевания, то регресса симптоматики, как правило, не происходит. В приведенных ранее клинических случаях сохранялся гиперкинетический синдром, задержка моторного и психоречевого развития, что существенно нарушало адаптацию детей.

Приводим еще один клинический случай пациента с подтвержденным диагнозом ГА1, у которого, несмотря на типичное течение заболевания, не произошло грубого нарушения психоречевого развития.

Клинический случай 3

Пациент Р., 15 лет. В 11-месячном возрасте на фоне кишечной инфекции у него появились вялость и сонливость, а также повторные фокальные приступы в виде поворота головы влево и клонических подергиваний левой руки, после приступов развились левосторонний гемипарез, генерализованный гиперкинетический синдром в виде дистонии. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 4-й беременности, протекавшей на фоне анемии, 2-х срочных родов с массой тела 4500 г (>97 перцентиль), длиной тела 59 см (>97 перцентиль) и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Голову удерживал с 1 мес, сидел самостоятельно с 7 мес; в этом возрасте перенес черепно-мозговую травму (упал с высоты собственного роста): были рвота, вялость, экстренно проведена нейровизуализация (КТ головного мозга) и выявлены преобладающее в передних отделах расширение субарахноидальных пространств и субдуральная гигрома в правой лобной области (см. рис. 4). Пациенту диагностировали последствия перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным синдромом. На фоне симптоматического лечения клиническая симптоматика регрессировала, развитие ребенка продолжалось: с 8 мес начал ходить с поддержкой. Других жалоб до развития заболевания в 11-месячном возрасте не было. После манифестации эпилептического синдрома к первоначальному диагнозу добавилась симптоматическая эпилепсия; приступы быстро купировались на фоне приема вальпроевой кислоты. Генез же гиперкинетического синдрома оставался неясным, поэтому пациенту в возрасте 14 мес проведена МРТ головного мозга, результаты которой показали расширение субарахноидального пространства лобно-теменных областей, двухсторонние арахноидальные височные кисты, двухстороннее нарушение миелинизации перивентрикулярных регионов полушарий головного мозга, а также билатеральное поражение подкорковых структур (скорлупы и головки хвостатого ядра). Диагноз

ГА1 был подтвержден у пациента в возрасте 14 мес сначала биохимическим, а впоследствии и молекулярно-генетическим методами (1205G>C (p.Arg402Pro) и крупная делеция, затрагивающая гены GCDH, KLF1). Сразу начала диетотерапия. Динамическое наблюдение пациента в возрасте 2,5 года показало, что гиперкинез сохранялся, было отставание в психоречевом развитии, а также незначительное отставание в моторном развитии: самостоятельная ходьба с возраста 1,5 года. На фоне продолжающейся диетотерапии, курсового симптоматического лечения и реабилитации в возрасте 15 лет пациент имеет окружность головы 57 см (90–97-й перцентиль). Он учится в общеобразовательной школе, усваивает учебный материал на «3» и «4», внимание сосредотачивается достаточно, но темп работы ниже среднего, объем непосредственной слухоречевой памяти на уровне нижней границы нормы, зрительно-пространственная память достаточная. У пациента сохраняются речевые расстройства по типу дизартрии, а также двигательные расстройства в конечностях и туловище в виде генерализованной дистонии в сочетании с хореоатетозом; гиперкинезы усиливаются при движениях, с патологическими установками позы конечностей и туловища.

Таким образом, у пациента инфантильная форма заболевания, триггером которой явилась инфекция; появление в клинической симптоматике гиперкинетического синдрома в сопоставлении с результатами МРТ с более ранними снимками КТ стало поводом для продолжения обследования и верификации диагноза ГА1. На фоне диетотерапии и симптоматического лечения остаются двигательные расстройства, однако сохраненные когнитивные функции позволили пациенту социально адаптироваться.

В ранее проведенных исследованиях указывалось, что при ГА1 отсутствуют гено-фенотипические корреляции [6], а спектр и тяжесть клинических симптомов могут различаться даже у родных сибсов [9]. Клинические особенности ГА1 больше связаны, по мнению многих исследователей, с биохимическим фенотипом, согласно которому можно подразделить пациентов на тех, у кого глутаровая и 3-гидроксиглутаровая кислоты выделяются в высокой концентрации (high excreters), и тех, у кого она выделяется в низкой концентрации (глутаровая и 3-гидроксиглутаровая кислоты могут быть в пределах нормы либо незначительно превышать пределы нормы; low excreters) [6, 18]. Несмотря на то что риски возникновения некрозов базальных ганглиев у пациентов с разными биохимическими фенотипами схожи [4, 27], можно предположить, что пациенты, имеющие высокое содержание патологических метаболитов в моче, имеют и более высокое содержание их в нервной системе, о чем могут свидетельствовать прогрессирующее нарушение миелинизации и нарастание двигательных расстройств, а также сохраняющаяся задержка психоречевого развития.

Нужно отметить, что диетотерапия, которая началась до развития серьезного неврологического дефицита, позволяет его предотвратить или значительно уменьшить, что было показано по результатам наблюдения за пациентами, которым диагноз ГА1 был установлен до развития криза (пациенты, выявленные по семейному скринингу, или пациенты, выявленные по результатам неонатального скрининга). Среди нашей группы пациентов таких было 2, оба были выявлены по результатам пилотного проекта неонатального скрининга. Приводим клинический случай одного из них.

Клинический случай 4

Пациент А., 6 лет, родился от 3-х срочных родов с массой тела 3180 г (25–50-й перцентиль), длиной тела 54 см (90–97-й перцентиль), окружностью головы 36 см (75–90-й перцентиль), был выписан на 4-е сутки. По результатам неонатального скрининга выявлено повышение содержания глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитина (уровень C5DC/C6OH 3,55 при норме до 0,35) и соотношения глутарилкарнитин/3-гидрокси-гексаноилкарнитина к октаноилкарнитину (C5DC/C6OH/C8 163 при норме до 10,8). При первичном осмотре (в 1 мес) состояние ребенка было удовлетворительным, масса тела составляла 4374 г (50–75-й перцентиль), окружность головы 39,5 см (90–97-й перцентиль) (прирост за месяц 3,5 см), окружность груди 37,5 см (50–75 перцентиль). Форма черепа была долихоцефальной, с выступающими лобными и затылочными буграми, общемозговой, очаговой неврологической симптоматики не выявлялось, соматический статус также был удовлетворительным. Диагноз ГА1 был подтвержден в возрасте 1,5 мес как биохимическим (повышение содержания глutarовой кислоты в моче 2006 мМ/М при норме 0–2,0 мМ/М), так и молекулярно-генетическим методом (в гене *GCDH* выявлена мутация с. 219delC в гетерозиготном состоянии, поиск 2-й мутации продолжается). К начатой после рождения терапии карнитином с 2 мес добавлена диетотерапия с использованием специализированных смесей; контроль содержания аминокислот и производных карнитина проводился с помощью tandemной масс-спектрометрии. При осмотре ребенка в возрасте 3 мес помимо макроцефалии выявлялись повышенная возбудимость и признаки пирамидной недостаточности; на МР-томограммах головного мозга — перивентрикулярная и субкортикальная лейкоэнцефалопатия и расширение субарахноидального пространства. Диетотерапия с использованием специализированных смесей была отменена в возрасте 6 лет согласно рекомендациям и по желанию семьи. При осмотре ребенка в этом возрасте его физическое, психоречевое и моторное развитие соответствовало параметрам: масса тела 22,8 кг (75–90-й перцентиль), рост 119 см (75–90-й перцентиль), окружность головы 52,5 см (25–75-й перцентиль). Ребенок готовился к поступлению в общеобразовательную школу, посещал подготовительный класс. Нужно отметить, что «энцефалитоподоб-

ных» кризов, а также неврологической симптоматики не регистрировалось за весь период динамического наблюдения.

Таким образом, у ребенка за 1-й месяц жизни развилась макроцефалия, отмечено наличие нейрорадиологических изменений. В данном клиническом случае своевременная диагностика (в рамках неонатального скрининга) и начатое лечение предотвратили развитие «энцефалитоподобных» эпизодов с последующим формированием тяжелого поражения нервной системы и инвалидизацию пациента.

У 3 пациентов была выявлена только 1 миссенс-замена в гетерозиготном состоянии. Далее этим пациентам (Н., Б., К.) был проведен анализ методом хромосомного микроматричного анализа. У Б. была выявлена гетерозиготная микроделеция участка короткого плеча (p) 19 хромосомы с позиции 12994984 до позиции 13003217, захватывающая регион 19p13.2. Размер составил 8233 п. н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *KLF1*, *GCDH*. У Н. выявлена гетерозиготная микроделеция участка короткого плеча (p) 19 хромосомы с позиции 12991506 до позиции 13003217, захватывающая регион 19p13.2. Размер составил 11711 п. н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *DNASE2*, *KLF1*, *GCDH*. У К. не было выявлено изменений методом хромосомного микроматричного анализа. Это может быть обусловлено изменениями, расположенными глубоко в интронах либо регуляторной области. Анализ литературы показал, что это первый случай выявления микроделений методом хромосомного микроматричного анализа у пациентов с ГА1.

Заключение

Цель данной статьи — представить особенности течения ГА1: клинические признаки, возможные варианты дифференциальной диагностики. Метаболический криз при ГА1 — это острое жизнеугрожающее состояние, требующее тщательной дифференциальной диагностики с рядом других состояний и незамедлительного начала патогенетической терапии. Учитывая возможность диагностики ГА1 методом tandemной масс-спектрометрии, во многих странах ГА1 включена в программу массового обследования новорожденных (неонатальный скрининг). Главная цель неонатального скрининга — своевременная (на доклинической стадии) диагностика заболевания и начало терапии, а значит, профилактика острых метаболических кризов и тяжелых неврологических осложнений. В настоящее время в России выявлены только 2 пациента с ГА1 на доклинической стадии в пилотных проектах неонатального скрининга. Даже при отсутствии массового неонатального скрининга крайне важное значение имеет ранняя диагностика болезни, так как своевременно начатое лечение поможет предотвратить прогрессирование неврологической симптоматики и способствовать адаптации

пациентов. С этой целью необходимо информировать врачей-педиатров, неврологов и нейрорадиологов об особенностях протекания ГА1 для повышения клинической настороженности в отношении данного заболевания.

Внедрение программ расширенного массового и селективного скрининга позволит своевременно диагностировать пациентов с данной патологией и существенно влиять на показатели ранней инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goodman S.I., Kratz L.E., DiGiulio K.A. et al. Cloning of glutaryl-CoA dehydrogenase cDNA, and expression of wild type and mutant enzymes in *Escherichia coli*. *Hum Mol Genet* 1995;4(9):1493–8. DOI: 10.1093/hmg/4.9.1493. PMID: 8541831.
- Hedlund G.L., Longo N., Pasquali M. Glutaric acidemia type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C(2):86–94. DOI: 10.1002/ajmg.c.30088. PMID: 16602100.
- Boy N., Mühlhausen C., Maier E. et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis* 2016;40(1):75–101. DOI: 10.1007/s10545-016-9999-9. PMID: 27853989.
- Kölker S., Garbade S.F., Greenberg C.R. et al. Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2006;59(6):840–7. DOI: 10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86. PMID: 16641220.
- Goodman S.I. Prenatal diagnosis of glutaric acidemias. *Prenat Diagn* 2001;21(13):1167–8. DOI: 10.1002/pd.201. PMID: 11787045.
- Baric I., Wagner L., Feyh P. et al. Sensitivity and specificity of free and total glutaric acid and 3-hydroxyglutaric acid measurements by stable-isotope dilution assays for the diagnosis of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(8): 867–81. DOI: 10.1023/a:1005683222187.
- Chace D.H., Pons R., Chiriboga C.A. et al. Neonatal blood carnitine concentrations: normative data by electrospray tandem mass spectrometry. *Pediatr Res* 2003;53(5):823–9. DOI: 10.1203/01.PDR.0000059220.39578.3D.
- Kurkina M.V., Mihaylova S.V., Baydakova G.V. et al. Molecular and biochemical study of glutaric aciduria type 1 in 49 Russian families: nine novel mutations in the *GCDH* gene. *Metab Brain Dis* 2020;35(6):1009–16. DOI: 10.1007/s11011-020-00554-x. PMID: 32240488.
- Vester M.E., Visser G., Wijburg F. et al. Occurrence of subdural hematomas in Dutch glutaric aciduria type 1 patients. *Eur J Pediatr* 2016;175:1001–6. DOI: 10.1007/s00431-016-2734-6.
- López-Laso E., García-Villoria J., Martín E. et al. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(6):979. DOI: 10.1007/s10545-007-0699-3. PMID: 17957492.
- Külkens S., Harting I., Sauer S. et al. Late-onset neurologic disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2005;64(12):2142–4. DOI: 10.1212/01.WNL.0000167428.12417.B2. PMID: 29363050.
- Hoffmann G.F., Trefz F.K., Barth P.G. et al. Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy. *Pediatrics* 1991;88(6):1194–203. PMID: 1956737.
- Zielonka M., Braun K., Bengel A. et al. Severe acute subdural hemorrhage in a patient with glutaric aciduria type I after minor head trauma: a case report. *J Child Neurol* 2015;30(8):1065–9. DOI: 10.1177/0883073814541479. PMID: 25038128.
- Ishige M., Fuchigami T., Ogawa E. et al. Severe acute subdural hemorrhages in a patient with glutaric acidemia type 1 under recommended treatment. *Pediatr Neurosurg* 2017;52:46–50. DOI: 10.1159/000448736. PMID: 27721316.
- Kölker S., García-Cazorla A., Valayannopoulos V. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:1041–57. DOI: 10.1007/s10545-015-9839-3. PMID: 25875215.
- McClelland V.M., Bakalnova D.B., Hendriksz C. et al. Glutaric aciduria type 1 presenting with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(3):235–9. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03240.x. PMID: 19260933.
- Young-Lin N., Shalev S., Glenn O.A. et al. Teaching neuroimages: infant with glutaric aciduria type 1 presenting with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Neurology* 2013;81(24):e182–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437291.75075.53. PMID: 29363050.
- Busquets C., Merinero B., Christensen E. et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000;48(3):315–22. DOI: 10.1203/00006450-200009000-00009. PMID: 10960496.
- Boy N., Garbade S.F., Heringer J. et al. Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):117–27. DOI: 10.1007/s10545-018-0187-y. PMID: 29721918.
- Larson A., Goodman S. Glutaric Acidemia Type 1. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546575/>.
- Zhang Y., Li H., Ma R. et al. Clinical and molecular investigation in Chinese patients with glutaric aciduria type I. *Clin Chim Acta* 2016;453:75–9. DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.003. PMID: 26656312.
- Союз педиатров России. Клинические рекомендации: глутаровая ацидурия типа 1 у детей. 2017. [Union of Pediatricians of Russia. Clinical practice guidelines: glutaric aciduria type 1 in children. 2017. (In Russ.)].
- Brismar J., Ozand P.T. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(4):675–83. PMID: 7611022.
- Twomey E.L., Naughten E.R., Donoghue V.B. et al. Neuroimaging findings in glutaric aciduria type 1. *Pediatr Radiol* 2003;33(12):823–30. DOI: 10.1007/s00247-003-0956-z. PMID: 14534757.
- Kölker S., Valayannopoulos V., Burlina A.B. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1059–74. DOI: 10.1007/s10545-015-9840-x. PMID: 25875216.
- Thies B., Meyer-Schwesinger C., Lamp J. et al. Acute renal proximal tubule alterations during induced metabolic crises in a mouse model of glutaric aciduria type 1. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2013;1832(10):1463–72. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.04.019. PMID: 23623985.
- Christensen E., Ribes A., Merinero B. et al. Correlation of genotype and phenotype in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):861–8. DOI: 10.1023/B:BOLI.0000045770.93429.3c. PMID: 15505393.

Вклад авторов

С.В. Михайлова: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных, клинических данных, формирование раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

Е.В. Сайфуллина: обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных, клинических данных, формирование раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

Е.Ю. Пыркова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка написанной рукописи к публикации;

В.П. Воронцова, Д.И. Грибов, М.В. Заживихина, А.Н. Слатецкая, Р.В. Магжанов, В.А. Самохвалов, М.Н. Вирцева, Л.П. Борщева, Э.Э. Кох, М.В. Новикова, Е.Ю. Беляшова, Н.Ю. Герасименко, Л.В. Гусева, Ж.В. Юхименко, Н.В. Никитина, Т.И. Беляева, Т.А. Шкурко, Н.А. Пичкур, В.С. Какаулина, Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, Н.А. Демина: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, итоговая вычитка рукописи;

А.В. Аbrukova: консультирование, ведение пациентов, предоставление клинической информации, участие в формировании раздела «обсуждение», итоговая вычитка рукописи;

С.А. Коростелев, Д.В. Пьянков, И.В. Канивец: проведение дополнительных исследований, которые подтвердили диагноз ГА1, итоговая вычитка рукописи;

П.В. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка написанной рукописи к публикации;

М.В. Куркина, Г.В. Байдакова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, подготовка написанной рукописи к публикации;

Е.Ю. Захарова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, проведение ретроспективного анализа анамнестических данных.

Authors' contributions

S.V. Mikhailova: counseling, case management, provision of clinical information, review of publications on the topic of the article, retrospective analysis of anamnestic data, clinical data, formation of a discussion section, final proofreading of the manuscript;

E.V. Sayfullin: review of publications on the topic, retrospective analysis of anamnestic data, clinical data, implementation of the "discussion" section, final proofreading of the manuscript;

P.V. Baranova: review of publications on the topic, obtaining data for text analysis, analyzing the data obtained, writing a manuscript, preparing a written manuscript for publication;

V.P. Vorontsov, D.I. Gribov, M.V. Zazhivikhina, A.N. Slatetskaya, R.V. Magzhanov, V.A. Samokhvalov, M.N. Virtseva, L.P. Borshcheva, E.E. Koh, M.V. Novikova, E.Yu. Belyashova, N.Yu. Gerasimenko, L.V. Guseva, Zh.V. Yukhimenko, N.V. Nikitina, T.I. Belyaeva, T.A. Shkurko, N.A. Pichkur, V.S. Kakaulina, N.L. Pechatnikova, N.A. Polyakova, N.A. Demina: counseling, patient management, provision of clinical information, final proofreading of the manuscript;

A.V. Abrukova: consulting, budgeting, provision of clinical information, participation in the formation of the "discussion" section, final proofreading of the manuscript;

S.A. Korostelev, D.V. Pyankov, I. V. Kanivets: conducting research that confirmed the diagnosis GA1, final proofreading of the manuscript;

E.Yu. Pyrkova: review of publications on the topic, obtaining data for analysis, analyzing the articles received, preparing a written manuscript for publication;

M.V. Kurkina, G.V. Baydakova: development of research design, review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, preparing a written manuscript for publication;

E.Yu. Zakharova: development of the study design, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, conducting a retrospective analysis of anamnestic data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Михайлова / S.V. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Е.В. Сайфуллина / E.V. Saifullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>

П.В. Баранова / P.V. Baranova: <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>

В.П. Воронцова / V.P. Vorontsova: <https://orcid.org/0000-0003-0373-3827>

Д.И. Грибов / D.I. Gribov: <https://orcid.org/0000-0002-5032-2177>

М.В. Заживихина / M.V. Zhivikhina: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9860>

А.Н. Слатецкая / A.N. Slatetskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0815-9051>

Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

М.Н. Вирцева / M.N. Virtseva: <https://orcid.org/0000-0002-2236-8610>

Л.П. Борщева / L.P. Borscheva: <https://orcid.org/0000-0002-1284-226X>

Э.Э. Кох / E.E. Koh: <https://orcid.org/0000-0001-5370-2346>

М.В. Новикова / M.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-0176-0066>

А.В. Аbrukova / A.V. Abrukova: <https://orcid.org/0000-0002-2225-2773>

Е.Ю. Беляшова / E.Yu. Belyashova: <https://orcid.org/0000-0002-2811-4718>

Н.В. Никитина / N.V. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-2811-4718>

Т.А. Шкурко / T.A. Shkurko: <https://orcid.org/0000-0001-8772-7082>

Н.А. Пичкур / N.A. Pichkur: <https://orcid.org/0000-0003-2850-6444>

В.С. Какаулина / V.S. Kakaulina: <https://orcid.org/0000-0002-3764-2766>

Н.Л. Печатникова / N.L. Pechatnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>

Н.А. Полякова / N.A. Polyakova: <https://orcid.org/0000-0003-2255-6096>

С.А. Коростелев / S.A. Korostelev: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

Д.В. Пьянков / D.V. Pyankov: <https://orcid.org/0000-0003-2519-4908>

И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

Н.А. Демина / N.A. Demina: <https://orcid.org/0000-0003-0724-9004>

Е.Ю. Пыркова / E.Yu. Pyrkova: <https://orcid.org/0000-0002-9536-1751>

Г.В. Байдакова / G.V. Baidakova: <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

М.В. Куркина / M.V Kurkina: <https://orcid.org/0000-0003-1210-6243>
Е.Ю. Захарова / E.Yu. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Благодарности. Авторы выражают благодарность пациентам, семьям пациентов за согласие на участие в проводимом исследовании, предоставление клинических данных.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to patients, families of patients for consent to participate in the study and provide clinical data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (тема 0517-2019-0008). Спонсор не играл никакой роли в дизайне исследования, в сборе, анализе или интерпретации данных, в написании рукописи или в решении опубликовать результаты.

Financing. The work has been funded by the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov (theme 0517-2019-0008). The funder had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике № 5/10 заседания этического комитета при ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» от 12 ноября 2018 г. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию их данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee No. 5/10 of the meeting of the ethics committee at the Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov on November 12, 2018. The parents of the patients signed an informed consent for their children to participate in the study and the publication of their data.



Памяти КАЗАКОВА Валерия Михайловича

14.08.1936–16.03.2021

16 марта 2021 г. на 85-м году жизни не стало Валерия Михайловича Казакова, выдающегося клинициста и ученого, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Валерий Михайлович родился 14 августа 1936 г. во Владивостоке в семье служащих. В 1963 г. окончил лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, в 1966 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру нервных болезней Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, возглавляемую профессором Д.К. Богородинским. В последующие годы обучался в аспирантуре (1968–1971 гг.), занимал должности ассистента (1971–1977 гг.), доцента (1977–1986 гг.), а с 1986 г. — профессора кафедры нервных болезней. В.М. Казаков с 1972 г. читал курс лекций для студентов и клинических ординаторов по наследственным болезням нервной системы.

Научные интересы В.М. Казакова сосредоточились на наследственных нервно-мышечных болезнях, что в 1971 г. нашло отражение в его кандидатской диссертации на тему «Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия (клиника и генетика)». Он исследовал особенности поражения мышц на разных стадиях развития болезни, предложил новое название болезни «лице-лопаточно-конечностная мышечная дистрофия (ЛЛКМД)», показал существование 2 независимых вариантов ЛЛКМД: постепенно нисходящий и нисходящий вариант с вовлечением не только мышц лица, плечевого пояса, но и перонеальных мышц голени. Валерий Михайлович высказал гипотезу о существовании клинической и генетической гетерогенности ЛЛПМД. Результаты исследования были опубликованы в отечественных и зарубежных журналах (Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1971; Eur Neurol 1974, 1975, 1977; Clin Genet 1976). В 1971 г. была выпущена «Методика исследования отдельных мышц и мышечных групп у больных ЛЛПМД», создан альбом фотографий мышечных поражений у больных ЛЛПМД.

В 1984 г. Валерий Михайлович защитил докторскую диссертацию на тему «Тиреотоксическая миопатия

(клиническое и экспериментальное исследование)», в которой описал возможности распознавания мышечных изменений по типу миопатии на самых ранних стадиях тиреотоксикоза. В экспериментальной модели тиреотоксической миопатии на мышцах в скелетных мышцах были обнаружены изменения структуры мышечных волокон и двигательных концевых пластинок, снижение активности ацетилхолинэстеразы, изменения конечной внутримышечной двигательной иннервации и системы циклических нуклеотидов (уменьшение сродства цАМФ к протеинкиназе). Результаты исследования были опубликованы в российских и зарубежных журналах, в том числе Eur Neurology 1986; J Neurol Science 1990; Neuromuscular Disorders 1992, 1995; J Neuropathology 2000.

С 1992 г. В.М. Казаков продолжил изучение генетики ЛЛПМД совместно с коллегами из Японии. Проводились молекулярно-генетические исследования в Токийском национальном институте неврологии и психиатрии (президент Х. Сугита, руководитель отдела по изучению нервно-мышечных болезней К. Арахата).

С 1994 г. В.М. Казаков при поддержке кафедры неврологии и руководства Института начал активное сотрудничество с коллегами из Института неврологии (Лондон) и Центра по изучению нервно-мышечных болезней (Оксфорд).

Поражает круг научных интересов Валерия Михайловича. Наряду с ЛЛПМД и тиреотоксической миопатией, на протяжении 55 лет он активно занимался клиникой, диагностикой и лечением других форм мышечных дистрофий, спинальных и невралгических мышечных атрофий, воспалительных болезней мышц, бокового амиотрофического склероза, эндокринных миопатий, миастении, спастической параплегии, наследственных атаксий, синдрома Мак-Арделя, диабетической проксимальной амиотрофии и др. Им опубликовано одно



Проф. В. Казаков, проф. Alan Emery (Великобритания). Великобритания, Оксфорд, 1998–2009

Prof. V. Kazakov, prof. Alan Emery (UK). United Kingdom, Oxford, 1998–2009

из первых в нашей стране описаний пациента с синдромом Мак-Аргля.

В.М. Казаков много занимался консультативно-диагностической и лечебной работой с пациентами с нервно-мышечными болезнями в клиниках Санкт-Петербурга и других городов России.

Под руководством В.М. Казакова написаны 5 кандидатских и 1 докторская диссертации. Он является автором 258 научных печатных работ, из которых 136 опубликованы в зарубежной печати. Результаты исследований по миопатиям включены в 77 зарубежных руководств, монографий и до сих пор широко цитируются в научной литературе. Валерий Михайлович — автор 2 монографий и соредатор сборников, посвященных профессору Д.К. Богородинскому и профессору Е.Л. Вендеровичу.

В 1986 г. В.М. Казаков был приглашенным докладчиком на симпозиуме «100 лет исследования мышц в университете Гейдельберг», посвященном Эрбу, Кюну и Гоффману, который проводился в рамках празднования 600-летия Гейдельбергского университета.

В 1990 и 1994 гг. он был спикером на VII и VIII Всемирных конгрессах по нервно-мышечным болезням (Мюнхен, ФРГ; Киото, Япония); в 1991 г. — на XII Конгрессе по неврологии стран Азии и Океании (Токио, Япония); в 1994 г. — приглашенным лектором и консультантом в отделении реабилитации больных мышечными дистрофиями Института им. Дюшенна в Булони (Пуатье, Франция); в 1996 г. выступил с лекцией «Клиническая вариативность ЛЛПМД в свете современных генетических исследований» в Национальном



Проф. Д. Руденко, проф. В. Казаков, проф. Paulina Monro (Великобритания), проф. В. Сорокоумов. Санкт-Петербург, 2019

Prof. D. Rudenko, prof. V. Kazakov, prof. Paulina Monro (UK), prof. V. Sorokoumov. Saint Petersburg, 2019

центре неврологии и психиатрии Токио (Япония), в 1998–2009 гг. выступал с сообщениями на Оксфордских симпозиумах по мышечным болезням (Великобритания), в 2000–2003 гг. — на Международных симпозиумах по ЛЛПМД в США. В 2006 г. Валерий Михайлович был докладчиком на XI Всемирном конгрессе по нервно-мышечным болезням в Стамбуле (Турция).

В.М. Казаков был членом Неврологического общества Санкт-Петербурга, Всемирного общества по мышечным болезням (Лондон, Великобритания), Объединенного общества по ЛЛПМД (Лексингтон, США), Общества по нервно-мышечным болезням им. Гетано Конте (Неаполь, Италия), Общества по истории нервно-мышечных болезней им. Мериона (Лондон, Англия), членом Научной группы по истории нейронауки Всемирной федерации неврологии Нью-Йоркской академии наук (США), почетным членом Института им. Дюшенна Университета г. Пуатье (Франция), членом редколлегии российского журнала «Нервно-мышечные болезни».

Биография В.М. Казакова внесена в энциклопедические словари “Who is Who in the World” (14, 16 и 17-е изд., Маркус, США, 1997, 1999 и 2000 гг.) и “Who is Who in Medicine and Healthcare” (4-е и 5-е изд., Маркус, США, 2002–2003 гг., 2004–2005 гг.).

В.М. Казаков был удостоен званий «Ветеран труда» (1998 г.), «Отличник здравоохранения» (2000 г.), «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации» (2017 г.).

Коллектив кафедры неврологии и клиник Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова глубоко скорбит о невозполнимой потере нашего друга, учителя, блестящего клинициста и ученого с мировым именем. Образ этого интеллигентного, деятельного, талантливого, скромного и обаятельного человека навсегда сохранится в наших сердцах.