

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Опыт применения
генозаместительной терапии
препаратом Золгенсма® в реальной
клинической практике**

**Нейрофиброматоз:
анализ клинических случаев
и новые диагностические критерии**

**Возможности ультразвукового
исследования при боковом
амиотрофическом склерозе**

**Ультразвуковая эластография мышц
при детском церебральном параличе**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 12

2 0 2 2

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

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

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



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1
ТОМ 12
'22

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.
2022. Том 12. № 1. 1–56.

Сдано в печать: 00.02.2022

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 7500 экз.

Бесплатно.
www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, 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)

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

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

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

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

Кутев 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)

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

1
Vol. 12
'22

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.
2022. Volume 12. No 1. 1-56.
Submitted: 00.02.2022.

©PH «ABV-Press», 2022
Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane,
13 building 16.
7,500 copies. Free distribution.
www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, 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

Kuimova Elena L. (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- В.М. Кенис, А.В. Сапоговский, Е.В. Мельченко, О.Е. Агранович,
А.И. Шубина, М.В. Журбицкая*
**Ультразвуковая эластография мышц у детей с детским церебральным
параличом: систематический обзор литературы 10**
- А.В. Мансурова, А.О. Чечёткин, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова, Д.А. Гришина*
**Возможности ультразвукового исследования в диагностике
и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического
склероза: обзор литературы 21**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- С.Б. Артемьева, Ю.О. Папина, О.А. Шидловская,
А.В. Монахова, Д.В. Влодавец*
**Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма®
(онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. 29**
- Е.С. Макашова, К.О. Карандашева, С.В. Золотова, М.А. Гинзберг,
М.Ю. Дорофеева, М.В. Галкин, А.В. Голанов*
**Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые
диагностические критерии 39**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Д.С. Каньшина, М.А. Сурма, Е.В. Бадаמיшина, О.Ю. Бронов*
**Информативность диагностической транскраниальной магнитной стимуляции
в дебюте сосудистой миелопатии спинного мозга: обзор литературы
и клиническое наблюдение. 49**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 56

Contents

LECTURES AND REVIEWS

*V.M. Kenis, A.V. Sapogovskiy, E.V. Melchenko, O.E. Agranovich, A.I. Shubina,
M.V. Zhurbitskaya*

Ultrasound elastography of muscles in cerebral palsy: systematic review 10

*A.V. Mansurova, A.O. Chechetkin, N.A. Suponeva, M.N. Zakharova,
D.A. Grishina*

**Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis
of amyotrophic lateral sclerosis: a literature review 21**

ORIGINAL REPORTS

*S.B. Artemyeva, Yu.O. Papina, O.A. Shidlovskaya, A.V. Monakhova,
D.V. Vlodavets*

**Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma®
(onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia 29**

*E.S. Makashova, K.O. Karandasheva, S.V. Zolotova, M.A. Ginzberg,
M.Yu. Dorofeeva, M.V. Galkin, A.V. Golanov*

Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria 39

CLINICAL CASE

D.S. Kanshina, M.A. Surma, E.V. Badamshina, O.Yu. Bronov

**Informative value of neurophysiological and neuroimaging research methods
in the onset of spinal cord myelopathy: literature review and clinical observation 49**

INFORMATION FOR AUTHORS 56

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-10-20



Ультразвуковая эластография мышц у детей с детским церебральным параличом: систематический обзор литературы

В.М. Кенис^{1,2}, А.В. Сапоговский¹, Е.В. Мельченко¹, О.Е. Агранович¹, А.И. Шубина¹, М.В. Журбицкая¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, ул. Парковая, 64–68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, 47

Контакты: Владимир Маркович Кенис kenis@mail.ru

Ультразвуковая эластография – это группа диагностических методов, позволяющих визуализировать жесткость ткани, осуществлять измерения и отображать биомеханические свойства тканей. Целью работы было проведение систематического анализа имеющихся в литературе данных исследований, посвященных эластографии мышц у детей с детским церебральным параличом (ДЦП).

Проведен поиск литературы по ключевым словам в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. Критериями включения публикаций в анализ являлись соответствие нозологии (ДЦП), возрасту (до 18 лет) и использованному методу исследования (ультразвуковая эластография мышц), их дизайн (оригинальное исследование), а также наличие подробных сведений о методике исследования, описание возрастных, демографических и клинических показателей.

В основной анализ вошло 20 публикаций. Наиболее часто изучались пациенты с гемипаретическими формами ДЦП, при этом в качестве контроля использовалась здоровая сторона, чаще использовалась эластография сдвиговой волной, при которой оценивались как ее скорость, так и модуль сдвига, чаще применялись линейные датчики. Наиболее частым анатомическим объектом были мышцы голени. Наиболее часто эластография использовалась для оценки результатов ботулинотерапии и показывала увеличение эластичности мышцы после лечения.

Исследование механических свойств скелетных мышц у детей с ДЦП с помощью ультразвуковой эластографии находится в стадии разработки, и на данный момент эту методику нельзя считать подходящей в качестве рутинного исследования. В исследовательских целях данный метод показал свою информативность: все анализируемые нами публикации продемонстрировали существенное отличие показателей эластографии как при сравнении пораженных мышц с мышцами непораженной конечности или здоровых детей, так и при исследовании после проведения различных терапевтических воздействий, направленных на снижение тонуса и ретракции мышц.

Продemonстрировано отсутствие единого подхода к эластографии мышц у детей с ДЦП с точки зрения как техники получения информации, так и ее анализа и интерпретации. Эластография мышц у детей с ДЦП является перспективным методом исследования состояния мышечной ткани, требующим дальнейшего развития. Совершенствование технологии, методик получения изображения и его обработки, стандартизация техники позволят в дальнейшем расширить область применения данного метода.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ультразвуковая эластография, мышцы, систематический обзор

Для цитирования: Кенис В.М., Сапоговский А.В., Мельченко Е.В. и др. Ультразвуковая эластография мышц у детей с детским церебральным параличом: систематический обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-10-20.

Ultrasound elastography of muscles in cerebral palsy: systematic review

V.M. Kenis^{1,2}, A.V. Sapogovskiy¹, E.V. Melchenko¹, O.E. Agranovich¹, A.I. Shubina¹, M.V. Zhurbitskaya¹

¹H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68 Parkovaya St., Saint Petersburg 196603, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47 Piskarevskiy Prospekt, Saint Petersburg 195067, Russia

Contacts: Vladimir Markovich Kenis kenis@mail.ru

Quantitative analysis of skeletal muscles in cerebral palsy is an important but unsolved problem. Ultrasound elastography is a group of diagnostic methods that allow visualizing tissue stiffness, measuring and displaying biomechanical properties of tissues. The aim of our study was to conduct a systematic analysis of literature on ultrasound elastography of skeletal muscles in children with cerebral palsy.

A literary search for keywords in the databases PubMed, Google Scholar, eLIBRARY was carried out. The inclusion criteria were nosology (cerebral palsy), age (up to 18 years) and the study design (original study in ultrasound elastography of the skeletal muscler), as well as the availability of detailed information about the technical issues, demographic and clinical data.

The final analysis included 20 publications. Patients with hemiplegic cerebral palsy were most often studied, with the healthy side used as a control, shear wave elastography was used more often, in which both shear wave velocity and shear modulus were assessed, and linear probes were used more often. The most frequent anatomical objects were the calf muscles. Most often, elastography was used to assess the results of botulinum therapy, and demonstrated an increase in muscle elasticity after treatment.

Ultrasound elastography as a method of assessment of the mechanical properties of skeletal muscles in children with cerebral palsy cannot be considered suitable as a routine study at the moment. But the method showed promising results for the research purposes: all the publications we analyzed demonstrated significant difference in elastography indicators both when comparing with unaffected limb or with healthy controls. Positive changes were also detected after various therapeutic interventions aimed to reducing muscle tone and retraction e. g. botulinum toxin injections.

The absence of a unified approach to muscle elastography in children with cerebral palsy was demonstrated, both for data obtaining and interpretation. In general, ultrasound elastography of the skeletal muscles in children with cerebral palsy is a promising method for qualitative and quantitative assessment of muscle tissue that requires further development. Improvement of technology, standardization of technique and measurements will further expand the usage of this method.

Key words: infantile cerebral palsy, ultrasound elastography, muscles, systematic review

For citation: Kenis V.M., Sapogovskiy A.V., Melchenko E.V. et al. Ultrasound elastography of muscles in cerebral palsy: systematic review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-10-20.

Изменения мышц при детском церебральном параличе (ДЦП) с точки зрения патогенеза носят вторичный характер по отношению к поражению центральной нервной системы [1]. Тем не менее именно эти нарушения со стороны мышц как эффекторных органов определяют в наибольшей степени собственно клинические проявления заболевания — двигательные нарушения. Первичные двигательные нарушения при ДЦП принято разделять на несколько типов: спастичность, дистония, ригидность, гипотония и др. [2]. Имеющиеся в литературе определения этих двигательных феноменов носят по преимуществу описательный характер и не содержат в себе элементов, которые могут быть положены в основу строго количественных методов оценки. Наиболее изученным из двигательных нарушений, характерных для ДЦП, является спастичность, но даже для нее отсутствуют строго количественные методы объективной оценки. Наиболее часто используемые шкалы оценки спастичности (шкала Эшворта, шкала Тардье) [3] являются полуколичественными и в значительной степени зависят от исследователя.

Помимо изменений тонуса при ДЦП в мышце происходят вторичные патологические процессы, приводящие к изменению ее структурных характеристик. В первую очередь они проявляются прогрессирующим фиброзом мышечной ткани, кроме того, происходят изменения вязкоэластичных свойств как мышцы в целом, так и отдельных ее фибрилл. Еще одним фактором, влияющим на функцию мышцы при данном за-

болевании, является изменение архитектоники мышц, характеризующееся, как правило, ретракцией мышечного брюшка и изменением направления хода мышечных волокон [1].

Длительное время предпринимались попытки количественной оценки изменений в мышечной ткани при ДЦП. При этом в разное время предлагались методики инструментальной оценки с целью уменьшить фактор субъективности и повысить точность измерений. Важность этих задач определяется необходимостью как прогнозирования течения заболевания, так и оценки результатов различных видов лечения. В первую очередь это касается непосредственно антиспастической терапии (в том числе ботулинотерапии) и хирургии спастичности. С этой целью с различным успехом применялись методики механической тонометрии, электрофизиологические методы, различные методы косвенной оценки. Несмотря на многочисленные попытки подобного рода, инструментальные методы оценки мышечного гипертонуса и механических свойств мышцы у детей с ДЦП по разным причинам не нашли широкого применения. Это связано как с относительно низкими показателями информативности и воспроизводимости данных методов, так и с необходимостью использования дополнительного оборудования [4].

В последние годы ультразвуковая диагностика патологических состояний расширяет свои возможности за счет повышения разрешающей способности приборов,

а также в связи с появлением их дополнительных функций. Среди важных достижений такого рода, позволяющих расширить функциональные возможности ультразвукографии, достаточно интенсивно развивается направление ультразвуковой эластографии [5].

Эластография — группа диагностических методов, позволяющих визуализировать жесткость ткани, осуществлять измерения и отображать биомеханические свойства тканей, связанные с упругими восстанавливающими силами, противодействующими деформации сдвига, что дает дополнительную возможность дифференцировать патологические процессы в тканях [6]. На сегодняшний день имеется 2 основные технологии эластографии: компрессионная эластография и эластография сдвиговой волной. С физической точки зрения компрессионная эластография может обеспечивать только качественную характеристику распределения упругости (жесткости) в тканях. Эластография сдвиговой волной использует оценку скорости распространения сдвиговой волны, которая выше в жестких тканях и ниже в мягких тканях [5].

Первые сообщения об использовании соноэластографии в медицине были опубликованы в начале 90-х годов XX века [7]. Первоначально данная технология нашла применение в диагностике и инвазивных вмешательствах при исследовании опухолей печени [8], но по мере того как эластография становилась стандартным методом исследования в гепатологии, появился интерес к ее использованию и в других областях [9].

Мышечная ткань представляет весьма перспективным объектом в связи с доступностью для исследования, а также важностью оценки ее эластических свойств. В настоящее время в литературе имеется достаточное количество исследований, посвященных различным аспектам применения эластографии мышц. Эти исследования касаются оценки мышечной ткани как в норме, так и при ее различных патологических состояниях.

Эластография мышц также достаточно активно используется при нейромышечных заболеваниях: в литературе имеются публикации, посвященные применению данного метода при последствиях нарушений мозгового кровообращения, болезни Дюшенна, а также при ДЦП [10]. Однако эти исследования носят разрозненный характер. В связи с этим целью нашей работы было проведение систематического анализа данных имеющихся в литературе исследований, посвященных эластографии мышц у детей с ДЦП.

Нами проведен поиск литературы по ключевым словам в наиболее информативных базах данных на английском и русском языке (PubMed, Google Scholar, eLIBRARY). В качестве ключевых слов для поиска нами были использованы следующие сочетания: «эластография» + «детский церебральный паралич», «elastography» + «cerebral palsy», «sonoelastography» + «cerebral palsy». Критериями включения публикаций в анализ являлись

соответствие нозологии (ДЦП), возрасту (до 18 лет) и использованному методу исследования (ультразвуковая эластография мышц), их дизайн (оригинальное исследование), а также наличие сведений о методике исследования, описание возрастных, демографических и клинических показателей исследуемой группы пациентов. Критериями исключения публикации из анализа, соответственно, являлись обзорный характер исследования либо описание клинических случаев, несоответствие обследованных пациентов изучаемой нозологии, отсутствие описания пациентов и методики.

Публикации были проанализированы в соответствии с разработанным нами алгоритмом: анализировались использованная методика, использованный прибор, техника исследования, число обследованных, наличие контрольной группы, параметры, которые оценивались исследователями. Результаты были сведены в общую таблицу для наглядного представления. На 2-м этапе оценивались клиническая значимость публикаций, а также возможность интерполирования ее данных на повседневную клиническую практику.

Первичный поиск в базах данных показал отсутствие исследований, соответствующих заявленным критериям, опубликованным на русском языке. Поиск в международных базах данных выявил 830 соответствий ключевым словам. После первичного анализа на соответствие, а также исключения дублирующих и цитирующих публикаций было отобрано 27 релевантных источников, которые были проанализированы на соответствие критериям включения. В основной анализ вошло 20 публикаций, соответствующих заявленным нами критериям [11–30].

В соответствии с планом исследования результаты анализа структуры публикаций (общие сведения о материалах и методах исследований) представлены в табл. 1.

Первые публикации по использованию эластографии при ДЦП относятся к 2012 г. [23, 26], а большинство (17 из 20 публикаций) — к последним 5 годам, что свидетельствует о нарастающем интересе к данной методике. Как видно из представленных в табл. 1 данных, в большинстве случаев исследования ограничивались относительно небольшими группами пациентов (10–20 детей). Наиболее часто изучались пациенты с гемипаретическими формами ДЦП [14–16, 20, 25, 27–29], при этом в качестве контроля использовалась здоровая сторона. Также более часто, особенно в последние годы, использовалась эластография сдвиговой волной [11–22, 24, 25, 27, 28] по сравнению с компрессионной эластографией [23, 26, 29, 30]. В 19 исследованиях применялись линейные датчики, позиционирование датчика осуществлялось по продольной оси мышцы в 16 публикациях, а по поперечной — в 4. Среди методик оценки результатов для прямой компрессионной эластографии использовался полуколичественный метод, а при эластографии сдвиговой волной

Таблица 1. Общие сведения о материалах и методах исследований

Table 1. Materials and methods of the reviewed papers

№	Публикация Publication	Методика Method	Пациенты Patients	Контроль Control	Изучаемые мышцы и параметры Studied muscles and parameters
1	Aslan, Analan, 2018	ЭСВ Siemens ЛД 4–9 МГц SWE Siemens LP 4–9 MHz	25 пациентов с ДП, 50 тазобедренных суставов 25 patients, DP, 50 hips	Нет (крессекционное исследование) No (cross-sectional study)	<i>Mm. gluteus medius, gluteus maximus, adductor magnus, m. iliopsoas.</i> Продольное расположение датчика. ROI – 5 × 5 мм, ССВ (м/с) <i>Mm. gluteus medius, gluteus maximus, adductor magnus, and iliopsoas.</i> Parallel probe positioning. ROI – 5 × 5 mm, SWV (m/s)
2	Bertan et al., 2020	ЭСВ (ARFI) Siemens ЛД 4–9 МГц SWE (ARFI) Siemens LP 4–9 MHz	33 пациента, 49 конечностей, ДП и ГП 33 patients, 49 limbs, DP and HP	Проспективное исследование (БТ) Prospective study (BT)	<i>M. gastrocnemius medialis, m. gastrocnemius lateralis.</i> Продольное расположение датчика. ROI – 5 см², ССВ (м/с) <i>M. gastrocnemius medialis, m. gastrocnemius lateralis.</i> Parallel probe positioning. ROI – 5 cm², SWV (m/s)
3	Bilgici et al., 2018	SWE Siemens ЛД 4–9 МГц SWE Siemens LP 4–9 MHz	12 пациентов с ДП, 24 конечности 12 patients, DP, 24 limbs	Проспективное исследование (БТ) Prospective study (BT)	<i>M. gastrocnemius medialis.</i> Продольное расположение датчика. ROI – 5 × 5 мм, ССВ (м/с) <i>M. gastrocnemius medialis.</i> Parallel probe positioning. ROI – 5 × 5 mm, SWV (m/s)
4	Boulard et al., 2015	ЭСВ, Aixplorer Supersonic SWE Aixplorer Supersonic	8 пациентов с ГП 8 patients, HP	Непораженная сторона Non-affected limb	<i>M. gastrocnemius medialis</i> в покое и при максимальном пассивном растяжении. МС (кПа). Дополнительно: угол пеннации, толщина мышцы <i>M. gastrocnemius medialis</i> at rest and in passive stretching. MC (kPa). Additionally: pennation angle, muscle thickness
5	Boulard et al., 2021a	ЭСВ, Aixplorer Supersonic SWE, Aixplorer Supersonic	10 пациентов, ГП 10 patients, HP	Непораженная сторона Non-affected limb	<i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> МС (кПа). Дополнительно: толщина мышцы в нейтральном положении и в различных функциональных положениях <i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> SM (kPa). Additionally: muscle thickness in neutral and functional positions
6	Boulard et al., 2021b	ЭСВ, Aixplorer Supersonic SWE, Aixplorer Supersonic	11 пациентов, ГП 11 patients, HP	Непораженная сторона Non-affected limb	<i>M. gastrocnemius medialis.</i> Дополнительно: изокинетическая динамометрия <i>M. gastrocnemius medialis.</i> Additionally: isokinetic dynamometry
7	Boyaci et al., 2014	КЭ Mylab Twiste ЛД 12 МГц RTE Mylab Twiste LP 12 MHz	16 пациентов, ДП и ГП 16 patients, DP and HP	Здоровые дети Healthy control	<i>M. gastrocnemius medialis.</i> ROI – 7,5 × 7,5 мм². Продольное расположение датчика. Индекс ELX 2/1, анализ цветовой палитры с помощью графического редактора изображений <i>M. gastrocnemius medialis.</i> ROI – 7.5 × 7.5 mm². Parallel probe positioning. ELX 2/1 index, color spectrum analysis
8	Brandenburg et al., 2018	ЭСВ SuperSonic Imagine ЛД 4–15 МГц SWE SuperSonic Imagine LP 4–15 MHz	9 детей, ДП и ГП 9 patients, DP and HP	Проспективное исследование (БТ) Prospective study (BT)	<i>M. gastrocnemius lateralis.</i> Продольное расположение датчика. МС (кПа). Дополнительно: поверхностная электромиография <i>M. gastrocnemius lateralis.</i> Parallel probe positioning. M (kPa). Additionally: surface EMG
9	Brandenburg et al., 2016	ЭСВ SuperSonic Imagine ЛД 4–15 МГц SWE SuperSonic Imagine LP 4–15 MHz	14 детей, ДП и ГП 14 patients, DP and HP	13 здоровых детей 13 healthy controls	<i>M. gastrocnemius lateralis.</i> Продольное расположение датчика. МС (кПа). Дополнительно: поверхностная электромиография <i>M. gastrocnemius lateralis.</i> Parallel probe positioning. MC (kPa). Additionally: surface EMG

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

№	Публикация Publication	Методика Method	Пациенты Patients	Контроль Control	Изучаемые мышцы и параметры Studied muscles and parameters
10	Corrado et al., 2019	ЭСВ Samsung RS80A ЛД 1–7 МГц SWE Samsung RS80A LP 1–7 MHz	21 ребенок с ГП 21 patients, HP	Проспективное исследование (ЭУВТ 1 раз в неделю 5 нед) Prospective study (ESWT once a week – 5 weeks)	<i>M. soleus.</i> Поперечное расположение датчика. МС (кПа). До, сразу после, через 1, 3 и 6 мес после ЭУВТ <i>M. soleus.</i> Perpendicular probe positioning. SM (kPa). Before immediately and 1, 3, 6 months after ESWT
11	Dağ et al., 2020	ЭСВ LOGIQ E9 (General Electric) ЛД 9 МГц SWE LOGIQ E9 (General Electric) LP 9 MHz	24 пациента, 43 нижние конечности, ДП и ГП 24 patients, 43 limbs, DP and HP	Проспективное исследование (до БТ и через 1 мес) Prospective study (BT – before and after 1 month)	<i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> Датчик параллельно. ROI – 5 мм ² . МС (кПа) <i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> Parallel probe positioning. ROI – 5 мм ² . SM (kPa)
12	Analan, Aslan, 2019	ЭСВ Siemens ЛД 4–9 МГц SWE Siemens LP 4–9 MHz	25 пациентов с ДП 25 patients, DP	Нет (крессекционное исследование) No (cross-sectional study)	<i>Mm. gluteus medius, gluteus maximus, adductor magnus, iliopsoas.</i> Продольное расположение датчика. ROI – 5 × 5 мм. CCB (м/с) <i>Mm. gluteus medius, gluteus maximus, adductor magnus, and iliopsoas.</i> Parallel probe positioning. ROI – 5 × 5 мм. SWV (m/s)
13	Kwon et al., 2012	КЭ Siemens ЛД 4–9 МГц RTE Siemens LP 4–9 МГц	15 детей, 27 конечностей, ДП и ГП 15 patients, 27 limbs, DP and HP	13 здоровых детей 13 healthy controls	<i>M. gastrocnemius medialis, m. soleus.</i> Полуколичественная оценка по цветовой шкале (гистограмма). Продольное расположение датчика <i>M. gastrocnemius medialis, m. soleus.</i> Semi-quantitative (histogram). Parallel probe positioning
14	Lallemant-Dudek et al., 2021	ЭСВ Aixplorer Supersonic ЛД 8 МГц SWE Aixplorer Supersonic LP 8 MHz	16 детей, ДП и ГП 16 patients, DP and HP	29 здоровых детей 29 healthy controls	<i>M. gastrocnemius medialis, m. biceps brachii.</i> В среднем положении (90°) и при растяжении. Продольное расположение датчика. МС (кПа) <i>M. gastrocnemius medialis, m. biceps brachii.</i> Neutral position (90°) and stretching. Parallel probe positioning. SM (kPa)
15	Lee et al., 2016	ЭСВ SuperSonic Aixplorer ЛД 4–15 МГц SWE SuperSonic Aixplorer LP 4–15 MHz	8 детей с ГП 8 patients, HP	Непораженная сторона Non-affected limb	<i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> ROI – окружность диаметром 12 мм. 5 положений голеностопного сустава. Продольное расположение датчика. CCB (м/с) <i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior.</i> ROI – окружность диаметром 12 мм. 5 ankle positions. Parallel probe positioning SWV (m/s)
16	Park, Kwon, 2012	КЭ Siemens ЛД 5–13 МГц RTE Siemens LP 5–13 MHz	17 детей с ДП и ГП 17 patients, DP and HP	Проспективное исследование (БТ + реабилитация – до лечения и через 4 нед) Prospective study (BT + rehabilitation – before and 4 weeks after)	<i>M. gastrocnemius medialis.</i> Полуколичественная оценка по цветовой шкале (гистограмма). Продольное расположение датчика <i>M. gastrocnemius medialis.</i> Semi-quantitative (histogram). Parallel probe positioning

Окончание таблицы 1
End of table 1

№	Публикация Publication	Методика Method	Пациенты Patients	Контроль Control	Изучаемые мышцы и параметры Studied muscles and parameters
17	Vola et al., 2018	ЭСВ (точечная) Samsung RS80A ultrasound scanner КД 1–7 МГц SWE (точечная) Samsung RS80A ultrasound scanner CP 1–7 MHz	21 пациент с ГП 21 patients, HP	21 здоровый ребенок 21 healthy control	<i>M. soleus</i> . МС (кПа). Поперечное расположение датчика <i>M. soleus</i> . SM (kPa). Perpendicular probe positioning
18	Parvin et al., 2017	ЭСВ Samsung SonoAceX6 ЛД 3–13 МГц SWE Samsung SonoAceX6 LP 3–13 MHz	3 ребенка с ГП 3 patients, HP	1 ребенок с ГП (стандартная реабилитация) 1 patient with HP (standard rehabilitation)	<i>M. gastrocnemius medialis et lateralis, m. tibialis anterior</i> . Продольное и поперечное расположение датчика. ССВ (м/с). Дополнительно: электронейромиография (Н-рефлекс), вызванные двигательные потенциалы <i>M. gastrocnemius medialis et lateralis, m. tibialis anterior</i> . Parallel and perpendicular probe positioning. SWV (m/s). Additional: H-reflex, motor evoked potentials
19	Mansouri et al., 2016	КЭ Samsung SonoAceX6 ЛД 3–13 МГц RTE Samsung SonoAceX6 LP 3–13 MHz	12 детей с ГП 12 patients, HP	Нет No	<i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior</i> . Продольное расположение датчика. Полуколичественный анализ гистограмм <i>M. gastrocnemius medialis, m. tibialis anterior</i> . Parallel probe positioning Semi-quantitative (histogram)
20	Picelli et al., 2017	КЭ MyLab 70 XVision ЛД 13 МГц RTE MyLab 70 XVision LP 13 MHz	10 пациентов с ДП и ГП 10 patients, DP and HP	Проспективное исследование (оценка до и че- рез 1 мес после) Prospective study (before and 1 month after)	Внутренняя группа сгибателей голени, <i>m. gastrocnemius</i> , сгибатели предплечья, сгибатели кисти. Поперечное расположение датчика. Процент жесткости. Полуколичественная шкала Heckmatt Medial hamstrings, <i>m. gastrocnemius</i> , elbow and wrist flexors. Perpendicular probe positioning hardness percentage. Heckmatt scale

Примечание. ЭСВ – эластография сдвиговой волной; КЭ – компрессионная эластография; ЛД – линейный датчик; КД – конвексный датчик; ДП – диплегия; ГП – гемиплегия; БТ – ботулинотерапия; ЭУВТ – экстракорпоральная ударно-волновая терапия; МС – модуль сдвига; ССВ – скорость сдвиговой волны; ROI – зона интереса (region of interest).
Note. SWE – shear wave elastography; RTE – Real Time Elastography; LP – linear probe; CP – convex probe; DP – diplegia; HP – hemiplegia; BT – botulinum therapy; ESWT – extracorporeal shock wave therapy; SM – shear modulus; SWV – shear wave velocity; ROI – region of interest.

оценивались как ее скорость (в м/с), так и модуль сдвига (в кПа). Во всех исследованиях использовался только один прибор и одна методика получения информации.

Наиболее частым анатомическим объектом, который исследовался в проанализированных публикациях, были мышцы голени (18 публикаций из 20 изученных), главным образом компоненты трехглавой мышцы голени, из которых медиальная икроножная мышца была самым частым объектом исследования. В 2 и 3 работах, соответственно, исследовались мышцы плеча [24, 30] и бедра [11, 22, 30].

Таким образом, продемонстрировано отсутствие единого подхода к эластографии мышцы у детей с ДЦП

с точки зрения как техники получения информации, так и ее анализа и интерпретации.

На 2-м этапе нами был проведен анализ содержания и результатов исследований. С точки зрения постановки цели исследования все анализированные работы можно разделить на 2 группы: исследования, посвященные оценке возможности метода ультразвуковой эластографии при ДЦП (табл. 2), и исследования, посвященные возможности оценки результатов лечения при рассматриваемом заболевании (табл. 3). Особо в этой группе источников следует упомянуть исследования, опубликованные одной группой авторов, посвященные применению эластографии сдвиговой волной параллельно с рентгенологической оценкой

Таблица 2. Результаты исследования информативности методики эластографии мышц у детей с детским церебральным параличом
Table 2. Basic parameters of muscle sonoelastography in children with cerebral palsy

Публикация Publication	Результаты Results
Boulard, Gautheron, Lapole, 2021; Boulard et al., 2021; Boulard et al., 2021	Модуль сдвига был значительно выше на паретичной стороне. Эластография отражает мышечную атрофию и изменение жесткости мышцы. Внутриэкспертная надежность хорошая в покое и хуже при напряжении мышцы SM was significantly higher on the paretic side. Elastography reflects muscle atrophy and changes in elasticity. Intra-rater reliability was good at rest, worse with muscle tension
Brandenburg et al., 2016	При всех углах (0, 10, 20) МС был выше у детей с детским церебральным параличом At all angles (0, 10, 20) SM was higher in children with cerebral palsy
Kwon et al., 2012	Общие показатели эластографии отличались достоверно — среднее количество красных пикселей и ССВ были выше в группе детей с детским церебральным параличом. Оба показателя коррелировали со спастичностью по шкале Эшворта Elastography data were significantly different — the average number of red pixels and SWV were higher in the group of children with cerebral palsy. Both indicators correlated with spasticity according to Ashworth scale
Lallemant-Dudek et al., 2021	Внутриэкспертная и межэкспертная надежность были достаточно высокими. Модуль сдвига в покое не имел значимых различий между мышцами и группами. При растяжении модуль сдвига икроножной мышцы был достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми и здоровой стороной (соответственно $8,8 \pm 4,1$; $2,9 \pm 0,7$ и $5,0 \pm 0,9$ кПа, $p = 0,05$). Для двуглавой мышцы значимых различий обнаружено не было. Не было выявлено корреляций со шкалой Эшворта, MACS, GMFCS Intra-rater and inter-rater reliability were high enough. Shear modulus at rest did not show significant differences between muscles and groups. During stretching, the shear modulus of the gastrocnemius muscle was significantly higher compared with healthy children and the healthy side (8.8 ± 4.1 kPa, 2.9 ± 0.7 kPa and 5.0 ± 0.9 kPa, $p = 0.05$, respectively). For the biceps muscle, no significant differences were found. No correlations were found with Ashworth scale, MACS, GMFCS
Lee et al., 2016	ССВ была на 14–20 % выше на пораженной стороне (<i>m. gastrocnemius medialis</i> — 5,05 и 4,46 м/с, <i>m. tibialis anterior</i> — 3,86 и 3,22 м/с). Не было выявлено корреляций между ССВ, амплитудой движения и GMFCS. Повышение ССВ сопровождало увеличение растяжения мышцы, момента силы и натяжение фасцикул. Авторы связывают повышение ССВ с изменением пассивного растяжения мышцы больше, чем с активными факторами (гиперрефлексия, гипертонус) SWV was 14–20 % higher on the affected side (<i>m. gastrocnemius medialis</i> — 5.05 m/s and 4.46 m/s; <i>m. tibialis anterior</i> — 3.86 m/s and 3.22 m/s). No correlations were found between SWV, range of motion and GMFCS. The increase in SWV was accompanied by an increase in muscle stretching, torque, and fascicular tension. The authors associate the increase in SWV with changes in passive muscle stretching more than with active factors (hyperreflexia, spasticity)
Vola et al., 2018	Модуль сдвига значительно выше при детском церебральном параличе ($8,1 \pm 2,3$ кПа) по сравнению со здоровыми пациентами ($4,8 \pm 1,7$ кПа). Сильная корреляция (0,74) со шкалой Эшворта Shear modulus was significantly higher in cerebral palsy (8.1 ± 2.3 kPa) compared with healthy controls (4.8 ± 1.7 kPa). Strong correlation (0.74) with Ashworth scale
Mansouri et al., 2016	Корреляция пространственно-временных параметров ходьбы (длительности цикла шага) с параметрами эластографии Correlation of spatio-temporal gait parameters with elastography parameters

Примечание. МС — модуль сдвига; ССВ — скорость сдвиговой волны; MACS — система классификации мануальных навыков; GMFCS — система классификации глобальных двигательных функций.

Note. SM — shear modulus; SWV — shear wave velocity; MACS — Manual ability classification system; GMFCS — gross motor function classification system.

риска прогрессирования подвывиха бедра у детей с ДЦП [11, 22], которые показали корреляцию индекса миграции (процент поперечника оссифицированной части проксимального эпифиза бедренной кости, не перекрывающийся сводом вертлужной впадины) со снижением эластичности аддукторов и сгибателей бедра.

Как показывают приведенные в табл. 3 данные, все проанализированные исследования продемонстрировали значимые отличия параметров эластографии пораженных мышц как при сравнении с непораженной

стороной у детей гемипаретической формой, так и при сравнении с контрольной группой здоровых детей при ее наличии. Эти изменения характеризовались повышением скорости прохождения сдвиговой волны и модуля упругости, что отражало снижение эластичности мышечной ткани. Более детальные данные по публикациям приведены в табл. 2.

Особый интерес представляют публикации, в которых отражены результаты оценки эффективности различного рода вмешательств с целью воздействия на пораженные мышцы (см. табл. 3), при этом эластография

Таблица 3. Результаты использования эластографии мышц для оценки эффективности лечения у детей с детским церебральным параличом
Table 3. Muscle sonoelastography in assessment of the results of treatment in children with cerebral palsy

Публикация Publication	Результаты Results
Aslan, Analan, 2018	Изучена жесткость мышц тазобедренного сустава у детей с различным прогрессированием подвывиха бедра. Корреляция со снижением эластичности аддукторов и сгибателей. Эластография может являться дополнительным источником информации при прогнозировании патологии тазобедренных суставов Stiffness of the muscles of the hip joint in children with different stages of hip subluxation. Correlation of migration percentage with stiffness of adductors and flexors was found. Elastography can be an additional tool for predicting the pathology of the hip joints
Bertan et al., 2020	При оценке на 1-м и 3-м месяце в основной группе (БТ + реабилитация) отмечалось статистически значимое изменение параметров эластографии только через месяц после инъекции. В контрольной группе (реабилитация) различий не было 1 and 3 months after BT injection in the main group (BT + rehabilitation) there was a statistically significant change of the elastography only 1 month after the injection. There were no differences in the control group (rehabilitation)
Bilgici et al., 2018	Через 1 мес после лечения — достоверно значимое снижение процента жесткости ($3,20 \pm 0,14$ и $2,45 \pm 0,21$ м/с) 1 month after treatment — significant decrease in hardness percentage (3.20 ± 0.14 m/s and 2.45 ± 0.21 m/s)
Brandenburg et al., 2018	МС достоверно уменьшался через месяц и не имел достоверных различий через 3 мес после БТ. При этом тыльная флексия не изменялась статистически значимо. Авторы предполагают, что помимо спастичности в формировании контрактуры играет роль нарушение способности мышечной ткани к адаптации вследствие уменьшения количества саркомеров и увеличения их длины SM significantly decreased after 1 month and had no significant differences 3 months after BT. At the same time, dorsiflexion did not change significantly. The authors suggest that, in addition to spasticity, loss of adaptive function of the muscle due to decreased number of sarcomeres and increase in their length plays a role in the contracture
Corrado et al., 2019	Эластичность увеличивалась вплоть до 9-й недели после окончания процедур ЭУВТ, затем снижалась до исходного уровня к 24-й неделе Elasticity increased up to 9 weeks after ESWT procedures, then decreased to baseline by 24 weeks
Dağ et al., 2020	Среднее значение МС медиальной икроножной мышцы до инъекции БТ — $45,9 \pm 6,5$ кПа, после инъекции — $25,0 \pm 5,7$ кПа. Отмечено также достоверное снижение МС передней большеберцовой мышцы, в которую не проводили инъекцию The average values of SM of the medial gastrocnemius muscle before BT injection were 45.9 ± 6.5 kPa, after injection — 25.0 ± 5.7 kPa. There was also a significant decrease in the SM index of the tibialis anterior muscle, which was not injected
Park, Kwon, 2012	Достоверное увеличение эластичности после БТ по авторской шкале, снижение напряжения тканей по результатам гистограммы анализа цвета. Результаты по шкале Эшворта коррелировали с показателями эластографии Significant increase in elasticity after BT according to the author's scale, a decrease in muscle stiffness according to the histogram. Ashworth scale correlated with elastography data
Parvin et al., 2017	Увеличение ССВ после тренировок на антигравитационной беговой дорожке Increased SWV after anti-gravity treadmill training
Picelli et al., 2017	Оценка до лечения и через 1 мес после БТ/БТ + ЭУВТ. После лечения не показано значимых изменений по шкале Heckmatt. Достоверно значимое снижение процента жесткости было в группе получавших БТ + ЭУВТ Assessment before treatment and 1 month after BT/BT + ESWT. No significant Heckmatt change after treatment. Significant decrease in hardness percentage was in the group receiving BT + ESWT

Примечание. БТ — ботулинотерапия; ЭУВТ — экстракорпоральная ударно-волновая терапия; МС — модуль сдвига; ССВ — скорость сдвиговой волны.

Note. BT — botulinum therapy; ESWT — extracorporeal shock wave therapy; SM — shear modulus; SWV — shear wave velocity.

использовалась в качестве одного из методов оценки. Наиболее часто, что вполне закономерно, эластография использовалась для оценки результатов ботулинотерапии [12, 13, 18, 21, 26]. В большинстве случаев авторами анализировались параметры эластографии до лечения и на различных этапах после инъекции. Кроме того, были проведены исследования, в которых эластография использовалась в качестве метода оценки после ударно-волновой терапии [20, 30]

и применения антигравитационной беговой дорожки [28].

Как показывают данные табл. 3, все публикации констатировали в результате терапевтических воздействий изменение параметров, которые анализировались соответствующим методом. При этом в тех случаях, когда результаты оценивались достаточно длительно, было отмечено, что эластография констатирует нелинейный характер этих изменений: так,

в исследовании было показано, что максимальные изменения происходили через 9 нед после процедуры, а в сроки 24 нед параметры соответствовали исходному уровню [20].

Отсутствие объективных количественных параметров непосредственного определения механических показателей мышц у детей с ДЦП является одним из ключевых факторов, затрудняющих проведение масштабных мультицентровых исследований, посвященных оценке эффективности тех или иных методов лечения, а также патогенезу ряда двигательных нарушений. Имеющиеся на сегодняшний день методики оценки мышечного тонуса весьма субъективны и носят полуколичественный характер. Эластография является дополнительной функцией в большинстве современных приборов ультразвуковой диагностики. Доступность и безопасность этого метода делает необходимой оценку возможности использования данного функционала в повседневной практике при обследовании и лечении детей с ДЦП. Проведенный нами систематический анализ литературы показал, что исследование механических свойств скелетных мышц у детей с ДЦП с помощью ультразвуковой эластографии на данный момент нельзя считать подходящим в качестве рутинного исследования. Тем не менее в исследовательских целях данный метод показал свою информативность: все анализируемые нами публикации продемонстрировали существенное отличие показателей эластографии как при сравнении пораженных мышц с мышцами непораженной конечности или здоровых детей, так и при исследовании после проведения различных терапевтических воздействий, направленных на снижение тонуса и ретракции мышцы.

Поскольку представляемые с помощью эластографии сдвиговой волны данные носят количественный характер, они могут быть выражены в единицах системы СИ. На наш взгляд, этот метод имеет преимущество перед компрессионной эластографией с точки зрения возможности использования в научных исследованиях.

В то же время компрессионная эластография позволяет лучше визуализировать мышцу на ее протяжении с представлением ее изменений в графическом виде. Возможно, данная методика более приемлема для клинической практики с целью глобальной оценки полученных данных.

Интересно, что анализ корреляций полученных данных с клиническими показателями не выявил однозначной закономерности: одни авторы обнаружили прямую зависимость между параметрами спастичности и изменениями показателей эластографии [23], тогда как другие исследователи не выявили подобной закономерности [24]. Возможно, это связано с различными критериями включения в исследованные группы. Кроме того, по нашему мнению, это может быть обусловлено разнонаправленными патологическими процессами в мышечной ткани: ретракция и фиброз могут носить самостоятельный характер, играя роль в патогенезе контрактур параллельно. Дальнейшее изучение этой проблемы требует не только оценки роли нейрофизиологических механизмов формирования контрактур (спастичности), но и изучения изменений реологических свойств мышечной ткани в этом процессе. В данном случае эластография представляет достаточно широкие возможности.

Проведенный нами анализ продемонстрировал отсутствие унифицированного протокола обследования, что затрудняет сравнение данных различных исследований. Кроме того, используемые в различных приборах технологии, несмотря на представление полученных данных в стандартных единицах, требуют валидации в сравнительных исследованиях. В целом эластография мышц у детей с ДЦП является перспективным методом исследования состояния мышечной ткани, требующим дальнейшего развития. Совершенствование технологии, методик получения изображения и его обработки, стандартизация техники позволяют в дальнейшем расширить область применения данного метода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Кенис В.М. Формирование контрактур при спастических формах детского церебрального паралича: вопросы патогенеза. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2018;6(1):58–66. [Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Kenis V.M. Development of contractures in spastic forms of cerebral palsy: Pathogenesis and prevention. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitelnaya hirurgiya detskogo vozrasta* = *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery* 2018;6(1):58–66. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PTORS6158-66.
2. Suresh N., Garg D., Pandey S. et al. Spectrum of movement disorders and correlation with functional status in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2021;abstr.1070. DOI: 10.1007/s12098-021-03785-7.
3. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К. Спастика при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(7–2):24–8. [Kurenkov A.L., Batysheva T.T., Vinogradov A.V., Zuzjaeva E.K. Spasticity in cerebral palsy: diagnosis and treatment strategies. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;112(7–2):24–8. (In Russ.)].
4. Wu C., Wang T. Measurement of muscle stiffness in children with spastic cerebral palsy. *Radiology* 2012;265:647. DOI: 10.1148/radiol.12121223.
5. Тишин А.А., Кузнецов С.Н. Основные принципы и методы ультразвуковой эластографии. Электронные информационные системы 2019;(2):21–32. [Tishin A.A., Kuznetsov S.N. Basic

- principles and methods of ultrasonic elastography. *Elektronnyye informatsionnyye sistemy* = Electronic information systems 2019;(2):21–32. (In Russ.).
6. Изранов В.А., Казанцева Н.В., Мартинович М.В. и др. Физические основы эластографии печени. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки 2019;(2):69–87. [Izranov V.A., Kazantseva N.V., Martinovich M.V. et al. Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta = Bulletin of the Baltic Federal University. I. Kant. Series: Natural and Medical Sciences 2019;(2):69–87. (In Russ.).]
7. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13(2):111–34. DOI: 10.1177/016173469101300201.
8. Постнова Н.А., Борсуков А.В., Морозова Т.Г. и др. Компрессионная эластография печени: методика, особенности получения эластограмм, анализ ошибок и артефактов (лекция). Радиология-практика 2015;50(2):45–54. [Postnova N.A., Borsukov A.V., Morozova T.G. et al. Compression elastography of the liver: technique, production features elastograms, analysis of errors and artifacts (lecture). *Radiologiya-praktika* = Radiology-practice 2015;50(2):45–54. (In Russ.).]
9. Шикина Е.С., Паршин В.С. Возможности компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике доброкачественных узловых образований и при папиллярном раке щитовидной железы. Диагностическая и интервенционная радиология 2016;10(4):28–34. [Shikina E.S., Parshin V.S. Possibilities of compression elastography and shear wave elastography in differential diagnosis of benign nodules and papillary thyroid cancer. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya* = Diagnostic and interventional radiology 2016;10(4):28–34. (In Russ.).]
10. Miller T., Ying M., Sau Lan Tsang C. et al. Reliability and validity of ultrasound elastography for evaluating muscle stiffness in neurological populations: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther* 2021;101(1):pzaa188. DOI: 10.1093/ptj/pzaa188.
11. Aslan H., Analan P.D. Is there a correlation between Reimers' hip migration percentage and stiffness of hip muscles measured by shear wave elastography in children with cerebral palsy? *Ann Phys Rehab Medicine* 2018;61:e304.
12. Bertan H., Oncu J., Vanli E. et al. Use of shear wave elastography for quantitative assessment of muscle stiffness after botulinum toxin injection in children with cerebral palsy. *J Ultrasound Med* 2020;39(12):2327–37. DOI: 10.1002/jum.15342.
13. Ceyhan Bilgici M., Bekci T., Ulus Y. et al. Quantitative assessment of muscle stiffness with acoustic radiation force impulse elastography after botulinum toxin A injection in children with cerebral palsy. *J Med Ultrasonics* 2018;45(1):137–41. DOI: 10.1007/s10396-017-0780-y.
14. Boulard C., Mathevon L., Lapole T. et al. Analysis of reproducibility of 2D Ultrasound imaging with transient ShearWave Elastography on spastic gastrocnemius medialis muscle in children with spastic hemiplegic cerebral palsy. *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58:e76. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.07.186.
15. Boulard C., Mathevon L., Arnaudeau L.F. et al. Reliability of Shear Wave Elastography and Ultrasound Measurement in Children with Unilateral Spastic Cerebral Palsy. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(5):1204–11. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.013.
16. Boulard C., Gautheron V., Lapole T. Mechanical properties of ankle joint and gastrocnemius muscle in spastic children with unilateral cerebral palsy measured with shear wave elastography. *J Biomech* 2021;124:110502. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2021.110502.
17. Boyaci A., Tutoglu A., Boyaci N. et al. Changes in spastic muscle stiffness after botulinum toxin A injections as part of rehabilitation therapy in patients with spastic cerebral palsy. *Neuro Rehabil* 2014;35(1):123–9. DOI: 10.3233/NRE-141107.
18. Brandenburg J.E., Eby S.F., Song P. et al. Quantifying effect of onabotulinum toxin a on passive muscle stiffness in children with cerebral palsy using ultrasound shear wave elastography. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97(7):500–6. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000907.
19. Brandenburg J.E., Eby S.F., Song P. et al. Quantifying passive muscle stiffness in children with and without cerebral palsy using ultrasound shear wave elastography. *Dev Med Child Neurol* 2016;58(12):1288–94. DOI: 10.1111/dmcn.13179.
20. Corrado B., Albano M., Caprio M.G. et al. Usefulness of point shear wave elastography to assess the effects of extracorporeal shockwaves on spastic muscles in children with cerebral palsy: an uncontrolled experimental study. *MLTJ* 2019;9(1):124–30. DOI: 10.32098/mltj.01.2019.04.
21. Dağ N., Cerit M.N., Şendur H.N. et al. The utility of shear wave elastography in the evaluation of muscle stiffness in patients with cerebral palsy after botulinum toxin A injection. *J Med Ultrason* (2001) 2020;47(4):609–15. DOI: 10.1007/s10396-020-01042-6.
22. Analan P., Aslan H. Association between the elasticity of hip muscles and the hip migration index in cerebral palsy. *J Ultrasound Med* 2019;38(10):2667–72. DOI: 10.1002/jum.14969.
23. Kwon D.R., Park G.Y., Lee S.U., Chung I. Spastic cerebral palsy in children: dynamic sonoelastographic findings of medial gastrocnemius. *Radiology* 2012;263(3):794–801. DOI: 10.1148/radiol.12102478.
24. Lallemand-Dudek P., Vergari C., Dubois G. et al. Ultrasound shearwave elastography to characterize muscles of healthy and cerebral palsy children. *Sci Rep* 2021;11(1):3577. DOI: 10.1038/s41598-021-82005-w.
25. Lee S.S., Gaebler-Spira D., Zhang L.Q. et al. Use of shear wave ultrasound elastography to quantify muscle properties in cerebral palsy. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2016;31:20–8. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2015.10.006.
26. Park G.Y., Kwon D.R. Sonoelastographic evaluation of medial gastrocnemius muscles intrinsic stiffness after rehabilitation therapy with botulinum toxin a injection in spastic cerebral palsy. *Arch Phys Medicine Rehab* 2012;93(11):2085–9. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.06.024.
27. Vola E.A., Albano M., Di Luise C. et al. Use of ultrasound shear wave to measure muscle stiffness in children with cerebral palsy. *J Ultrasound* 2018;21(3):241–7. DOI: 10.1007/s40477-018-0313-6.
28. Parvin S., Taghiloo A., Irani A., Mirbagheri M.M. Therapeutic effects of anti-gravity treadmill (AlterG) training on reflex hyper-excitability, corticospinal tract activities, and muscle stiffness in children with cerebral palsy. *IEEE Int Conf Rehabil Robot* 2017;2017:485–90. DOI: 10.1109/ICORR.2017.8009295.
29. Mansouri M., Birgani P.M., Kharazi M.R. et al. Estimation of gait parameter using sonoelastography in children with cerebral palsy. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Ann Int Conference 2016;2016:1729–32. DOI: 10.1109/embs.2016.7591050.
30. Picelli A., La Marchina E., Gajofatto F. et al. Sonographic and clinical effects of botulinum toxin Type A combined with extracorporeal shock wave therapy on spastic muscles of children with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil* 2017;20(3):160–4. DOI: 10.3109/17518423.2015.1105320.

Вклад авторов

В.М. Кенис: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

А.В. Сапоговский, Е.В. Мельченко, А.И. Шубина, М.В. Журбицкая: анализ и интерпретация данных;

О.Е. Агранович: окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

V.M. Kenis: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing the text of the article;

A.V. Sapogovskiy, E.V. Melchenko, A.I. Shubina, M.V. Zhurbitskaya: analysis and interpretation of data;

O.E. Agranovich: final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Кенис / V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

А.В. Сапоговский / A.V. Sapogovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5762-4477>

Е.В. Мельченко / E.V. Melchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>

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

А.И. Шубина / A.I. Shubina: <https://orcid.org/0000-0001-7843-9564>

М.В. Журбицкая / M.V. Zhurbitskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3834-2463>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Financing. State budget funding.

Статья поступила: 27.12.2021. **Принята к публикации:** 26.01.2022.

Article submitted: 27.12.2021. **Accepted for publication:** 26.01.2022.



Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы

А.В. Мансурова, А.О. Чечёткин, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова, Д.А. Гришина
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, Москва 125367, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Анна Викторовна Мансурова anyneurology@mail.ru

Боковой амиотрофический склероз является нейродегенеративным заболеванием с неуклонным и быстрым прогрессированием, проявляющимся, помимо утраты силы мышц конечностей и туловища, развитием фатальных бульбарных и дыхательных нарушений. В связи с необходимостью раннего выявления данной патологии было предложено большое количество диагностических тестов, позволяющих с высокой вероятностью заподозрить у пациента болезнь двигательного нейрона. Однако в связи с полиморфной клинической картиной заболевания в настоящее время остаются диагностические ситуации, при которых существующие методики не позволяют установить достоверный диагноз или позволяют это сделать лишь на поздних этапах заболевания. В данном обзоре рассматриваются современные возможности ультразвукового исследования периферических нервов и мышц в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, боковой амиотрофический склероз, фасцикуляции, бульбарный синдром

Для цитирования: Мансурова А.В., Чечёткин А.О., Супонева Н.А. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):21–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28.

Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a literature review

A.V. Mansurova, A.O. Chechetkin, N.A. Suponeva, M.N. Zakharova, D.A. Grishina

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

Contacts: Anna Victorovna Mansurova anyneurology@mail.ru

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease with a steady and rapid progression, manifested, in addition to the loss of strength of the muscles of the limbs and trunk, the development of fatal bulbar and respiratory disorders. Due to the need for early detection of this pathology, a large number of diagnostic tests have been proposed, which make it possible to suspect a motor neuron disease in a patient with a high probability. However, due to the polymorphic clinical picture of the disease, currently there are diagnostic situations in which existing methods do not allow to establish a reliable diagnosis or it becomes possible only at the later stages of the disease. This review examines the modern possibilities of ultrasound examination of peripheral nerves and muscles in the diagnosis and differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

Key words: ultrasound examination, amyotrophic lateral sclerosis, fasciculations, bulbar syndrome

For citation: Mansurova A.V., Chechetkin A.O., Suponeva N.A. et al. Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(1):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28.

Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза на ранних этапах болезни

Болезни двигательного нейрона представляют собой группу неврологических болезней, характеризующихся прогрессирующим нарушением функции двигательных нейронов в головном и спинном мозге, приводящим к слабости и атрофии скелетных мышц [1]. Особого внимания заслуживает боковой амиотрофический склероз (БАС) как одна из наиболее частых и злокачественно протекающих форм болезней двигательного нейрона у взрослых.

Боковой амиотрофический склероз является нейродегенеративным заболеванием, при котором в патологический процесс в разной степени вовлекаются верхний и нижний мотонейроны, что определяет клиническую гетерогенность болезни. Заболевание неуклонно прогрессирует и постепенно приводит к нарушениям функции движения, речи, глотания и дыхания. Чаще всего постановка диагноза является сложной задачей на ранних стадиях болезни, что определяется фенотипической и генетической гетерогенностью патологических проявлений [2].

В настоящее время предложены инструменты для оценки тяжести и прогрессирования болезни: оценка мышечной силы по разным шкалам (пересмотренная шкала нарушений функций при БАС – ALS Functional Rating Scale Revised (ALS FRS-R) [3]), оценка функции внешнего дыхания, такой параметр электрофизиологического исследования, как число сохраненных двигательных единиц, и визуализационные техники (магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография). Однако по-прежнему нет единого мнения о том, какие именно тесты следует использовать в повседневной клинической практике и в клинических исследованиях. Это связано с полиморфизмом клинической картины: разной скоростью прогрессирования, преимущественным вовлечением верхнего или нижнего мотонейрона, а также с индивидуальной последовательностью вовлечения скелетных мышц. В результате у пациентов с одинаковым диагнозом отмечается крайне вариабельная картина манифестации и течения болезни [4].

Ранняя диагностика важна не только с точки зрения установления диагноза и выбора стратегии лечения, но также в контексте будущих клинических исследований. У кандидатов для включения в исследование, как правило, диагноз должен быть поставлен в максимально короткий срок. Использование только пересмотренных критериев El Escorial может быть недостаточным в связи с тем, что, при хорошей специфичности, они все же имеют ограниченную чувствительность [5, 6]. С целью повышения чувствительности диагностики болезни приняты критерии Awaji-Shima, основным отличием которых является то, что клинически обнаруживаемые фасцикуляции приравниваются к регист-

рации потенциалов фасцикуляций при электрофизиологическом исследовании игольчатым электродом (иЭМГ) как подтверждение денервации на фоне нейрогенной перестройки при игольчатой электромиографии [7]. В мультицентровых исследованиях подтверждено повышение чувствительности данных критериев при постановке диагноза БАС по сравнению с предыдущей версией, особенно у пациентов с бульбарными нарушениями в дебюте болезни [8]. Несмотря на то, что иЭМГ в течение многих лет успешно используется в диагностике поражения нижнего мотонейрона, постоянно ведутся работы по оптимизации протоколов исследования с целью минимизации инвазивности процедуры при сохранении диагностической ценности [9].

С учетом вышеописанных обстоятельств становится понятно стремление специалистов в области нервно-мышечных болезней найти дополнительные диагностические стратегии при БАС [2]. В последнее время в связи с развитием технических возможностей и повышением аппаратной доступности большее внимание уделяется методам МРТ-визуализации и ультразвуковому исследованию (УЗИ) нервов и мышц в оценке вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов. УЗИ также имеет существенное преимущество в связи с простотой процедуры и минимальной стоимостью при проведении динамического исследования.

В настоящем обзоре рассмотрены результаты международных исследований, отражающие возможности УЗИ в оценке изменений периферических нервов и мышц у пациентов с БАС.

Краткая история развития ультразвукового исследования в диагностике нервно-мышечных болезней

Использование УЗИ для визуализации мышц в норме и при патологии началось с середины XX века, когда впервые ультразвуковая (УЗ) техника позволила визуализировать относительно крупные мышцы. В 1968 г. в одном из первых сообщений по использованию УЗИ мышц было проведено сопоставление показателей силы мышцы и ее толщины у здоровых добровольцев [10]. Однако активное развитие метод получил с 1980-х годов, когда впервые было проведено сопоставление нормальных УЗ-изображений с данными, полученными у пациентов с поражением мышечной ткани. J.Z. Heckmatt и соавт. одними из первых опубликовали результаты по диагностической значимости УЗИ при мышечных дистрофиях [11], что привело к внедрению в практику визуальной шкалы оценки степени эхогенности скелетных мышц по данным УЗИ – Heckmatt's Visual Rating Scale of Skeletal Muscle Ultrasound, не потерявшей своей актуальности и сегодня. УЗИ мышц активно используется в спортивной и общей травматологии, онкологии, а также в исследованиях нервно-мышечных болезней. Для невролога УЗИ мышц представляет интерес при ведении пациентов

с подозрением на воспалительную или наследственную миопатию, миопатию критических состояний [12].

Ультразвуковое исследование периферических нервов также не является новым диагностическим методом. Уже в 1988 г. В. Fornage и соавт. сообщили о возможности визуализировать периферические нервы [13]. Однако в связи с техническими ограничениями (обязательное наличие высокочастотного УЗ-датчика) данная методика долгое время не получала широкого распространения. Технический прорыв в начале XXI века привел к увеличению числа исследований и публикаций, посвященных изучению УЗ-параметров нормальных и измененных нервов. Сегодня УЗИ активно используется в диагностике травматических, онкологических и компрессионных поражений периферических нервов [14]. Также отмечен рост интереса к УЗИ нервов при генерализованном демиелинизирующем невральном поражении как воспалительной, так и наследственной этиологии [15, 16].

Современные возможности УЗ-оценки мышечной патологии, включая атрофические и денервационные изменения в мышцах, а также, в ряде случаев, возможность с высокой вероятностью исключить демиелинизирующее поражение нервов в трудных дифференциально-диагностических случаях вдохновляют неврологов и специалистов УЗ-диагностики искать новые пути для более быстрой и достоверной диагностики БАС с использованием методик УЗ-диагностики.

Ультразвуковое исследование периферических нервов в диагностике и дифференциальной диагностике БАС

Прогрессирующая гибель нижних мотонейронов при БАС приводит к морфологически подтвержденной атрофии спинальных и периферических нервов с преимущественным вовлечением крупных аксонов [17]. В процессе прогрессирующей утраты толстых миелинизированных волокон может отмечаться транзиторное повышение числа тонких миелинизированных волокон, отражающих процессы реиннервации. С течением времени у пациентов с прогрессирующим БАС спинномозговые и периферические нервы становятся тоньше [18].

В 2011 г. М. S. Cartwright и соавт. опубликовали исследование по прицельной УЗ-оценке нервов и мышц у 20 пациентов с БАС и 20 здоровых добровольцев [19]. Проводилось измерение площади поперечного сечения (ППС) срединного и икроножного нервов, а также толщины мышечного комплекса — двуглавой мышцы плеча и плечевой мышцы. Показано, что ППС срединного нерва на уровне середины плеча меньше у пациентов с БАС ($10,5 \text{ мм}^2$ по сравнению с $12,7 \text{ мм}^2$ в группе контроля, $p = 0,0023$); разницы в размерах икроножного чувствительного нерва ожидаемо выявлено не было. Таким образом, было продемонстрировано уменьшение ППС периферического нерва при БАС,

косвенно свидетельствующее об аксональной дегенерации, что дало толчок для дальнейших исследований.

В 2014 г. японскими специалистами опубликовано исследование 35 пациентов с БАС (достоверный или вероятный диагноз согласно пересмотренным критериям El Escorial) и 37 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту [20]. Всем включенным в исследование проведена УЗ-оценка диаметра и ППС ventральных ветвей спинномозговых нервов C5–7, срединного и локтевого нервов на уровне дистальной трети предплечья с одной стороны, и показано существенное уменьшение анализируемых параметров при БАС. Однако корреляции УЗ-изменений с полом, возрастом пациентов, тяжестью и продолжительностью болезни не выявлено. Кроме того, большая чувствительность и специфичность отмечались для измерений, проведенных на уровне спинномозговых нервов, по сравнению с периферическими нервами. В частности, это касается показателей диаметра C6, площади поперечного сечения C6, а также суммы значений диаметров C5 и C7. Более значимое изменение размеров спинномозговых нервов авторы связывают с, вероятно, большим содержанием в проксимальных отделах периферической нервной системы моторных волокон, включая те, что направляются к проксимально расположенным мышцам.

В этот же период S. Schreiber и соавт. опубликовали результаты УЗИ нервов у 78 пациентов с разными клиническими фенотипами БАС: с классическим, с преимущественным поражением верхнего мотонейрона, с преимущественным поражением нижнего мотонейрона, с бульбарной формой и с фенотипом, соответствующим первичному латеральному склерозу [21]. Группа контроля составила 18 человек. Стоит отметить, что объем исследования ограничивался оценкой ППС локтевых и срединных нервов в 2 точках: на предплечье и на запястье. Тем не менее показано значимое уменьшение ППС локтевого нерва в дистальных отделах (предплечье, кисть) у пациентов всех групп за исключением больных с первичным латеральным склерозом. В последующих публикациях показана тенденция к уменьшению ППС исследованных нервов у пациентов с БАС по сравнению с контролем [22, 23].

Y. Noto и соавт. показали, что, помимо измерения ППС, в диагностике БАС может быть полезен расчет дистально-проксимального отношения ППС периферических нервов: для нервов руки (срединного и локтевого) может быть большая разница и большая специфичность по сравнению с использованием только значения ППС для перечисленных нервов в дифференциации пациентов с БАС и БАС-подобными синдромами [24].

Немаловажное значение имеет УЗИ периферических нервов в дифференциальной диагностике фенотипически схожих с БАС хронических дизиммунных невропатий. Было показано, что при хронической

воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, синдроме Льюиса—Самнера и мультифокальной моторной нейропатии при УЗИ выявляются интраневральные изменения, диффузное или фокальное увеличение ППС периферических нервов конечностей и спинальных нервов, что не наблюдается при аксональном поражении нерва и при БАС [15, 16, 25, 26].

В 2016 г. опубликовано репрезентативное исследование УЗИ нервов в 28 точках у 75 пациентов с хроническими демиелинизирующими нейропатиями и 70 пациентов группы контроля (в том числе 20 пациентов с БАС) [27]. В последующем было показано, что выполнение протокола УЗИ, включающего всего 10 точек (по 5 с каждой стороны), позволяет с высокой чувствительностью (83–95 %) и достоверностью (до 98 %) дифференцировать хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Льюиса—Самнера, мультифокальную моторную нейропатию от других заболеваний со схожей клинической картиной, в том числе БАС [28].

Наряду с предлагаемыми протоколами ряд авторов основывают выбор объема УЗИ на данных клинического осмотра. Данная стратегия, согласно недавно опубликованным результатам, повышает точность исследования с 85 % при использовании единого шаблона до 93 % [29].

Таким образом, большое число работ позволяет сделать вывод о том, что УЗИ спинальных и периферических нервов верхних конечностей у пациентов с БАС информативно, но имеет свои ограничения [30].

Ультразвуковое исследование мышц в диагностике БАС

Возможности УЗИ в обнаружении фасцикуляций мышц. По мере использования УЗИ в миологии стали появляться публикации, посвященные детекции фасцикуляций с помощью УЗ-методик и сравнению полученных данных с результатами электромиографии.

Уже в публикациях начала 1990-х годов появляются подтверждения высокой информативности УЗИ в выявлении спонтанных произвольных мышечных сокращений при патологии нижнего мотонейрона и периферических нейропатиях, а также информация о наличии в ряде клинических ситуаций преимуществ у данного метода перед иЭМГ. Описана возможность визуализации и измерения ППС мышечного пучка, в котором выявлена фасцикуляция, при поперечном сканировании мышцы [31–33].

Показано, что прицельная оценка выявления фасцикуляций при УЗИ у пациентов с БАС повышает вероятность установления достоверного диагноза [34]: при поражении мотонейрона УЗИ увеличивает «достоверный» диагноз до 53 % по сравнению с 17 % в случаях, когда для диагностики использованы только клинические критерии El Escorial, и с 31 % у пациентов, у которых диагностика основывалась только на данных

иЭМГ. Отмечалось, что УЗИ показало большую чувствительность в выявлении фасцикуляций, особенно в мышцах языка, двуглавой мышце плеча, передней большеберцовой мышце.

В 2014 г. были опубликованы результаты исследования по изучению возможностей УЗИ мышц в регистрации фасцикуляций и их распространенности как косвенного признака поражения мотонейронов передних рогов при БАС. В процессе исследования 150 пациентам с разными формами переднерогового поражения проводилось УЗИ по специально разработанному протоколу оценки ключевых мышц, представляющих основные сегменты спинного мозга по длиннику цереброспинальной оси с 2 сторон, мышц диафрагмы рта и шеи. Также была предложена градация выраженности фасцикуляций по степени от I до III. В основу градации положено определение числа фасцикуляций в мышце за 60 с (I степень — менее 10 фасцикуляций, II степень — от 10 до 30 фасцикуляций, III степень — более 30 фасцикуляций). Генерализация фасцикуляций как признак переднерогового поражения с вовлечением длинника цереброспинальной оси на 3–4 уровнях выявлялась в 96,7 % случаев в основной группе у пациентов с БАС: у 9 (7,4 %) пациентов преобладали фасцикуляции I степени, у 49 (40,2 %) — фасцикуляции II степени, частые фасцикуляции III степени выявлялись у 64 (52,5 %) пациентов. При обследовании 45 здоровых испытуемых только у 5 при УЗИ мышц обнаружены единичные фасцикуляции в 1–2 проксимальных или дистальных мышцах одной из конечностей. Генерализованных фасцикуляций не выявлено ни в одном случае. По результатам данного исследования сделаны выводы о возможности убедительного выявления фасцикуляций в мышцах, иннервируемых как мотонейронами ствола, так и сегментами спинного мозга, а также создан рабочий алгоритм оценки генерализации фасцикуляций при БАС для более ранней диагностики болезни [35].

Другие исследования были посвящены выявлению мышц, в которых при БАС фасцикуляции обнаруживаются чаще всего. Оказалось, что чаще всего фасцикуляции регистрируются в двуглавой мышце плеча, общем разгибателе пальцев, а также в проксимальных мышцах конечностей, тогда как в грудино-ключично-сосцевидных мышцах и мышцах туловища фасцикуляции регистрировались реже [36].

Возможность повышения качества диагностики БАС на основании сопоставления данных УЗИ и иЭМГ актуальна и в настоящее время. Наблюдения последних 5 лет подтверждают диагностическую ценность УЗИ как самостоятельного метода, но особенно эффективного в совокупности с иЭМГ, в том числе для выявления фасцикуляций [37].

Атрофические изменения мышц и возможности их УЗ-оценки. Клиническая оценка мышечной силы у пациентов с подозрением на болезнь двигательного

нейрона является одним из базовых положений при неврологическом осмотре, тогда как оценка структуры и толщины мышц у данной группы больных практически не проводится. Это связано с высокой вариабельностью толщины мышц в зависимости от пола, возраста и уровня спортивной подготовки. Кроме того, большое число публикаций посвящено физиологической саркопении, в основном обусловленной возрастными изменениями [38]. Тем не менее в мире сохраняется тенденция к привлечению УЗ-техник для оценки выраженности изменений, происходящих в мышцах при разных нервно-мышечных болезнях. Большой вклад в развитие данного направления в диагностике БАС внесла рабочая группа голландских ученых, более 15 лет занимающаяся УЗИ мышц в норме и при различных патологиях, в том числе при БАС. Ею был проведен ряд исследований с количественной оценкой эхогенности мышц, в результате которых обнаружено значимое повышение эхогенности (в большей степени) и уменьшение толщины мышц у пациентов с поражением нижнего мотонейрона, выявляемые, в том числе, и на ранних стадиях БАС [39–41].

Доступность УЗИ позволяет проводить работы по максимально ранней диагностике БАС в разных медицинских центрах. Так, в 2018 г. S. Pathak и соавт. провели исследование 20 пациентов с БАС и 10 пациентов группы контроля. Оценивалась только толщина отдельных мышц на определенном уровне по данным УЗИ. Авторами был сформирован протокол, в котором на каждом уровне для оценки использовалась индикаторная мышца: бульбарные мышцы/функция глотания (*m. geniohyoideus*), верхняя конечность (*m. biceps/brachialis*, с 2 сторон), нижняя конечность (*m. tibialis anterior*, с 2 сторон), дыхательная функция (*m. hemidiaphragms* на вдохе и на выдохе, с 2 сторон). Показано, что больше всего толщина уменьшалась в *m. geniohyoideus* и меньше всего — в мышцах руки. Только уменьшение толщины *m. geniohyoideus* коррелировало с нарастанием тяжести дыхательной недостаточности (оценивалась форсированная жизненная емкость легких) и ухудшением при оценке по шкале ALSFRS-R. Также авторы отмечают, что необходимы более обширные исследования с использованием групп контроля для разных возрастных групп, которые в дальнейшем могут помочь определить чувствительность УЗ-метода в диагностике БАС [42].

Ультразвуковое исследование мышц языка. Особый интерес представляет возможность УЗ-оценки мышц бульбарной группы. Эта мышечная группа является уникальной структурой, связанной с наличием ряда внешних и собственных мышц, которые представляют собой единую функциональную систему и обеспечивают выполнение сложных действий в трехмерном пространстве. Эти особенности приводят к тому, что при УЗИ, несмотря на высокую доступность для визуализации, отмечается достаточно вариабельная эхогенность различных мышечных групп, разнонаправ-

ленных волокон, что служит причиной значительной анизотропии. Возможно, это послужило одной из причин ограниченного использования количественной оценки эхогенности данной анатомической зоны в течение длительного периода времени, тогда как публикации, освещающие вопросы использования УЗИ мышц языка, например в области онкологии или логопедии, регулярно выходят в печать на протяжении многих лет [43, 44].

В предыдущих разделах уже приводился ряд работ, оценивающих широкий спектр мышц с помощью УЗИ у пациентов с БАС, где также описывались результаты измерений толщины и эхогенности мышц языка и мышц бульбарной группы, возможности выявления в них фасцикуляций [34, 35, 39–41].

В 2020 году С. McIllduff и соавт. опубликовали результаты проведенного исследования по оценке эхогенности исключительно мышц языка у пациентов с БАС (показатели измерялись у 16 пациентов с БАС с наличием бульбарной симптоматики и у 16 пациентов группы сравнения). По данным исследователей, эхогенность выбранных мышц у пациентов с БАС была значимо выше по сравнению с группой контроля. Кроме того, в группе пациентов отмечалась отрицательная корреляция эхогенности с показателями бульбарной подшкалы ALSFRS-R без убедительной корреляции между эхогенностью и силой мышц языка [45].

Также в 2020 г. N. Hensiek и соавт. провели крупное исследование с целью оценки визуальных особенностей мышц языка, таких как ширина, высота, эхогенность или изменение интенсивности МР-сигнала, при использовании разных способов визуализации (МРТ 3 Т, УЗИ) с широким диапазоном оцениваемых параметров [46]. В результате оценки изображений 206 пациентов с БАС и 104 пациентов группы контроля были сделаны выводы о наличии корреляции между уменьшением значений ряда показателей (таких как, например, длина, ширина языка по данным УЗИ) со скоростью развития как бульбарной дисфункции, так и моторных нарушений в целом.

Ультразвуковое исследование диафрагмы. Ведущей причиной смерти пациентов с БАС является прогрессирующая дыхательная недостаточность с постепенным вовлечением дыхательной мускулатуры, в первую очередь за счет диафрагмы [47].

Ранняя оценка функции диафрагмы необходима для своевременного введения неинвазивной вентиляции легких, что способствует повышению выживаемости и улучшению качества жизни пациента. Стандартные методы оценки дыхательной функции имеют ряд ограничений. Так, при проведении спирометрии необходимо понимание и выполнение пациентом последовательных инструкций. Электрофизиологические тесты, такие как стимуляция диафрагмального нерва, часто связаны с дискомфортом пациента и методическими сложностями.

Ультразвуковое исследование является быстрой неинвазивной методикой оценки состояния диафрагмы, которая не требует дополнительной подготовки пациента и обычно хорошо им переносится. Ряд исследователей продемонстрировали возможности УЗИ для обнаружения нарушений функции диафрагмы по сравнению с контролем [48–50]. S. Pinto и соавт. (2016) обнаружили корреляцию толщины диафрагмы, измеренной при УЗИ, с амплитудой М-волны при стимуляции диафрагмального нерва, а также с объемом максимальной вентиляции легких и форсированной жизненной емкостью легких [51].

Таким образом, УЗ-оценка толщины и подвижности диафрагмы может отчасти быть использована в диагностике БАС, однако основной задачей данного исследования следует считать выявление дыхательных нарушений, возможность их динамического наблюдения, а также своевременное инициирование неинвазивной вентиляции легких [52].

Ультразвуковая верификация синдрома диссоциированной мышечной атрофии кисти при БАС. В результате многолетних наблюдений у пациентов с БАС были выявлены относительно специфические паттерны диссоциированной атрофии различных групп мышц [53, 54]. Больше всего исследований посвящено симптому «расщепленной кисти», при котором атрофии больше подвержены короткая мышца, отводящая большой палец (*m. abductor pollicis brevis*), и первая тыльная межкостная мышца кисти (*m. dorsal interossei*) при относительной сохранности мышц гипотенара — мышцы, отводящей мизинец (*m. abductor digiti minimi*) [55, 56]. Феномен «расщепленной кисти» широко распространен, и его диагностическая значимость неоднократно подтверждена в исследованиях с использованием электромиографии [57].

В течение нескольких лет было проведено большое количество работ по изучению данного феномена. При поисках убедительного маркера БАС исследователи начали использовать в дополнение к электромиографии УЗ-диагностику с расчетом эхогенности за-

интересованных мышц, их толщины и вычислением УЗ-индекса «расщепленной кисти» [58, 59].

Одно из таких исследований было проведено Н. Seok и соавт. [58]. Было обследовано 44 пациента с БАС, 18 здоровых и 9 пациентов с другими нервно-мышечными заболеваниями. После расчета индексов «расщепленной кисти» по результатам электромиографии и УЗИ было сделано заключение о том, что индекс «расщепленной кисти» (рассчитанный по показателям эхогенности указанных мышц) значительно выше у пациентов с БАС ($51,7 \pm 28,3$), чем в группе контроля ($29,7 \pm 9,9$), а также у пациентов с другими нервно-мышечными заболеваниями ($36,5 \pm 7,3$; $p < 0,001$), особенно у пациентов с началом заболевания с рук. По данным авторов, индекс «расщепленной кисти» по результатам УЗИ был более чувствительным в оценке диссоциированной атрофии мышц кисти в сравнении с аналогичным индексом, рассчитанным по результатам электромиографии. На основании полученных результатов был сделан вывод о важности и надежности данного диагностического маркера в дифференциальной диагностике БАС от других фенотипически схожих болезней.

Заключение

На основании проведенного анализа данных литературы можно с уверенностью обозначить потенциал УЗИ периферических нервов и мышц в области диагностики и мониторинга течения БАС.

Однако в настоящее время не выработано единого протокола или системы дифференцированных УЗ-шкал, позволяющих получить и стандартизировать информацию о состоянии нервов и мышц на нескольких сегментарных уровнях. Кроме того, для российской популяции отсутствуют нормативные базы по УЗ-параметрам, используемым при оценке мышц, в частности, диафрагмы и бульбарной мускулатуры. Разработка и внедрение подобных диагностических схем с использованием УЗ-метода могут способствовать как более ранней диагностике различных форм БАС, так и отслеживанию пациентов в динамике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Quijano-Roy S., Avila-Smirnow D., Carlier R.-Y. Neuromuscular imaging book. Ed. by M.P Wattjes. New York: Springer, 2013. Pp. 381–387.
- Seok H.Y., Park J., Kim Y.H. et al. Split hand muscle echo intensity index as a reliable imaging marker for differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(9):943–8. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317917.
- Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci 1999;169(1–2):13–21. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00210-5.
- Rutkove S.B. Clinical measures of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. Neurotherapeutics 2015;12(2):384–93. DOI: 10.1007/s13311-014-0331-9.
- Brooks B.R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. J Neurol Sci 1994;124(Suppl):96–107. DOI: 10.1016/0022-510X(94)90191-0.
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord

- 2000;1(5):293–9.
DOI: 10.1080/146608200300079536.
7. De Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497–503.
DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.
8. Okita T., Nodera H., Shibuta Y. et al. Can Awaji ALS criteria provide earlier diagnosis than the revised El Escorial criteria? *J Neurol Sci* 2011;302(1–2):29–32. DOI: 10.1016/j.jns.2010.12.007.
9. Mills K.R. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(5):549–51. DOI: 10.1136/jnnp.2009.186833.
10. Ikai M., Fukunaga T. Calculation of muscle strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int Z Angew Physiol* 1968;26(1):26–32. DOI: 10.1007/BF0069608.
11. Heckmatt J.Z., Dubowitz V., Leeman S. Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet* 1980;1(8183):1389–90. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)92656-2.
12. Grimm A., Teschner U., Porzelius C. et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care* 2013;17(5):R227. DOI: 10.1186/cc13050.
13. Fornage B. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology* 1988;167(1):179–82. DOI: 10.1148/radiology.167.1.3279453.
14. Lee F.C., Singh H., Nazarian L.N. et al. High-resolution intraoperative management of peripheral nerve lesions. *J Neurosurg* 2011;114(1):206–11. DOI: 10.3171/2010.2.JNS091324.
15. Zaidman C.M., Al-Lozi M., Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: An ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009;40(6):960–6. DOI: 10.1002/mus.21431.
16. Grimm A., Heiling B., Schumacher U. et al. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve* 2014;50(6):976–83. DOI: 10.1002/mus.24238.
17. Sobue G., Matsuoka Y., Mukai E. et al. Pathology of myelinated fibers in cervical and lumbar ventral spinal roots in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1981;50(3):413–21. DOI: 10.1016/0022-510x(81)90153-2.
18. Atsumi T., Miyatake T. Morphometry of the degenerative process in the hypoglossal nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1987;73(1):25–31. DOI: 10.1007/BF00695498.
19. Cartwright M.S., Walker F.O., Griffin L.P. et al. Peripheral nerve and muscle ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011;44(3):346–51. DOI: 10.1002/mus.22035.
20. Nodera H., Takamatsu N., Shimatani Y. et al. Thinning of cervical nerve roots and peripheral nerves in ALS as measured by sonography. *Clin Neurophysiol* 2014;125(9):1906–11. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.01.033.
21. Schreiber S., Abdulla S., Debska-Vielhaber G. et al. Peripheral nerve ultrasound in amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. *Muscle Nerve* 2015;51(5):669–75. DOI: 10.1002/mus.24431.
22. Mori A., Nodera H., Takamatsu N. et al. Sonographic evaluation of cervical nerve roots in ALS and its clinical subtypes. *J Med Invest* 2016;63(1–2):54–7. DOI: 10.2152/jmi.63.54.
23. Schreiber S., Dannhardt-Stieger V., Henkel D. et al. Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis using peripheral nerve sonography. *Muscle Nerve* 2016;54(3):391–7. DOI: 10.1002/mus.25066.
24. Noto Y., Garg N., Li T. et al. Comparison of cross-sectional area and distal-proximal nerve ratios in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2018;58(6):777–83. DOI: 10.1002/mus.26301.
25. Scheidl E., Böhm J., Simó M. Different patterns of nerve enlargement in polyneuropathy subtypes as detected by ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(6):1138–45. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.020.
26. Loewenbrück K.F., Liesenberg J., Dittrich M. et al. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND). *J Neurol* 2016;263(1):35–44. DOI: 10.1007/s00415-015-7927-9.
27. Goedee H.S., van der Pol W.L., van Asseldonk J.-T.H. et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017;88(2):143–51. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003483.
28. Herraets I.J.T., Goedee H.S., Telleman J.A. et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: A multicenter validation study. *Neurology* 2020;95(12):e1745–e1753. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010369.
29. Loewenbrück K.F., Werner R., Günther R. One nerve surfaces: A clinically guided nerve ultrasound protocol for the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 2021;268(4):1495–507. DOI: 10.1007/s00415-020-10323-6.
30. Schreiber S., Vielhaber S., Schreiber F. et al. Peripheral nerve imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2020;131(9):2315–26. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.03.026.
31. Fischer A.Q., Carpenter D.W., Hartlage P.L. et al. Muscle imaging in neuromuscular disease using computerized real-time sonography. *Muscle Nerve* 1988;11(3):270–5. DOI: 10.1002/mus.880110313.
32. Walker F.O., Donofrio P.D., Harpold G.J. et al. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: A correlation with electromyography. *Muscle Nerve* 1990;13(1):33–9. DOI: 10.1002/mus.880130108.
33. Gunreben G., Bogdahn U. Real-time sonography of acute and chronic muscle denervation. *Muscle Nerve* 1991;14(7):654–64. DOI: 10.1002/mus.880140709.
34. Misawa S., Noto Y., Shibuya K. et al. Ultrasonographic detection of fasciculations markedly increases diagnostic sensitivity of ALS. *Neurology* 2011;77(16):1532–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318233b36a.
35. Рушкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):30–6. [Rushkevich Yu.N., Zabrodets G.V., Likhachev S.A. Muscle ultrasound imaging in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):30–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-30-36.
36. Takamatsu N., Nodera H., Mori A. et al. Which muscle shows fasciculations by ALS. *J Med Invest* 2016;63(1–2):49–53. DOI: 10.2152/jmi.63.49.
37. Johansson M.T., Ellegaard H.R., Tankisi H. et al. Fasciculations in nerve and muscle disorders: A prospective study of muscle ultrasound compared to electromyography. *Clin Neurophysiol* 2017;128(11):2250–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.08.031.
38. Nijholt W., Scafogliari A., Jager-Wittenaar H. et al. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8(5):702–12. DOI: 10.1002/jcsm.12210.
39. Arts I.M., Overeem S., Pillen S. et al. Muscle changes in amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal ultrasonography study. *Clin Neurophysiol* 2011;122(3):623–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.07.023.
40. Arts I.M., Pillen S., Schelhaas H.J. et al. Normal values for quantitative muscle ultrasonography in adults. *Muscle Nerve* 2010;41(1):32–41. DOI: 10.1002/mus.21458.
41. Arts I.M.P., Overeem S., Pillen S. et al. Muscle ultrasonography: A diagnostic tool for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2012;123(8):1662–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.11.262.
42. Pathak S., Caress J.B., Wosiski-Kuhn M. et al. Pilot study of neuromuscular ultrasound as a biomarker for ALS. *Muscle Nerve* 2019;59(2):181–6. DOI: 10.1002/mus.26360.

43. Tarabichi O., Bulbul M.G., Kanumuri V.V. et al. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. *Laryngoscope* 2019;129(3): 662–70. DOI: 10.1002/lary.27403.
44. Preston J.L., McAllister Byun T., Boyce S.E. et al. Ultrasound images of the tongue: A tutorial for assessment and remediation of speech sound errors. *J Vis Exp* 2017;119:55123. DOI: 10.3791/55123.
45. McIluff C., Martucci M., Shin C. et al. Quantitative ultrasound of the tongue: echo intensity is a potential biomarker of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2020;131(10):2423–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.06.027.
46. Hensiek N., Schreiber F., Wimmer T. Sonographic and 3T-MRI-based evaluation of the tongue in ALS. *Neuro Image Clin* 2020;26:102233. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102233.
47. Brown R.H., Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377(2):162–72. DOI: 10.1056/NEJMr1603471.
48. Cardenas L.Z., Santana P.V., Caruso P. et al. Diaphragmatic ultrasound correlates with inspiratory muscle strength and pulmonary function in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2018;44(4):786–93. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.11.020.
49. Fantini R., Mandrioli J., Zona S. et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2016; 21(5):932–8. DOI: 10.1111/resp.12759.
50. Yoshioka Y., Ohwada A., Sekiya M. et al. Ultrasonographic evaluation of the diaphragm in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2007;12(2):304–7. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.01029.x.
51. Pinto S., Alves P., Pimentel B. et al. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):892–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.03.024.
52. Hiwatani Y., Sakata M., Miwa H. Ultrasonography of the diaphragm in amyotrophic lateral sclerosis: Clinical significance in assessment of respiratory functions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(2):127–31. DOI: 10.3109/17482968.2012.729595.
53. Khalaf R., Martin S., Ellis C. Relative preservation of triceps over biceps strength in upper limb-onset ALS: The “split elbow”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(7):730–3. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319894.
54. Corcia P., Bede P., Pradat P.F. et al. Split-hand and split-limb phenomena in amyotrophic lateral sclerosis: Pathophysiology, electrophysiology and clinical manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(10):1126–30. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326266.
55. Weber M., Eisen A., Stewart H. et al. The split hand in ALS has a cortical basis. *J Neurol Sci* 2000;180(1–2):66–70. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00430-5.
56. Kuwabara S., Soono M., Komori T. et al. Dissociated small hand muscle involvement in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency, extent, and specificity. *Muscle Nerve* 2008;37(4): 426–30. DOI: 10.1002/mus.20949.
57. Menon P., Kiernan M.C., Yiannikas C. Split-hand index for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2013;124(2):410–6. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.07.025.
58. Seok H.Y., Park J., Kim Y.H. et al. Split hand muscle echo intensity index as a reliable imaging marker for differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(9): 943–8. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317917.
59. Abraham A., Fainmesser Y., Drory V. et al. Split-hand phenomenon in motor neuron diseases: Sonographic assessment of muscle thickness. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1721–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.163.

Вклад авторов

А.В. Мансурова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов;
 Н.А. Супонева, А.О. Чечёткин, М.Н. Захарова, Д.А. Гришина: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

A.V. Mansurova: article writing, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;
 N.A. Suponeva, A.O. Chechetkin, M.N. Zakharova, D.A. Grishina: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors:

А.В. Мансурова / A.V. Mansurova: <https://orcid.org/0000-0003-4547-1263>
 А.О. Чечёткин / A.O. Chechetkin: <https://orcid.org/0000-0002-8726-8928>
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

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: 27.12.2021. Принята к публикации: 31.01.2022.

Article submitted: 27.12.2021. Accepted for publication: 31.01.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38



Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России

С.Б. Артемьева, Ю.О. Папина, О.А. Шидловская, А.В. Монахова, Д.В. Влодавец

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Светлана Брониславовна Артемьева artemievashb@gmail.com

Цель исследования – проанализировать безопасность и оценить эффективность терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) у пациентов со спинальной мышечной атрофией в реальной клинической практике на основании опыта применения препарата в нервно-мышечном центре ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Материалы и методы. Пациенты со спинальной мышечной атрофией получали терапию препаратом онасемноген абепарвовек на основании назначения препарата по жизненным показаниям консилиумом врачей федеральных учреждений (доступность к препарату осуществлялась в рамках Программы MAP (глобальная программа управляемого доступа MAP к препарату AVXS-101 для пациентов, соответствующих критериям, в странах, где он не был одобрен регулирующими органами (NCT03955679)), за счет финансирования благотворительных фондов, а также за счет финансирования государственным фондом «Круг добра». Проведены оценка переносимости препарата и анализ побочных эффектов после введения препарата на основании критериев нежелательных явлений (Общие критерии терминологии для нежелательных явлений (CTCAE) v. 5.0). Оценивались моторная функция пациентов до начала терапии и каждые 3–6 мес после терапии с помощью шкалы детской больницы Филадельфии для диагностики двигательных функций у новорожденных (CHOP INTEND), общее двигательное развитие по шкале оценки неврологического статуса больницы Хаммерсмит у детей раннего возраста, часть 2 (HINE-2), а также приобретение новых двигательных навыков.

Результаты. Терапию препаратом онасемноген абепарвовек получил 41 ребенок в возрасте от 5 до 47 мес (с массой тела не более 21 кг) в период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Нежелательные явления (гипертермия, снижение аппетита, тошнота, рвота) зарегистрированы у всех пациентов с разной степенью выраженности. Повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы было отмечено у 32 (78 %) пациентов, тромбоцитопения – у 9 (22 %); 15 (36 %) пациентам потребовалась коррекция дозы кортикостероидов.

Семнадцати пациентам проведена оценка по двигательным шкалам через 6 мес, 10 детям – спустя год. Среднее улучшение по шкале HINE-2 составило 3,3/4,4 балла соответственно. Среднее улучшение по шкале CHOP INTEND составило 7,1/9,4 балла через 6/12 мес терапии.

Заключение. Продemonстрированы эффективность и безопасность применения препарата онасемноген абепарвовек в условиях реальной клинической практики при терапии спинальной мышечной атрофии для детей в разных возрастных группах с массой тела не более 21 кг.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, онасемноген абепарвовек, Золгенсма®, безопасность, программа MAP, повышение уровня трансаминаз, ген *SMN1*, генозаместительная терапия

Для цитирования: Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):29–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.

Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia

S.B. Artemyeva, Yu.O. Papina, O.A. Shidlovskaya, A.V. Monakhova, D.V. Vlodavets

Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University;
2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Svetlana Bronislavovna Artemyeva artemievab@gmail.com

Objective: to analyze the safety and evaluate the effectiveness of therapy with onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy in real clinical practice based on the experience of using the drug in the neuromuscular center of Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University.

Materials and methods. Patients with spinal muscular atrophy received therapy with onasemnogene abeparvovec based on the prescription of the drug according to vital indications by a council of physicians of Federal institutions (the availability of the drug was carried out within the framework of the MAP Program (global program of managed access MAP to AVXS-101 for eligible patients in countries, where it is not approved by regulatory authorities (NCT03955679), through funding from the charitable foundations, as well as through funding from the state fund "Circle of Kindness". The drug tolerance was assessed and the analysis of side effects after drug administration was based on the criteria for adverse events (General criteria Adverse Event Terminology (CTCAE) v. 5.0) Patient motor function was assessed prior to treatment initiation and every 3–6 months after therapy using the Philadelphia Pediatric Hospital's CHOP INTEND scale, total motor development based on Hammersmith Hospital Neurological Assessment Scale in Young Children, Part 2 (HINE-2), and the acquisition of new motor skills.

Results. 41 children aged 5 to 47 months (weighing no more than 21 kg) received therapy with onasemnogene abeparvovec in the period from April 2020 to December 2021. Adverse events (hyperthermia, decreased appetite, nausea, vomiting) were registered in all patients with different degree of severity. Elevated levels of transaminases greater than 2 times the upper limit of the normal range were observed in 32 patients (78 %), thrombocytopenia in 9 patients (22 %). 15 patients (36 %) required a dose adjustment of corticosteroids.

17 patients underwent assessment of motor scales after 6 months, 10 children were assessed after a year. The average improvement on the HINE-2 scale was 3.3/4.4 points, respectively. The average improvement on the CHOP INTEND Scale was 7.1/9.4 points after 6/12 months of therapy.

Conclusion. The efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec have been demonstrated in real clinical practice in the treatment of spinal muscular atrophy for children in different age groups with a body weight of no more than 21 kg.

Key words: spinal muscular atrophy, onasemnogene abeparvovec, Zolgensma®, safety, MAP program, increased transaminases, *SMN1* gene, gene replacement therapy

For citation: Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Shidlovskaya O.A. et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38.

Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) — аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией альфамотонейронов в передних рогах спинного мозга, ведущей к прогрессирующей мышечной слабости, атрофии мышц, развитию деформаций позвоночника и суставов [1, 2]. Причина заболевания — в наличии мутации в гене *SMN1* (Survival Motor Neuron), локализующейся на длинном плече хромосомы 5 (5q13), которая ведет к дефициту белка выживаемости мотонейронов SMN [3, 4].

Выделяют несколько типов проксимальной СМА в зависимости от возраста появления первых клинических симптомов и степени тяжести двигательных нарушений [5]. Наиболее тяжелая форма — СМА 1-го типа, она приводит к ранней смертности в детском возрасте и имеет узкое терапевтическое окно для своевременного назначения патогенетической терапии [6–8].

Появление патогенетической терапии дает возможность существенно влиять на степень прогрессирования заболевания, улучшая прогноз пациентов и предотвращая развитие дальнейших осложнений [9]. 24 мая 2019 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) (производитель — AveXis Inc. (с сентября

2020 г. — Novartis Gene Therapies Inc.)) — первый препарат для генозаместительной терапии СМА у детей младше 2 лет [10]. Рекомендуемая доза составляет $1,1 \times 10^{14}$ вектор-геномов на 1 кг массы тела, вводимых в виде однократной внутривенной инфузии в течение 60 мин [11].

В 2019 г. была инициирована глобальная программа управляемого доступа (GMAP) для препарата Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) [12]. В рамках этой программы препарат стал доступен для подходящих пациентов со СМА в возрасте до 2 лет в странах, где препарат не был зарегистрирован. Европейское агентство по лекарственным средствам в мае 2020 г. зарегистрировало препарат для детей со СМА разного возраста с ограничением по массе тела до 21 кг [13].

Безопасность и эффективность препарата онасемноген абепарвовек продемонстрирована в завершенном исследовании START с участием 15 детей с дебютом СМА в младенческом возрасте (СМА 1-го типа, возраст до 8 мес на момент включения в исследование) [14], а также в клинических исследованиях STRIVE-US (22 пациента в возрасте до 6 мес с 2 копиями гена *SMN2*) и исследовании STRIVE-EU (33 пациента в возрасте до 6 мес с 1–2 копиями гена *SMN2*) [15, 16].

По данным клинических исследований, у детей, получивших онасемноген абепарвовек, были отмечены быстрое развитие терапевтического эффекта,

нарастающего в динамике, увеличение выживаемости и улучшение двигательной функции по шкале CHOP INTEND, а также статистически значимое улучшение в достижении основных этапов двигательного развития (например, способность удерживать голову, способность сидеть без поддержки, у нескольких пациентов — стоять и ходить) по сравнению с естественным течением младенческой формы СМА [14–16].

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях препарата онасемноген абепарвовета были повышение активности печеночных ферментов, гепатотоксичность, рвота и пирексия [14–16].

В реальной клинической практике при применении онасемноген абепарвовета у детей более старшего возраста, часто имеющих предшествующую терапию препаратами, модифицирующими сплайсинг гена *SMN2* (нусинерсен, ридиплам), сообщают о возможном повышении количества нежелательных явлений, что требует тщательного мониторинга и дальнейшего изучения у расширенной когорты детей [17, 18].

В России ограниченное количество центров имеют опыт применения препарата Золгенсма®. Так, недавно было опубликовано статья по когортному исследованию, изучавшему безопасность и эффективность применения онасемноген абепарвовета у 10 пациентов в центре г. Екатеринбург в краткосрочном периоде [19].

В своей публикации мы хотим представить опыт применения препарата Золгенсма® у 41 пациента с клинически и генетически подтвержденным диагнозом проксимальной СМА 5q в нервно-мышечном центре ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Цель исследования — проанализировать безопасность и оценить эффективность терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовет) у пациентов со СМА в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В анализ включен 41 пациент со СМА, которым была проведена инфузия онасемноген абепарвовета в ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» за период с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г. Диагноз СМА был установлен на основании клинической картины и подтвержден молекулярно-генетическим анализом в Медико-генетическом центре им. акад. Н.П. Бочкова. С целью определения возможности проведения генозаместительной терапии всем пациентам перед введением препарата Золгенсма® было выполнено тестирование на наличие антител к AAV9 не менее чем за 1 мес перед введением. Антитела к AAV9 в крови определяли методом ELISA в лаборатории Viroclinics (Нидерланды). Законные представители пациентов перед началом терапии подписывали информированное согласие

о применении препарата, не зарегистрированного в Российской Федерации, представители пациентов были проинформированы о механизме действия онасемноген абепарвовета и возможных побочных действиях препарата. Были обсуждены вопросы необходимости проведения активной реабилитации и правильного позиционирования после проведенной терапии, уточнено наличие технических средств реабилитации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Количественные данные представлены в виде средних значений или медианы $\pm$ средние квадратичные отклонения. Тест Стьюдента был использован для сравнения средних значений для оценки двигательных навыков, проведена оценка уровня статистической значимости p (приняты 2 допустимых уровня статистической значимости результатов: $p = 0,01$ — высокая достоверность результата сравнительного анализа; $p = 0,05$ — достаточная точность).

Доза онасемноген абепарвовета рассчитывалась следующим образом: $1,1 \times 10^{14}$ вектор-геномов на 1 кг массы тела пациента, вся доза вводилась в течение 1 ч с помощью инфузomата. Всем пациентам за 24 ч до инфузии препарата Золгенсма® вводили преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, и продолжали его применение в зависимости от уровня лабораторных параметров.

Оценка безопасности. Всем детям проведено комплексное обследование до введения препарата, включающее лабораторные показатели (клинический анализ крови, мочи, биохимические анализы крови с исследованием показателей функции печени, почек, сердца, при необходимости проводились исследования на наличие нозокомиальной инфекции с определением активности процесса), инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек), осмотр специалистами (кардиолог, гастроэнтеролог, пульмонолог, ортопед) на наличие сопутствующей патологии.

При оценке безопасности были применены Общие критерии терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ) версии 5.0 [20]. Степень лабораторных отклонений показателей крови оценивали согласно данным критериям.

После проведенной инфузии препарата пациенты находились под наблюдением в неврологическом отделении от 3 до 7 дней, с последующим динамическим наблюдением за лабораторными показателями 1 раз в неделю в течение 1 мес, далее 1 раз в 2 нед на протяжении последующих 2 мес или до нормализации уровня лабораторных показателей. Дополнительные исследования проводились при наличии показаний.

Оценка двигательного развития осуществлялась по шкале двигательного развития, часть 2 (Hammer-smith infant neurological examination, part 2, HINE-2) [21] и шкале оценки двигательных функций (Children's

hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders, CHOP INTEND) [22] до введения препарата и через 2, 4, 6 мес. Также проведена оценка приобретения возрастных навыков в соответствии с этапами двигательного развития младенцев Всемирной организации здравоохранения [23].

Результаты

Характеристики выборки. Проанализированы данные 41 пациента со СМА, получившего онасемноген абепарвовек в ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева». Масса тела пациентов не превышала 21 кг, средняя масса тела составила 9,8 (7,2–14,5) кг. У 31 пациента диагностирована СМА 1-го типа, средний возраст появления симптомов составил 10 (2–20) нед, у 10 детей – СМА 2-го типа, с дебютом заболевания после 6 мес.

У 40 детей была выявлена гомозиготная делеция 7-го или 7–8-го экзонов гена *SMN1*, у 1 пациента – гетерозиготная делеция 7-го экзона гена *SMN1*, 2 точечные мутации в гене *SMN1*: pThr274Ile (с.821C>T) в 6-м экзоне гена, p.Glh154 = (с.462F>G) в 3-м экзоне. Число копий гена *SMN2* – 1 копия.

У 20 пациентов определены 2 копии гена *SMN2* (все пациенты со СМА 1-го типа), 3 копии – у 19 пациентов (9 детей со СМА 2-го типа, 10 детей со СМА 1-го типа), 4 копии – у 1 пациента со СМА 1-го типа и 1 копия гена *SMN2* у 1 пациента с гетерозиготной мутацией в гене *SMN1*.

Средний возраст начала терапии онасемноген абепарвовек составил 20,3 (5–47) мес.

Семнадцать пациентов до введения онасемноген абепарвовек получали терапию нусинерсеном с положительной динамикой в двигательном статусе. Восемь пациентов принимали ризидипам в рамках раннего доступа к препарату в течение 3–6 мес с положительной динамикой в двигательном статусе и отсутствием побочных эффектов. Один пациент с тяжелым двигательным статусом получил 6 инъекций нусинерсена без положительной динамики, был переведен на ризидипам, который получал на протяжении 3 мес без положительной динамики. Три пациента участвовали в клиническом исследовании препарата бранаплам с положительной динамикой, но в связи с прекращением исследования были переведены на генозаместительную терапию. Двенадцать детей до введения онасемноген абепарвовек не получали никакого патогенетического лечения.

Пациенты получали терапию препаратом онасемноген абепарвовек в рамках Программы GMAP (глобальная программа управляемого доступа MAP к препарату AVXS-101 для пациентов, соответствующих критериям, в странах, где он не одобрен регулирующими органами (NCT03955679)), также за счет финансирования благотворительных фондов и государственного фонда «Круг добра» на основании назначения

препарата консилиумом врачей федеральных учреждений [24].

Характеристика выборки пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов ($n = 41$)

Table 1. Baseline patients' characteristics ($n = 41$)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n : Sex, n :	
мужской male	20
женский female	21
Спинальная мышечная атрофия 1-го типа, n Spinal muscular atrophy type I, n	31
Спинальная мышечная атрофия 2-го типа, n Spinal muscular atrophy type II, n	10
Средний возраст пациентов на момент введения онасемноген абепарвовек (диапазон), мес Average age at infusion of onasemnogene abeparvovec (range), months	20,3 (5–47)
Количество копий гена <i>SMN2</i> , n : Number of copies of the <i>SMN2</i> genes, n :	
2	20
3	19
4	1
1 + точечные мутации 1 + point mutations	1
Предшествующая патогенетическая терапия, n : Previous pathogenetic therapy, n :	
да yes	29
нет no	12
Масса тела при введении онасемноген абепарвовек, кг Body weight at infusion of onasemnogene abeparvovec, kg	9,8 (7,2–14,5)

Примечание. CO – стандартное отклонение.

Note. SD – standard deviation.

Результаты оценки переносимости препарата. Клинические проявления в раннем периоде наблюдения в течение 7 дней после инфузии представлены в табл. 2.

У всех детей в течение 3–5 дней отмечалось снижение аппетита, у 11 детей отмечалась рвота после приема таблеток преднизолона, что потребовало заменить пероральный прием на внутримышечные инъекции преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела. Четверем пациентам потребовалось проведение инфузионной терапии 5 % раствором глюкозы с целью восполнения водного баланса. Кратковременное повышение температуры тела до 38,0–38,5° С на 2–3-й день отмечалось у 35 детей, что не требовало назначения дополнительной терапии.

Преходящие клинические симптомы в течение 1-й недели после введения препарата отмечались чаще у детей старшего возраста.

Лабораторные отклонения представлены в табл. 3. Динамическое наблюдение за лабораторными изменениями выявило у всех пациентов повышение уровня трансаминаз различной степени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза).

У 9 пациентов повышение уровня трансаминаз не сопровождалось увеличением более чем в 2 раза от верхней границы нормы, им было проведено лечение кортикостероидами в течение периода, не превышающего 3 мес.

У большинства пациентов отмечалось повышение уровня трансаминаз без значимого нарушения функции печени при нормальных показателях уровня билирубина, кроме 1 пациента.

Из 41 пациента в данной когорте 6 детей имели тяжелый соматический статус и нозокомиальную инфекцию. У этих пациентов в анамнезе были отмечены повторные пневмонии, длительное пребывание в условиях

Таблица 2. Ранние клинические проявления побочных реакций после введения онасемноген абепаровека в зависимости от возраста введения препарата

Table 2. Early clinical manifestations of adverse reactions after onasemnogene abeparvovec administration depending on the age at infusion

Клинический симптом Clinical symptom	Возраст на момент введения до 1 года (n = 7) Age at infusion less than 1 year (n = 7)	Возраст на момент введения старше 1 года (n = 34) Age at infusion over 1 year (n = 34)
Повышение температуры в течение 1–3 дней Pyrexia within 1–3 days	2	33
Снижение аппетита Decreased appetite	7	34
Рвота Vomiting	1	10
Сыпь кратковременная Short-term rash	2	—

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей после введения препарата онасемноген абепаровек

Table 3. Changes of laboratory parameters after infusion of onasemnogene abeparvovec

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Число пациентов Number of patients	Комментарии Comments
АЛТ, АСТ <5 ВГН ALT, AST <5 ULN	12	Клинических симптомов не было отмечено, уровень билирубина был в норме. Не требовалось изменения дозы кортикостероидов Clinical symptoms were not registered, bilirubin level was within normal range. Corticosteroids' dosage wasn't modified
АЛТ, АСТ >5 ВГН <20 AST, ALT >5 ULN <20	11	Клинических симптомов не было отмечено, уровень билирубина был в норме. Требовалось изменение дозы кортикостероидов до 2 мг/кг у 7 пациентов Clinical symptoms were not registered, bilirubin level was within normal range. Corticosteroids' dosage was modified to 2 mg/kg in 7 patients
АЛТ, АСТ >20 ВГН ALT, AST >20 ULN	8	Клинических симптомов гипербилирубинемии не было зафиксировано у 7 пациентов. Всем детям проводилась пульстерапия метилпреднизолоном Clinical symptoms were not registered, levels of bilirubin were within normal range in 7 patients. All children received pulse-therapy with methylprednisolone
ГГТ >2 ВГН GGT >2 ULN	14	Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы отмечалось через 2–3 нед после повышения уровня трансаминаз более чем в 5 раз An increase in gammaglutamyltransferase level was registered 2–3 weeks after an increase in transaminase levels >5 times
Тромбоциты <100 × 10 ⁹ /л Thrombocytes <100 × 10 ⁹ /l	9	У 7 пациентов тромбоцитопения отмечалась на 1-й неделе после инфузии, не сопровождалась клиническими симптомами и не требовала дополнительного лечения. У 2 пациентов — сопровождалась клинически значимыми симптомами Thrombocytopenia was observed in the first week after infusion in 7 patients, wasn't accompanied by clinical symptoms and didn't require additional treatment. 2 patients had clinically significant symptoms
Тропонин I Troponin I	3	Всем пациентам были проведены электрокардиография и эхокардиография, ни у кого не было выявлено осложнений со стороны сердца, показатели нормализовались при проведении повторных тестов All patients underwent electrocardiography and echocardiography, none of them had heart complications, parameters returned to normal during re-tests
Протромбин Prothrombin	1	Изменение уровня протромбина отмечалось у 1 пациента с клиническими проявлениями лекарственно индуцированного поражения печени A change in the level of prothrombin was registered in 1 patient with clinical symptoms of drug-induced liver injury

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note. ULN — upper limit of normal; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

реанимации на искусственной вентиляции легких, длительное зондовое питание или питание через гастростому, а также исходно низкий двигательный статус (низкая оценка по двигательным шкалам). После тщательного обследования и лечения воспалительных проявлений на фоне нозокомиальной инфекции пациентам проведена инфузия онасемноген абепаровек. Характеристика этой группы пациентов представлена в табл. 4.

Все 6 пациентов получали кортикостероидную терапию в дозе 1 мг/кг, 3 из них увеличили дозу до 2 мг/кг в связи с повышением уровня трансаминаз. У 1 пациента из этой группы потребовалось проведение пульс-терапии, однако состояние продолжало ухудшаться, появились желтушность кожных покровов, отечность, повышение уровня билирубина, развились анемия, нарушения свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции. Пациент консультирован гепатологом, выставлен диагноз лекарственного поражения печени. С целью коррекции нарушений пациент получал инфузии плазмы, эритроцитарную массу, антитромбин 3 с целью профилактики тромботических и тромбоэмбо-

лических осложнений. Через 3 нед состояние ребенка стабилизировалось, через 2 мес показатели трансаминаз не превышают уровня 3 верхних границ нормы. Пациенту планируется продолжение приема кортикостероидов в дозе 5 мг/сут.

Ни у одного из пациентов на фоне кортикостероидной терапии не отмечалось активизации хронической инфекции, однако за период наблюдения у пациентов отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции, на фоне чего ухудшались показатели уровня ферментов печени.

У 3 пациентов была проведена оценка двигательной функции через 2 мес после инфузии, отмечается медленная положительная динамика, несмотря на исходно низкий двигательный статус.

Оценка эффективности терапии препаратом онасемноген абепаровек. Оценка двигательной активности по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 проведена исходно до начала терапии, через 6 и 12 мес от начала терапии.

Оценка по шкале CHOP INTEND. Была проведена у 17 пациентов через 6 мес после инфузии онасемноген

Таблица 4. Тяжелые пациенты с исходной нозокомиальной инфекцией

Table 4. Severe patients with baseline nosocomial infection

Возраст на момент введения онасемноген абепаровек, мес Age at infusion of onasemnogene abeparvovec, months	Предшествующая патогенетическая терапия Previous pathogenetic therapy	HINE-2 до/через 2 мес HINE-2 before/after 2 months	CHOP INTEND до/через 2 мес CHOP INTEND before/after 2 months	Повышение уровня трансаминаз (кратность) Increased transaminases level (upper limit of normal)	Значимые нежелательные явления Significant adverse events	Дозы гормонов Dosages of steroids
17	Рисдиплам Risdiplam	2/2	18/21	>5	Анемия, коагулограмма в норме Anemia, coagulogram was normal	1 мг 1 mg
13	Нусинерсен Nusinersen	1/1	8/9	<2	Нет None	1 мг 1 mg
15	Рисдиплам Risdiplam	2/4	31/40	>20	Нет None	1,2 мг 1.2 mg
28	Нусинерсен (6), рисдиплам Nusinersen (6), risdiplam	1/—	12/—	>20	Лекарственное поражение печени с умеренными нарушениями, нефропатия, отечный синдром, коагулопатия, анемия Drug-induced liver injury with moderate changes, nephropathy, edema, coagulopathy, anemia	1,2 мг, пульс-терапия 1.2 mg, pulse therapy
24	Нусинерсен с 5 мес Nusinersen since 5 months	7/—	39/—	>8	Нет None	1 мг 1 mg
20	Рисдиплам с 3 мес Risdiplam since 3 months	7/—	34/—	>10	Нет None	1,2 мг 1.2 mg

Примечание. «—» — оценка пациентов по двигательным шкалам пока не была проведена.

Note. “—” — assessment of patients' motor skills has not been carried out.

абепарвовета. Показатель средней оценки по шкале CHOP INTEND увеличился с $48,0 \pm 11,8$ до $55,1 \pm 8,9$ балла (рис. 1). Изменение составило 7,1 балла ($p < 0,05$). Улучшение >4 баллов (рассматривается как клинически значимое изменение [22, 25]). Двое пациентов достигли максимального количества баллов по шкале (64 балла), у 1 ребенка не отмечалось улучшения по баллам, несмотря на увеличение мышечной силы в конечностях, в связи с нарастанием деформаций (сколиоза и контрактур), у 1 пациента было отмечено уменьшение баллов по шкале CHOP INTEND, но при этом наблюдалось увеличение по шкале HINE-2.

Оценка по шкале HINE-2. Была проведена у 17 пациентов через 6 мес после инфузии препарата онасемноген абепарвовета (рис. 2). Ни один пациент не потерял двигательные навыки по этой шкале. Средняя оценка увеличилась с $10,3 \pm 5,4$ до $13,6 \pm 5,3$ балла. Среднее изменение по шкале HINE-2 составило 3,3 балла ($p < 0,01$).

Оценка по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 через 12 мес. Через 12 мес после инфузии онасемноген абепарвовета пациенты продолжают улучшать моторные навыки (рис. 3). Проанализированы данные 10 пациентов, средние значения оценки двигательной активности по шкале CHOP INTEND увеличились с $50,5 \pm 9,1$ до $59,9 \pm 3,7$ балла, изменение составило 9,4 балла ($p < 0,05$). По шкале HINE-2 – от $10,8 \pm 5,1$ до $15,2 \pm 4,2$ балла, изменение составило 4,4 балла ($p < 0,01$).

Обсуждение

Данная работа представляет российский опыт применения генозаместительной терапии у пациентов со СМА.

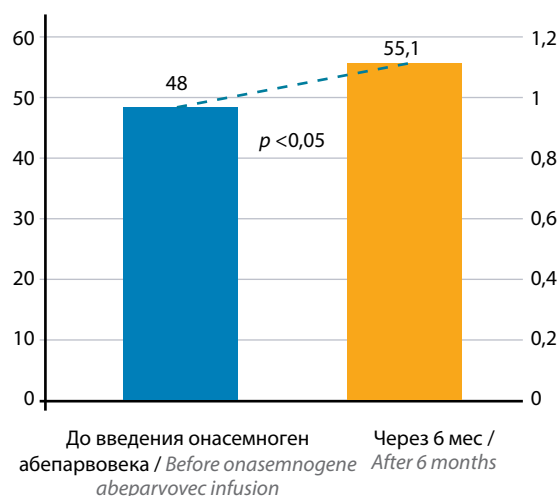


Рис. 1. Оценка двигательной активности по шкале CHOP INTEND до введения онасемноген абепарвовета и через 6 мес, средний балл ($n = 17$). CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

Fig. 1. Assessment of motor activity according to the CHOP INTEND scale before the infusion of onasemnogene abeparvovec and after 6 months, average score ($n = 17$). CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

Проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата онасемноген абепарвовета у пациентов со СМА в условиях рутинной клинической практики. Описаны изменения двигательной функции у пациентов со СМА через 6 и 12 мес.

Следует отметить, что выборка пациентов, получивших генозаместительную терапию в нашем центре,

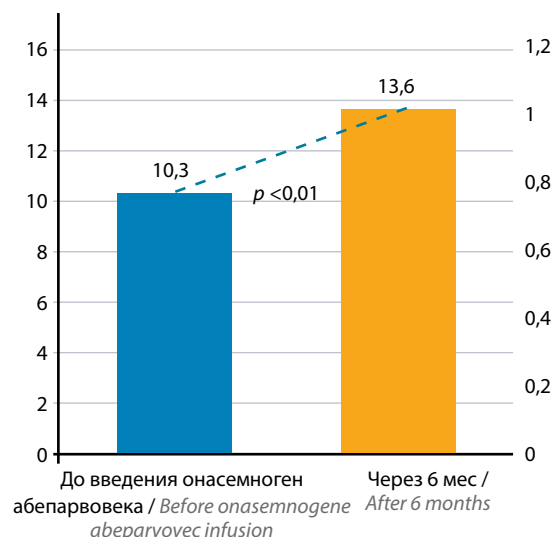


Рис. 2. Оценка двигательной активности по шкале HINE-2 перед введением онасемноген абепарвовета и через 6 мес, средний балл ($n = 17$). HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2

Fig. 2. Assessment of motor activity according to the HINE-2 scale before the infusion of onasemnogene abeparvovec and after 6 months, average score ($n = 17$). HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2

■ Сумма баллов по шкале CHOP INTEND / CHOP INTEND score results
■ Сумма баллов по шкале HINE-2 / HINE-2 score results

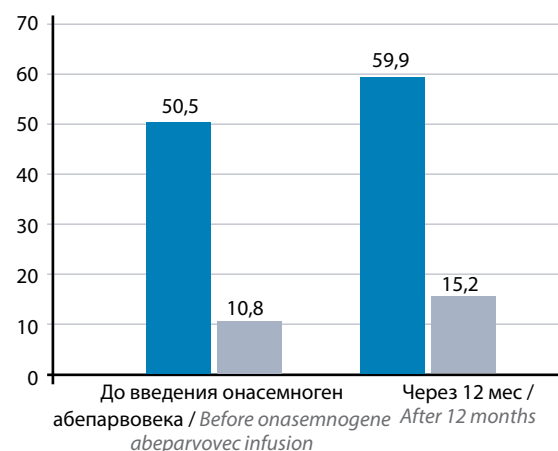


Рис. 3. Динамика двигательной активности по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND до и через 1 год после введения онасемноген абепарвовета ($n = 10$). HINE-2 – шкала двигательного развития, часть 2; CHOP INTEND – шкала оценки двигательных функций

Fig. 3. Assessment of motor function score results according to the HINE-2 and CHOP INTEND scales before and in 1 year after onasemnogene abeparvovec infusion ($n = 10$). HINE-2 – Hammersmith infant neurological examination, part 2; CHOP INTEND – Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders

была разнородна по возрасту и массе тела и включала пациентов с исходно разным двигательным статусом. 70 % детей получали предшествующую патогенетическую терапию различными препаратами.

Повышение уровня трансаминаз было выявлено у всех пациентов, однако клинически значимое поражение печени с нарушением метаболизма билирубина и синтетической функции печени зарегистрировано только у 1 пациента. Семи пациентам (17 %) потребовалось увеличение дозы кортикостероидов до 2 мг/кг, 8 (19 %) пациентам с повышением уровня трансаминаз более чем в 20 раз потребовалось проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг в течение 3 дней с последующим снижением дозы по мере нормализации уровня ферментов печени. Хотя точный механизм гепатотоксичности неясен, предполагается, что это иммунная реакция, связанная с захватом вирусных векторов гепатоцитами. Для нивелирования данного эффекта за 24 ч до введения и после инфузии генозаместительной терапии применяется преднизолон [26, 27].

Тромбоцитопения отмечалась на 1-й неделе после инфузии у 9 пациентов, не сопровождалась клиническими симптомами и не требовала дополнительного лечения. У 1 пациента на фоне критичного снижения показателей тромбоцитов в течение 1-й недели после введения онасемноген абепарвоэка $11-21-43 \times 10^9/\text{л}$ (норма $127-520$) развились клинические симптомы на коже в виде подкожных кровоизлияний на бедрах, на животе в местах сдавления. Кровоточивости слизистых и признаков внутренних кровотечений не было отмечено. Показатели коагулограммы оставались в пределах нормы, самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Повышение уровня ферментов печени не требовало модификации дозы кортикостероидов. Через неделю уровень тромбоцитов у данного пациента поднялся до $150 \times 10^9/\text{л}$, новых высыпаний не было отмечено.

Повышение уровня трансаминаз средней и тяжелой степени тяжести чаще отмечалось на 2–4-й неделе после введения онасемноген абепарвоэка с постепенным снижением показателей не более 2 верхних границ нормы.

У 2 пациентов было зарегистрировано повторное повышение уровня ферментов печени на 8-й неделе, что также отмечают и другие исследователи [19, 26].

В литературе описаны единичные случаи развития более серьезных нарушений в виде подострого поражения печени с последующим развитием частичного фиброза, а также единичные случаи развития тромбоцитарной микроангиопатии [28, 29], что отражено, в том числе, и в инструкции по медицинскому применению препарата [30].

С целью своевременного выявления возможных осложнений и коррекции гормональной терапии требуется динамическое наблюдение пациентов, получив-

ших генозаместительную терапию, с проведением оценки лабораторных параметров.

В клиническом исследовании SPRINT было показано, что раннее назначение генозаместительной терапии, на этапе до развития симптомов имеет доказанные преимущества в отношении достижения пациентами двигательных функций в соответствии с возрастными нормами [31, 32]. Кроме того, назначение генозаместительной терапии у пациентов со СМА более раннего возраста может снизить риск возникновения нежелательных явлений. Подобный вывод можно сделать и на основании результатов клинического исследования START, в котором применение препарата было изучено у пациентов со СМА 1-го типа в возрасте до 8 мес. Полученные данные говорят о том, что повышение уровня ферментов печени не достигало тяжелой степени и не требовало применения высоких доз кортикостероидов [14]. В нашей когорте только 3 детей получили инфузию онасемноген абепарвоэка в возрасте до 8 мес, один из которых ранее получал ризидиплам, другой пациент — нусинерсен. У всех 3 пациентов не отмечалось повышения уровня ферментов печени более чем в 2 раза, увеличение дозы кортикостероидов не потребовалось никому из пациентов, средняя продолжительность применения кортикостероидов у пациентов данной возрастной группы составила 2,0–2,5 мес.

В реальной клинической практике применение онасемноген абепарвоэка у детей со СМА более старшего возраста и у детей со СМА с предшествующим применением другой патогенетической терапии сопряжено в ряде случаев с развитием более частых нежелательных явлений, сопровождающихся гиперферментемией и гепатотоксичностью [17, 18, 27]. Опыт нашего центра также показывает тенденцию к повышению уровня печеночных ферментов у этой категории пациентов, но большинство из указанных лабораторных изменений, как ранее было отмечено, не сопровождалось клиническими проявлениями. У тяжелых пациентов — носителей хронической инфекции, имеющих трахеостому, гастростому и исходно низкий двигательный статус, — чаще фиксируются нежелательные явления, как клинические, так и лабораторные, но при этом у них может отмечаться улучшение двигательного статуса. Период наблюдения за этими пациентами на данный момент небольшой, соотношение риска и пользы применения генозаместительной терапии у данной категории пациентов требует дальнейшего наблюдения с последующей оценкой целесообразности проведения данного вида терапии.

Однозначных предикторов развития значимых нежелательных явлений после применения генозаместительной терапии определить на данном этапе не удается. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, на сегодняшний день появляется все больше данных, полученных как в рамках клинических

исследований, так и в реальной клинической практике, говорящих о длительной эффективности и безопасности однократно применяемой генозаместительной терапии у пациентов с различными типами СМА [33, 34], что было подтверждено и в ходе наших наблюдений.

Заключение

Продемонстрированы эффективность и безопасность применения онасемноген абепаровека в условиях реальной клинической практики при терапии СМА для детей в разных возрастных группах с массой тела не более 21 кг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Verhaart E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5qlinked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28:103–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Farrar M.A., Kiernan M.C. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):290–302. DOI: 10.1007/s13311-014-0314-x.
- Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- Российские клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. [Russian clinical guidelines “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. (In Russ.)].
- Finkel R.S., McDermott M., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83:810–7.
- Serra-Juñe C., Tizzano E.F. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minor. *Eur J Hum Genet* 2019;27(12):1774–82. DOI: 10.1038/s41431-019-0415-4.
- Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med* 2020;9:222. DOI: 10.3390/jcm9072222.
- Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type I. *Pediatr Neurol* 2019;100:3–11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007.
- FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>.
- Hoy S.M. Onasemnogene Apeparovec: first global approval. *Drugs* 2019;79:1255–62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5.
- AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03955679>.
- AveXis receives positive CHMP opinion for Zolgensma®, the only gene therapy for spinal muscular atrophy (SMA). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmp-opinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma>.
- Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1706198.
- Mendell J.R., Finkel R.S., Chiriboga C.A. et al. Onasemnogene abeparovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(4):284–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- Mercuri E., Muntoni F., Baranello G. et al. STRIVE-EU study group. Onasemnogene abeparovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type I (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(10):832–41. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
- Weiß C., Ziegler A., Becker L.L. et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(1):17–27. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X.
- Matesanz S.E., Curry C., Gross B. et al. Clinical experience with gene therapy in older patients with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 2021;118:1–5. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.01.012.
- Невmerzhiцкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепаровека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. Вопросы современной педиатрии 2021;20(6S):589–94. [Nevmerzhiцкая K.S., Sapego E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: a cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of modern pediatrics* 2021;20(6S):589–94. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- Haataja L., Mercuri E., Regev R. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* 1999; 135(2 Pt 1):153–61. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70016-8.
- Glanzman A.M., Mazzone E., Main M. et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord* 2010;20(3):155–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.11.014.
- Motor Development Milestones. Available at: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/motor-development-milestones>.
- Фонд «Круг добра». Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/>. [Fund “Circle of Kindness”. Available at: <https://фондкругдобра.рф/>. (In Russ.)].
- Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J. et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011;23:322–6. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04.
- Friesen J., Geitmann S., Holzwarth D. et al. Safety monitoring of gene therapy for spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparovec – a single centre experience. *J Neuromusc Dis*

- 2021;8:209–16.
DOI: 10.3233/JND-200593.
27. Chand D., Mohr F., McMillan H. et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* 2021;74(3):560–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.001.
 28. Feldman A.G., Parsons J.A., Dutmer C.M. et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type. *J Pediatrics* 2020;225:252–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.044.
 29. Chand D.H., Zaidman C., Arya K. et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy: a case series. *J Pediatrics* 2021;231:265–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054.
 30. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма® (раствор для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-007675 от 09.12.2021. [Instructions for medical use of the drug Zolgensma® (solution for infusion). Registration certificate No. LP-007675 dated 12/09/2021. (In Russ.)].
 31. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with 2 Copies of SMN2 (4190). *Neurology* 2021;96(15 Suppl):4190. Available at: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4190.
 32. Strauss K., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPRINT Study Update in Children with 3 Copies of SMN2 (4163). *Neurology* 2021;96(15 Suppl):4163. Available at: https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4163.
 33. Lee S., Lee Y.J., Kong J. et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev* 2022;S0387-7604(21)00243-6. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.12.006.
 34. Mendell J.R., Al-Zaidy A.S., Lehman K.J. et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78(7):834–41. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.

Вклад авторов

С.Б. Артемьева: курирование пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;
 О.А. Шидловская, А.В. Монахова: проведение оценки по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND;
 Ю.О. Папина: ведение пациентов, проведение оценки по шкалам HINE-2 и CHOP INTEND;
 Д.В. Влодавец: согласование исследования и информированных согласий с локальным этическим комитетом, написание статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

S.B. Artemyeva: patient management, analysis of the data obtained, writing the article;
 O.A. Shidlovskaya, A.V. Monakhova: assessment on the HINE-2 and CHOP INTEND scales;
 Yu.O. Papina: patient management, assessment on the HINE-2 and CHOP INTEND scales;
 D.V. Vlodavets: coordination of the study and informed consent with the local ethics committee, writing an article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
 Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
 А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
 Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.
Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study and publish the data.

Статья поступила: 21.12.2021. **Принята к публикации:** 27.01.2022.
Article submitted: 21.12.2021. **Accepted for publication:** 27.01.2022.

Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии

Е.С. Макашова^{1,2}, К.О. Карандашева³, С.В. Золотова¹, М.А. Гинзберг⁴, М.Ю. Дорофеева⁵,
М.В. Галкин¹, А.В. Голанов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

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

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

⁵ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Елизавета Сергеевна Макашова emakashova@nsi.ru

Нейрофиброматозы – группа наследственных заболеваний, которые характеризуются развитием опухолей центральной и периферической нервной системы. Включают 3 нозологии: нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа и шванноматоз. Эти заболевания отличаются динамическим развитием и имеют схожие клинические проявления, что осложняет постановку клинического диагноза, особенно на этапе клинического дебюта. В то же время появление новых методов патогенетической терапии и высокий риск передачи заболевания потомству обуславливают необходимость ранней диагностики. Одним из методов подтверждения предполагаемого диагноза является молекулярно-генетическое тестирование. В данной статье приведен анализ данных литературы, посвященных особенностям клинического течения нейрофиброматозов, актуальные диагностические критерии, а также показания к проведению молекулярно-генетической диагностики.

Ключевые слова: нейрофиброматоз I типа, *NF1*, нейрофиброматоз II типа, *NF2*, шванноматоз, *SMARCB1*, *LZTR1*

Для цитирования: Макашова Е.С., Карандашева К.О., Золотова С.В. и др. Нейрофиброматоз: анализ клинических случаев и новые диагностические критерии. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):39–48. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48.

Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria

E.S. Makashova^{1,2}, K.O. Karandasheva³, S.V. Zolotova¹, M.A. Ginzberg⁴, M. Yu. Dorofeeva⁵, M. V. Galkin¹,
A. V. Golanov¹

¹National Medical Research Center for Neurosurgery; 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia;

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

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

⁵Research Clinical Pediatric Institute of Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Контакты: Elizaveta Sergeevna Makashova emakashova@nsi.ru

Neurofibromatoses are a group of genetic disorders with predisposing for central and peripheral nervous system tumor development. The group includes three entities: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II and schwannomatosis, which are characterized by gradual phenotype development and have a partially overlapping spectrum of manifestations, which complicates diagnosis establishing, especially at the stage of clinical onset. At the same time, the emergence of new pathogenetic therapy and the high risk of transmission to descendants actualize the necessity of early diagnosis. DNA tests allow us to reliably confirm the presumed diagnosis. This article presents a review of neurofibromatoses, their clinical features and courses, modern diagnostic criteria and indications for DNA tests.

Key words: neurofibromatosis type I, *NF1*, neurofibromatosis type II, *NF2*, schwannomatosis, *SMARCB1*, *LZTR1*

For citation: Makashova E.S., Karandasheva K.O., Zolotova S.V. et al. Neurofibromatosis: analysis of clinical cases and new diagnostic criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):39–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-39-48.

Введение

Нейрофиброматозы (НФ) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся появлением множественных доброкачественных и реже злокачественных опухолей центральной и периферической нервной системы. В настоящее время группа включает 3 нозологии: нейрофиброматоз I типа (НФ I), нейрофиброматоз II типа (НФ II) и шванноматоз (ШВМТ) [1].

Нейрофиброматозы относятся к факоматозам, или нейрокожным синдромам, так как большинство клинических проявлений затрагивают ткани нейроэктодермального происхождения [2].

Все НФ являются аутосомно-доминантными заболеваниями с полной пенетрантностью, этиологическим фактором развития которых выступают мутации в ассоциированных генах-онкосупрессорах. Казуальная мутация, приводящая к развитию заболевания, может как быть унаследована от одного из родителей, так и являться спорадической (*de novo*) [1, 3]. В свою очередь, *de novo* мутации могут возникать в процессе эмбриогенеза, приводя к сосуществованию в одном организме 2 генетически различных клеточных популяций. Данное явление получило название соматического мозаицизма [4]. Для пациентов с мозаичным фенотипом характерно более мягкое течение заболевания. В ряде случаев могут отсутствовать облигатные клинические признаки, что затрудняет своевременную постановку диагноза [5, 6].

На протяжении длительного времени диагностика НФ основывалась преимущественно на оценке фенотипа пациента, однако постепенное развитие заболевания и частично перекрывающийся спектр клинических проявлений затрудняют дифференциальную диагностику НФ, особенно в момент клинического дебюта. Современные представления о клиническом и генетическом разнообразии данной группы нозологий делают нерелевантным использование данного подхода в качестве основного диагностического инструмента. Обновленные диагностические критерии последних лет опираются в равной степени на фенотип пациента и результаты молекулярно-генетического тестирования [7].

Ранняя диагностика НФ позволяет своевременно инициировать терапию, предотвратив развитие тяжелого неврологического дефицита, и потому является актуальной задачей лечащего врача [8, 9].

Нейрофиброматоз I типа

Клиническая картина. НФ I (ранее известный как периферический) — одно из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний, его распростра-

ненность составляет 1/3000–4000 человек (ОМIM: 162200) [10]. К облигатным признакам НФ I относят множественные нейрофибромы, узелки Лиша, гиперпигментные пятна на коже цвета кофе с молоком, веснушки в подмышечных впадинах и паховых складках (симптом Кроува) [10, 11]. Также для пациентов характерны аномалии развития костной ткани: вальгусные стопы, формирование ложных суставов, искривление длинных костей, сколиоз, дисплазия скуловой кости, макроцефалия [12, 13]. Заболевание отличается высокой вариабельностью клинической картины: комбинация фенотипических проявлений и степень их выраженности могут значительно различаться как в общей популяции больных, так и между членами одной семьи [10].

Основной тип опухоли при НФ I — нейрофиброма, представляющая собой конгломерат из шванновских клеток, фибробластов, тучных и периневральных клеток. Данная опухоль является четко ограниченным неинкапсулированным новообразованием с локализацией в дерме или подкожно-жировой клетчатке и обладает низким потенциалом к злокачественной трансформации [14].

У 30 % пациентов развивается специфический тип нейрофибром — плексиформные нейрофибромы, характеризующиеся быстрым инфильтрирующим ростом и прогрессирующим неврологическим дефицитом [15]. В результате поражения опухолью крупных нервных стволов у пациентов нередко наблюдается тяжелая неврологическая симптоматика (рис. 1а, б). Плексиформные нейрофибромы склонны к малигнизации и требуют постоянного наблюдения [16].

Также у пациентов наблюдаются другие опухоли центральной нервной системы: глиомы зрительных нервов, эпендимомы, менингиомы, астроцитомы, невриномы и нейрофибромы (рис. 1д, е) [17].

Нейрофиброматоз I типа — клинически гетерогенное заболевание, которое нередко сочетается с васкулопатиями (болезнь мойя-мойя), с заболеваниями, связанными с нарушением развития нервной системы (расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности), кардиомиопатиями, эпилепсией [18–21]. Описаны случаи НФ I с фенотипическими признаками синдрома Нунан (ОМIM: 601321), включая низкий рост, птоз, гипоплазию средней зоны лица, перепончатую шею и мышечную слабость (рис. 1в, з) [22].

Этиология. Этиологическим фактором развития НФ I выступает патогенная мутация в гене *NFI*, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы. В половине случаев заболевание является следствием

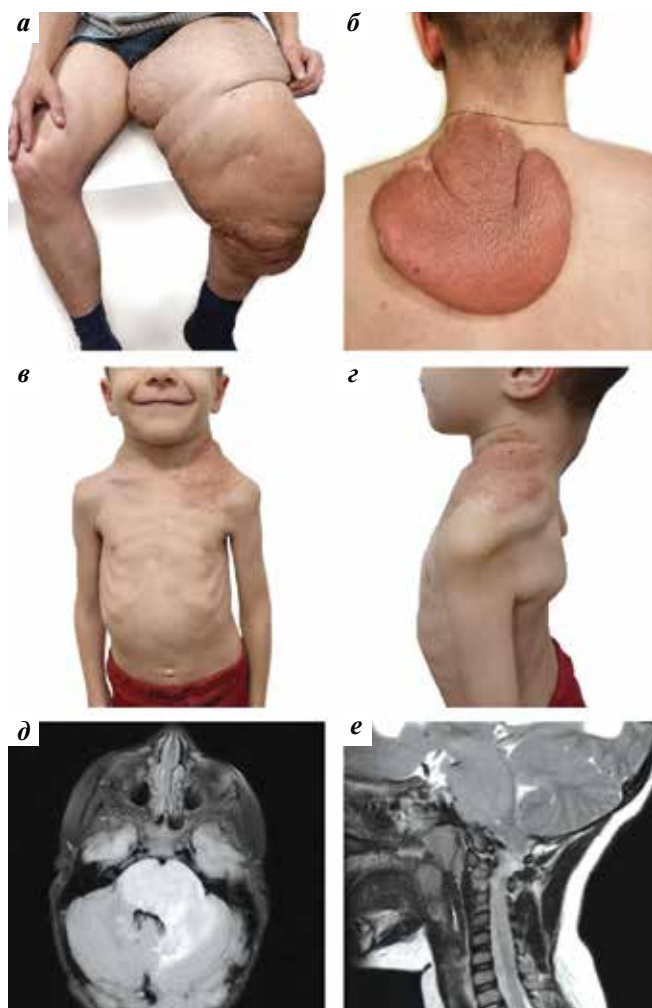


Рис. 1. Клинические проявления нейрофиброматоза I типа (НФ I): а, б — плексиформные нейрофибромы; в, г — ребенок с фенотипом НФ I — Нунан; д, е — глиома ствола мозга. Источник — собственные наблюдения

Fig. 1. Clinical manifestations of neurofibromatosis type I: а, б — plexiform neurofibromas; в, г — a child with the neurofibromatosis — Noonan syndrome; д, е — brain stem glioma. Own observations

мутации *de novo*. Соотношение точковых мутаций (однонуклеотидных замен) и протяженных делеций у пациентов с НФ I составляет ~9:1 [23].

Мозаичные формы НФ I составляют ~5–10 % всех случаев [24].

Клинико-генетические корреляции. Заболевание характеризуется высокой клинической гетерогенностью и отсутствием четких корреляций между типом мутации и фенотипическими проявлениями, однако существуют исключения.

Как правило, у пациентов с протяженными делециями чаще наблюдаются фациальная дисплазия, задержка психоречевого и психомоторного развития, плексиформные нейрофибромы [25].

Миссенс-мутации в цистеин-серин-богатом домене гена *NF1* (Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, Gly848) также ассоциированы с тяжелым течением заболевания:

крупными плексиформными нейрофибромами и симптоматическими спинальными нейрофибромами [26].

При миссенс-мутациях p.Arg1809 и p.Met922del наблюдаются мягкие фенотипы без нейрофибром или иных новообразований (исключительно кожная симптоматика — пятна «кофе с молоком» и веснушки) [27].

При соматическом мозаицизме НФ I может иметь форму сегментарного поражения (т.е. все симптомы локализованы в пределах одного анатомического сегмента). Ранее такие фенотипы классифицировались как отдельный тип НФ («сегментарный НФ», «НФ V типа») [6]. Описаны случаи соматического мозаицизма при НФ I, при которых отсутствовали кожные симптомы (пятна «кофе с молоком» и веснушки), а также клинические варианты без подкожных нейрофибром [28].

Диагностические критерии. Первые диагностические критерии были разработаны Национальным институтом здравоохранения США (NIH) в 1987 г. [29]. В соответствии с ними диагноз НФ I мог быть выставлен пациенту при наличии 2 клинических признаков из шести или при наличии 1 признака и семейного анамнеза. Пересмотр критериев состоялся в 2021 г., обновленная версия позволяет поставить диагноз при наличии гетерозиготного патогенного варианта в *NF1* совместно с 1 клиническим проявлением или наличием родственника 1-й линии с НФ I (табл. 1) [30].

Нейрофиброматоз II типа

Клиническая картина. НФ II (устаревшее название «центральный») — заболевание, ассоциированное с развитием опухолей центральной нервной системы (ОМIM: 101000). Патогномоничный признак НФ II — билатеральные вестибулярные шванномы, наблюдаются у ~90 % пациентов (рис. 2в). Вестибулярные шванномы — доброкачественные опухоли, возникающие из шванновских клеток вестибулярной порции VIII нерва. Клиническая симптоматика, ассоциированная с прогрессией вестибулярных шванном, включает тиннитус, ухудшение слуха и развитие вестибулярной атаксии [31, 32].

Также у пациентов с НФ II нередко встречаются невестибулярные шванномы, эпендимомы и менингиомы (рис. 2а, б). Ассоциированные с ними клинические проявления детерминированы локализацией новообразований и распространенностью опухолевого процесса [31, 33].

Гиперпигментные пятна по типу «кофе с молоком» встречаются у 42–47 % пациентов, однако не являются облигатным признаком [34].

В среднем клинический дебют происходит в 18–24 года, а билатеральные вестибулярные шванномы развиваются к 30 годам, однако манифестация может происходить в широких возрастных пределах (60–70 лет) [35].

Как правило, ранний клинический дебют (до 25 лет) ассоциирован с более тяжелым течением

Таблица 1. Диагностические критерии NIH (1987 г.) и диагностические критерии Legius (2021 г.) для нейрофиброматоза I типа
Table 1. NIH diagnostic criteria (1987) and Legius diagnostic criteria (2021) for neurofibromatosis type I

Диагностические критерии NIH, 1987 г. NIH diagnostic criteria, 1987	Диагностические критерии Legius, 2021 г. Legius diagnostic criteria, 2021
Диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков из следующих: • 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» >5 мм в препубертате и >15 мм после пубертата; • веснушки в подмышечной или паховой области; • 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма; • глиома зрительного нерва; • 2 или более узелка Лиша; • характерное поражение костей (клиновидная дисплазия, или псевдоартроз); • родственник 1-го порядка с НФ I The diagnosis can be established if there are two signs of the following: • six or more café-au-lait macules over 5 mm in prepubertal individuals and over 15 mm in postpubertal individuals; • freckling in the axillary or inguinal regions; • two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma; • optic pathway glioma; • two or more iris Lisch nodules; • a distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or pseudarthrosis); • a first-degree relative with neurofibromatosis type I	A. Для пациентов без семейной истории диагноз может быть поставлен при наличии 2 признаков из следующих: • 6 или более пятен по типу «кофе с молоком» >5 мм в препубертате и >15 мм после пубертата; • веснушки в подмышечной или паховой области; • 2 или более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма; • глиома зрительного нерва; • 2 или более узелка Лиша или 2 или более аномалии хориоидеи; • характерное поражение костей (клиновидная дисплазия или псевдоартроз); • гетерозиготный патогенный вариант в гене <i>NF1</i>. B. Для пациентов с семейной историей достаточно лишь одного признака из перечисленных выше A. In patients with a negative family history the diagnosis can be established if there are two signs of the following: • six or more café-au-lait macules over 5 mm in prepubertal individuals and over 15 mm in postpubertal individuals; • freckling in the axillary or inguinal regions; • two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma; • optic pathway glioma; • two or more iris Lisch nodules or two or more choroidal abnormalities; • a distinctive osseous lesion (sphenoid dysplasia or pseudarthrosis); • heterozygous pathogenic mutation in <i>NF1</i>. B. In patients with a positive family history the diagnosis can be established if there is only one of the signs listed above

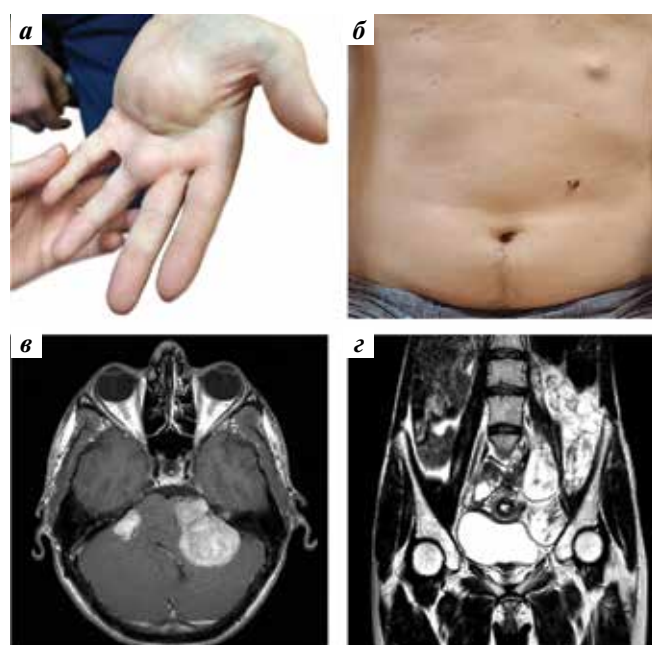


Рис. 2. Клинические проявления нейрофиброматоза II типа и шванноматоза: а, б — подкожные шванномы у пациента с нейрофиброматозом II типа; в — билатеральные вестибулярные шванномы у пациента с нейрофиброматозом II типа; г — конгломерат шванном у пациента со шванноматозом. Источник — собственные наблюдения

Fig. 2. Clinical manifestations of neurofibromatosis type II and schwannomatosis: а, б — subcutaneous schwannomas in a patient with neurofibromatosis type II; в — bilateral vestibular schwannomas in a patient with neurofibromatosis type II; г — a conglomerate of schwannomas in a patient with schwannomatosis. Own observations

заболевания: распространенным клиническим типом и высокой скоростью роста опухолей (тип Вишарт). Для пациентов с более поздним клиническим дебютом (после 25 лет) прогноз более благоприятный (тип Гарднер) [36].

Этиология. Развитие НФ II обусловлено патогенной мутацией в гене *NF2*, расположенном на длинном плече хромосомы 22.

Заболевание характеризуется высокой представленностью соматического мозаицизма. Распространенность мозаичных форм варьирует, по данным разных исследователей, в пределах 22,0–59,7 % [5].

Клинико-генетические корреляции. У пациентов с мозаичной формой НФ II вестибулярная шваннома может быть унилатеральной, также реже встречаются спинальные менингиомы и спинальные шванномы, практически не встречается катаракта [5].

В 1996 г. было выдвинуто предположение об ассоциации нонсенс-мутаций и мутаций со сдвигом рамки считывания с распространенным клиническим типом, более высокой скоростью роста опухолей и меньшей продолжительностью жизни у пациентов с НФ II, что положило начало серии исследований, посвященных поиску клинико-генетических корреляций [37].

В 2017 г. была предложена прогностическая шкала тяжести течения НФ II на основании типа мутации (табл. 2) [38]. Согласно данной шкале, наиболее благоприятным является прогноз для пациентов с соматическим мозаицизмом, у которых не удастся выявить

Таблица 2. Прогностическая Манчестерская шкала, описывающая связь типа патогенной мутации в NF2 с тяжестью течения заболевания (2017 г.)
Table 2. The predictive Manchester scale which describes the relationship between the type of pathogenic mutation in NF2 and the disease severity score (2017)

Тип Type	Клиническая характеристика Clinical characteristics	Результат ДНК-диагностики DNA test results
1A	Предполагаемый соматический мозаицизм Presumed somatic mosaicism	Патогенная мутация отсутствует в крови, не выявлено 2 одинаковых мутаций в 2 разных опухолях No pathogenic mutation in blood, not confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two separate tissue samples
1B	Подтвержденный соматический мозаицизм Confirmed somatic mosaicism	Патогенная мутация отсутствует в крови, однако выявлены 2 одинаковые мутации в 2 разных опухолях No pathogenic mutation in blood, confirmed molecularly with identical NF2 mutations detected in two separate tissue samples
2A	Легкий тип Mild subtype	• Инсерции и делеции без сдвига рамки считывания (ГЕР и МОЗ) • Миссенс-мутации (ГЕР и МОЗ) • Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 1-м экзоне (ГЕР и МОЗ) • Мутации сплайсинга в 8–15-м экзоне (ГЕР и МОЗ) • Мутации сплайсинга в 1–7-м экзоне (МОЗ) • Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 14–15-м экзоне (МОЗ) • Протяженные делеции, захватывающие промотор или 1-й экзон (ГЕР и МОЗ) • Протяженные делеции, не захватывающие промотор или 1-й экзон (МОЗ) • Non-frameshift indels (GER and MOS) • Missense mutations (GER and MOS) • Nonsense mutations, frameshift indels in exon 1 (GER and MOS) • Splicing mutations in exons 8–15 (GER and MOS) • Splicing mutations in exons 1–7 (MOS) • Nonsense mutations, frameshift indels in exons 14–15 (MOS) • Microdeletions including the promoter or exon 1 (GER and MOS) • Microdeletions not including the promoter or exon 1 (MOS)
2B	Средний тип Moderate subtype	• Мутации сплайсинга в 1–7-м экзоне (ГЕР) • Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания в 14–15-м экзоне (ГЕР) • Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания во 2–13-м экзоне (МОЗ) • Протяженные делеции, не захватывающие промотор или 1-й экзон (ГЕР) • Splicing mutations in exons 1–7 (GER) • Nonsense mutations, frameshift indels in exons 14–15 (GER) • Nonsense mutations, frameshift indels in exons 2–13 (MOS) • Microdeletions not including the promoter or exon 1 (GER)
3	Тяжелый тип Severe subtype	Нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания во 2–13-м экзоне (ГЕР) Nonsense mutations, frameshift indels in exons 2–13 (GER)

Примечание. ГЕР – герминальный; МОЗ – мозаичный.

Note. GER – germline; MOS – mosaic.

мутацию в клетках крови, а наиболее тяжелое течение характерно для пациентов с нонсенс-мутациями, инсерциями или делециями во 2–13-м экзоне гена NF2.

В настоящее время ведутся исследования, направленные на определение прогностической точности данного подхода и возможности его использования для определения тактики наблюдения и лечения пациентов [39].

Диагностические критерии. В диагностике НФ II типа применяют 2 группы клинических критериев: критерии Baser (2011 г.) и Манчестерские (пересмотр 2015 г.) [34, 40].

Критерии Baser основаны на балльной системе: при наличии фенотипического признака начисляется определенное количество баллов. При сумме 6 баллов диагноз считается «несомненным», при 4–5 – «вероятным» (табл. 3).

Манчестерские диагностические критерии позволяют поставить клинический диагноз при соответствии фенотипа пациента определенному набору клинических признаков (табл. 4).

Несмотря на то, что клинические критерии играют значительную роль в диагностике НФ II, их чувствительность и специфичность не являются абсолютными. В ряде случаев не удается провести дифференциальную

Таблица 3. Диагностические критерии Baser (2011 г.). При сумме 6 баллов диагноз считается «несомненным», при сумме баллов 4–5 – «вероятным»

Table 3. Baser diagnostic criteria (2011) for neurofibromatosis type II. A total of 6 points makes the diagnosis “definite”, while a total of 4–5 makes it “possible”

Признак Sign	Возраст ≤30 лет Under 30 years	Возраст >30 лет Over 30 years
Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа A first-degree relative with neurofibromatosis type II	2	2
Унилатеральная ВШ Unilateral VS	1	1
Билатеральные ВШ Bilateral VS	4	3
Одна менингиома One meningioma	2	1
Две и более менингиомы Two or more meningiomas	2	1
Подкожная шваннома Cutaneous schwannoma	2	1
Шваннома краниального нерва (не ВШ) Cranial nerve schwannoma (non-VS)	2	1
Мононевропатия Mononeuropathy	2	1
Катаракта Cataract	2	0

Примечание. ВШ – вестибулярная шваннома.
Note. VS – vestibular schwannoma.

диагностику между НФ II и ШВМТ, и наиболее достоверным методом является проведение молекулярно-генетической диагностики [41].

В 2019 г. автор Манчестерских диагностических критериев также охарактеризовал спорный фенотип при НФ II, при котором молекулярно-генетические исследования являются основным методом диагностики [42] (см. табл. 4).

Шванноматоз

Клиническая картина. ШВМТ (OMIM: 162091, 615670) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся появлением множественных периферических и спинальных шванном периферических и, реже, краниальных нервов, а также менингиом (рис. 2г). Нередко ШВМТ сопутствует выраженный невропатический болевой синдром (70 %), к возможным патофизиологическим механизмам формирования которого относят потерю немиелинизированных С-волокон, играющих ведущую роль в формировании болевой чувствительности [43].

Таблица 4. Манчестерские диагностические критерии для нейрофиброматоза II типа (2016 г.) и рекомендации Evans к проведению молекулярно-генетического исследования (2019 г.). Диагноз ставится при соответствии фенотипа пациента одной из групп клинических признаков

Table 4. Manchester diagnostic criteria (2016) and Evans recommendations for molecular genetic testing (2019) for neurofibromatosis type II. The diagnosis is made when the patient's phenotype matches one of the groups of clinical features

Манчестерские диагностические критерии, 2016 Manchester diagnostic criteria, 2016
A. Билатеральная ВШ. B. Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа и унилатеральная ВШ. C. Родственник 1-й линии с нейрофиброматозом II типа или унилатеральная ВШ и 2 признака из следующих: • менингиома; • катаракта; • глиома; • шваннома; • кальцификаты в головном мозге. D. Множественные менингиомы (2 и более) и 2 признака из следующих: • унилатеральная ВШ; • катаракта; • глиома; • шваннома; • кальцификаты в головном мозге A. Bilateral VS. B. A first-degree relative with neurofibromatosis type II and unilateral VS. C. A first-degree relative with neurofibromatosis type II or unilateral VS and two signs of the following: • meningioma; • cataract; • glioma; • schwannoma; • brain calcifications. D. Multiple meningiomas (2 or more) and two signs of the following: • unilateral VS; • cataract; • glioma; • schwannoma; • brain calcifications

Рекомендации к проведению молекулярно-генетического исследования Indications for genetic testing

- Менингиома или шваннома (не ВШ) до 25 лет
- Две и более менингиомы или эпендимомы
- Менингиома, катаракта, глиома, шваннома или кальцификаты в головном мозге
- Родственники 1-й линии с нейрофиброматозом II типа
- Meningioma or schwannoma (non-VS) under the age of 25
- Two or more meningiomas or ependymomas
- Meningioma, cataract, glioma, schwannoma or brain calcifications
- First-degree relatives with neurofibromatosis type II

Примечание. ВШ – вестибулярная шваннома.
Note. VS – vestibular schwannoma.

Большую часть опухолей составляют шванномы периферических (89 %) и спинальных (74 %) нервов. Гораздо реже встречаются менингиомы (5 %), липомы (11 %) и ангиолипомы (3 %) [44, 45].

Фенотипически ШВМТ наиболее схож с НФ II, дифференциальная диагностика с которым иногда

затруднена. Длительное время считалось, что билатеральные вестибулярные шванномы наблюдаются только при нейрофиброматозе II типа, но определение генов, участвующих в развитии ШВМТ, позволило не только улучшить диагностику заболевания, но впоследствии показало, что пациенты с ШВМТ могут иметь фенотип, полностью идентичный фенотипу НФ II [46].

Распространенность заболевания в популяции оценивается как 1/40 000–70 000. Клиническая манифестация заболевания происходит на 2–3-й декаде жизни, однако описаны случаи и более раннего дебюта [47, 48].

Этиология. В настоящее время идентифицированы 2 гена, мутации в которых приводят к развитию шванноматоза: *SMARCB1* и *LZTR1*. Оба гена локализованы на длинном плече 22-й хромосомы, как и ген *NF2* (рис. 3). В ряде случаев структурные нарушения длинного плеча 22-й хромосомы захватывают несколько из перечисленных выше генов, приводя к формированию сложных комплексных фенотипов [47].

Большая часть всех случаев обусловлена *de novo* мутациями, семейные формы составляют 13–25 % всех случаев. До 50 % всех случаев семейного шванноматоза и около 10 % спорадических случаев заболевания обусловлены мутацией в гене *SMARCB1* [44, 47].

Распространенность мозаичных форм ШВМТ не уточнена, нет данных о пенетрантности, а в 14 % семейных случаев и в 60 % спорадических не удается определить патогенную мутацию [45].

Клинико-генетические корреляции. Во многих исследованиях показано, что у пациентов с мутацией в *LZTR1* наблюдается более интенсивный болевой синдром [48]. В свою очередь, мутация в гене *SMARCB1* является фактором неблагоприятного прогноза за счет повышенного риска развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов и атипичных тератоидно-рабдоидных опухолей [44, 49].

Синдром Коффина–Сируса (OMIM: 614608) – редкое генетическое заболевание, которое может сочетаться с ШВМТ при локализации патогенной мутации в *SMARCB1*. В соматическом и неврологическом статусе преобладают когнитивные нарушения, адаптивные и поведенческие расстройства, могут наблюдаться микроцефалия и признаки врожденной дисплазии соединительной ткани [50, 51].

Диагностические критерии. Основным методом диагностики ШВМТ остаются клинические критерии.

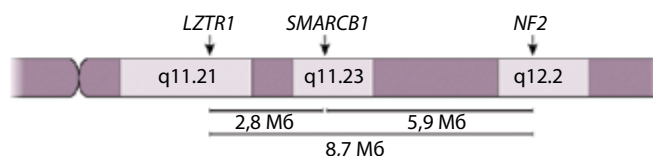


Рис. 3. Схема участка длинного плеча 22-й хромосомы, содержащего гены *NF2*, *SMARCB1*, *LZTR1*

Fig. 3. Diagram of the part of the chromosome 22 long arm indicating the location of *LZTR1*, *SMARCB1*, and *NF2* genes

Таблица 5. Диагностические критерии MacCollin (2005 г.) для шванноматоза

Table 5. MacCollin diagnostic criteria (2005) for schwannomatosis

Тип диагноза Diagnosis type	Признаки Clinical signs
Несомненный* Definite*	1. Возраст >30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП¹) 3. Отсутствие ВШ 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>
	1. Above the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC¹) 3. The absence of VS 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
Возможный* Possible*	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. НВШ (ГП¹)
	1. First-degree relative with SWNTS 2. Non-VS (HC¹)
	1. Возраст <30 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП¹) 3. Отсутствие ВШ 3. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>
	1. Under the age of 30 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC¹) 3. The absence of VS 3. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
Возможный* Possible*	1. Возраст >45 лет 2. Две и более неподкожные шванномы (ГП¹) 3. Отсутствие симптомов поражения VIII пары нервов 4. Отсутствие патогенных мутаций в гене <i>NF2</i>
	1. Above the age of 45 2. Two or more non-intradermal schwannomas (HC¹) 3. No symptoms of VIII nerve dysfunction 4. The absence of pathogenic mutations in <i>NF2</i>
	1. Родственник 1-й линии с ШВМТ 2. Рентгенологические признаки НВШ (ГП⁰)
	1. First-degree relative with SWNTS 2. Radiographic evidence of non-VS (HC⁰)

Примечание. ШВМТ – шванноматоз; ГПⁿ – необходимо гистологическое подтверждение для n и более опухолей; ВШ – вестибулярная шваннома; НВШ – невестибулярная шваннома.

*При несомненном или возможном ШВМТ, ограниченном одной конечностью или 5 смежными сегментами позвоночника, ставится диагноз сегментарного ШВМТ.

Note. SWNTS – schwannomatosis; HCⁿ – histological confirmation required at least for n tumors; VS – vestibular schwannoma; non-VS – nonvestibular schwannoma.

*The diagnosis is “segmental SWNTS” established when the patient meets criteria for either “definite” or “possible” SWNTS but limited to one limb or 5 contiguous segments of the spine.

В клинической практике возможно применение критериев: MacCollin 2005 года (табл. 5) и критериев, разработанных на International Schwannomatosis Workshop 2013 г. (табл. 6) [52, 53].

Таблица 6. Диагностические критерии *International Schwannomatosis Workshop (2013 г.)* для шванноматоза. Тип диагноза определяется соответствием фенотипа и семейной истории пациента одной из групп признаков

Table 6. *International Schwannomatosis Workshop diagnostic criteria (2013) for schwannomatosis (SWNTS).* The type of diagnosis is determined by matching the patient phenotype and family history to one of the groups of clinical features

Тип диагноза Diagnosis type	Признаки Clinical signs
Молекулярный диагноз Molecular	1. Две и более шванномы или менингиомы (ПП²) 2. Генотипирование 2 опухолей, в результате которого выявлено: • Одинаковая делеция длинного плеча хромосомы 22 • Различные мутации в гене <i>NF2</i> 1. Two or more schwannomas or meningiomas (PC²) 2. Genotyping of two tumors resulting in: • Equal microdeletion of chromosome 22 long arm • Different mutations in <i>NF2</i>
Клинический диагноз Clinical (definite)	1. Шваннома или менингиома 2. Герминальная мутация в <i>SMARCB1</i> 1. Schwannoma of meningioma 2. Germline pathogenic mutation in <i>SMARCB1</i>
Возможный клинический диагноз Clinical (possible)	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП¹) 2. Отсутствие билатеральных вестибулярных шванном 1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC¹) 2. The absence of bilateral VS
	1. Шваннома или интракраниальная менингиома (ПП¹) 2. Родственник 1-й линии с ШВМТ 1. Schwannoma or intracranial meningioma (PC¹) 2. First-degree relative with SWNTS
	1. Две и более неподкожные шванномы, включая унилатеральную вестибулярную (ПП⁰) 2. Хроническая боль, ассоциированная со шванномой 1. Two or more non-intradermal schwannomas including unilateral VS (PC⁰) 2. Chronic pain associated with schwannoma

Диагноз исключен
The diagnosis is excluded

1. Герминальная патогенная мутация в гене *NF2*
 2. Соответствие диагностическим критериям для НФ II
 3. Родственник первой линии с НФ II
 4. Радиоиндуцированные опухоли
1. Germline pathogenic mutation in *NF2*
 2. Compliance with NF II diagnostic criteria
 3. First-degree relative with NF II
 4. Radio-induced tumors

Примечание. ППⁿ — необходимо патологическое подтверждение для n и более опухолей (в качестве подтверждения может быть использована МРТ с тонкими срезами); ШВМТ — шванноматоз; НФ II — нейрофиброматоз II типа. Note. PCⁿ — pathological confirmation (including thin slice MRI) required at least for n tumors; VS — vestibular schwannoma; NF II — neurofibromatosis type II.

Заключение

Нейрофиброматозы — группа орфанных заболеваний с частично перекрывающимся спектром фенотипических проявлений, что в совокупности с индивидуальной вариабельностью клинической картины затрудняет диагностический поиск. Современные клинические критерии и предиктивные шкалы опираются на данные молекулярно-генетических исследований как на один из основных диагностических инструментов и прогностических факторов.

Очевидным недостатком любых диагностических критериев является их нацеленность на популяцию пациентов с уже сформированным фенотипом, что делает невозможным их применение на доклиническом этапе. В свою очередь, ранняя диагностика обладает неоспоримыми преимуществами, так как позволяет осуществлять рациональное ведение пациента и своевременную коррекцию осложнений и, в ряде случаев, подобрать оптимальный метод терапии и сохранить приемлемое качество жизни. Для пациентов на этапе клинического дебюта заранее известный диагноз позволяет избежать биопсии в тех случаях, когда клико-рентгенологические признаки опухоли не позволяют однозначно определить ее тип. Данные преимущества доступны детям, унаследовавшим мутацию от родителя, при условии своевременной молекулярно-генетической диагностики.

Сегодня молекулярно-генетическая диагностика имеет важнейшее клиническое значение и должна быть предложена всем пациентам с подозрением на НФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Uhlmann E.J., Plotkin S.R. Neurofibromatosis. Adv Exp Med Biol 2012;724:266–77. DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2_20.
2. Becker B., Strowd R.E. Phakomatosis. Dermatologic Clin 2019;37(4):583–606. DOI: 10.1016/j.det.2019.05.015.
3. Ostendorf A.P., Gutmann D.H. Neurofibromatosis. In: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (5th edn). Ed. by Rosenberg R.N. and Pascual J.M. Massachusetts: Academic Press, 2015. Pp. 921–933.
4. D'Gama A.M., Walsh C.A. Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease. Nature Neurosci 2018;21(11):1504–14. DOI: 10.1038/s41593-018-0257-3.
5. Evans D.G., Hartley C.L., Smith P.T. et al. Incidence of mosaicism in 1055

- de novo* NF2 cases: much higher than previous estimates with high utility of next-generation sequencing. *Genet Med* 2020;22(1):53–9. DOI: 10.1038/s41436-019-0598-7.
6. Tanito K., Ota A., Kamide R. et al. Clinical features of 58 Japanese patients with mosaic neurofibromatosis 1. *J Dermatology* 2014;41(8):724–8. DOI: 10.1111/1346-8138.12567.
7. Dhaenens B.A., Ferner R.E., Bakker A. et al. Identifying challenges in neurofibromatosis: a modified Delphi procedure. *Eur J Hum Genet* 2021;1–9. DOI: 10.1038/s41431-021-00892-z.
8. Karaconji T., Whist E., Jamieson R.V. et al. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2019;8(1):62–72. DOI: 10.22608/APO.2018182.
9. Castellanos E., Plana A., Carrato C. et al. Early genetic diagnosis of neurofibromatosis type 2 from skin plaque plexiform schwannomas in childhood. *JAMA Dermatol* 2018;154(3):341–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5464.
10. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listerick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(1): 1–7. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
11. Hernández-Martín A., Duat-Rodríguez A. An update on neurofibromatosis type 1: not just Café-au-Lait spots and freckling. Part II. Other skin manifestations characteristic of NF1, NF1 and cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas (Eng Edn)* 2016;107(6):465–73. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.009.
12. Prudhomme L., Delleci C., Trimouille A. et al. Severe thoracic and spinal bone abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103815. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103815.
13. Chauvel-Picard J., Lion-Francois L., Beuriat P.A. et al. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. *Child Nerv Sys* 2020;36(10):2391–9. DOI: 10.1007/s00381-020-04749-6.
14. Messersmith L., Krauland K. Neurofibroma. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
15. Garozzo D. Peripheral nerve tumors in neurofibromatosis 1: An overview on management and indications for surgical treatment in our experience. *Neurology India* 2019;67(7):38. DOI: 10.4103/0028-3886.250697.
16. Gross A.M., Singh G., Akshintala S. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neurol Oncol* 2018;20(12): 1643–51. DOI: 10.1093/neuonc/noy067.
17. Nix J.S., Blakeley J., Rodriguez F.J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020;139(4):625–41. DOI: 10.1007/s00401-019-02002-2.
18. Santoro C., Di Rocco F., Kossorotoff M. et al. Moyamoya syndrome in children with neurofibromatosis type 1: Italian-French experience. *Am J Med Genet A* 2017;173(6):1521–30. DOI: 10.1002/ajmg.a.38212.
19. Morotti H., Mastel S., Keller K. et al. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorders and symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(2):226–32. DOI: 10.1111/dmcn.14558.
20. İncecik F., Hergüner Ö.M., Alınç Erdem S. et al. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2015;43(8):714–6. DOI: 10.5543/tkda.2015.27557.
21. Pecoraro A., Arehart E., Gallentine W. et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav* 2017;73:137–41. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.011.
22. Yapijakis C., Pachis N., Voumavourakis C. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: a possible paradigm of the combination of genetic and epigenetic factors. *Adv Exp Med Biol* 2017;987:151–9. DOI: 10.1007/978-3-319-57379-3_14.
23. Kehrner-Sawatzki H., Cooper D.N. Classification of *NF1* microdeletions and its importance for establishing genotype/phenotype correlations in patients with *NF1* microdeletions. *Hum Genet* 2021;18:1–5. DOI: 10.1007/s00439-021-02363-3.
24. Tadini G., Schgor T., Brena M. Mosaic NF1. In: Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1. Ed. by Tadini G., Legius E., Brems H. New York: Springer, Cham, 2020. DOI: 10.1007/978-3-319-92450-2_15.
25. Scala M., Schiavetti I., Madia F. et al. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1: a single-center cohort study. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1879. DOI: 10.3390/cancers13081879.
26. Koczkowska M., Chen Y., Callens T. et al. Genotype-phenotype correlation in *NF1*: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting *NF1* codons 844–848. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):69–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.
27. Pinna V., Lanari V., Daniele P. et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2015;23(8):1068–71. DOI: 10.1038/ejhg.2014.243.
28. Maertens O., De Schepper S., Vandesompele J. et al. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 2007;81(2):243–51. DOI: 10.1086/519562.
29. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
30. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;19:1–8. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5.
31. Coy S., Rashid R., Stemmer-Rachamimov A. et al. An update on the CNS manifestations of neurofibromatosis type 2. *Acta Neuropathol* 2020;139(4):643–65. DOI: 10.1007/s00401-019-02029-5.
32. Bachir S., Shah S., Shapiro S. et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):690. DOI: 10.3390/ijms22020690.
33. Ardern-Holmes S., Fisher G., North K. Neurofibromatosis type 2: presentation, major complications, and management, with a focus on the pediatric age group. *J Child Neurol* 2017;32(1):9–22. DOI: 10.1177/0883073816666736.
34. Evans D.G. Neurofibromatosis type 2. In: Handbook of clinical neurology, Neurocutaneous Syndromes, vol 132. Ed. by Islam M.P., Roach E.S. Amsterdam: Elsevier, 2015. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6.
35. Matsuo M., Ohno K., Ohtsuka F. Characterization of early onset neurofibromatosis type 2. *Brain Dev* 2014;36(2):148–52. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.01.007.
36. Firestone B.K., Arias J.D., Shields C.L. et al. Bilateral combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium as the presenting feature of neurofibromatosis type 2 (Wishart type). *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2014;51(6):e33–6. DOI: 10.3928/01913913-20140521-02.
37. Rutledge M.H., Andermann A.A., Phelan C.M. et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (*NF2*) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(2):331.
38. Halliday D., Emmanouil B., Pretorius P. et al. Genetic Severity Score predicts clinical phenotype in NF2. *J Med Genet* 2017;54(10):657–64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104519.
39. Bettgowda C., Upadhyaya M., Evans D.G. et al. REINS International Collaboration. Genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis and their potential clinical use. *Neurology* 2021;97(7 Suppl 1):S91–8. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012436.
40. Baser M.E., Friedman J.M., Joe H. et al. Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med* 2011;13(6):576–81. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.
41. Ahlawat S., Blakeley J.O., Langmead S. et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. *Skeletal Radiol*

- 2020;49(2):199–219.
DOI: 10.1007/s00256-019-03290-1.
42. Evans D.G., King A.T., Bowers N.L. et al. Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genet Med* 2019;21(7):1525–33.
DOI: 10.1038/s41436-018-0384-y.
 43. Farschtschi S.C., Mainka T., Glatzel M. et al. C-fiber loss as a possible cause of neuropathic pain in schwannomatosis. *Int J Med Sci* 2020;21(10):3569.
DOI: 10.3390/ijms21103569.
 44. Tamura R. Current understanding of neurofibromatosis type 1, 2, and schwannomatosis. *Int J Med Sci* 2021;22(11):5850.
DOI: 10.3390/ijms22115850.
 45. Evans D.G., Bowers N.L., Tobi S. et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psych* 2018;89(11):1215–9.
DOI: 10.1136/jnnp-2018-318538.
 46. Gripp K.W., Baker L., Kandula V. et al. Constitutional *LZTR1* mutation presenting with a unilateral vestibular schwannoma in a teenager. *Clin Genet* 2017;92(5):540–3.
DOI: 10.1111/cge.13013.
 47. Mansouri S., Suppiah S., Mamatjan Y. et al. Epigenomic, genomic, and transcriptomic landscape of schwannomatosis. *Acta Neuropathol* 2021;141(1):101–16.
DOI: 10.1007/s00401-020-02230-x.
 48. Jordan J.T., Smith M.J., Walker J.A. et al. Pain correlates with germline mutation in schwannomatosis. *Medicine* 2018;97(5).
DOI: 10.1097/MD.00000000000009717.
 49. Ding Y., Rong H., Liu T. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in schwannomatosis with multiple lung metastases. *World Neurosurg* 2018;119:335–9.
DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.087.
 50. Gossai N., Biegel J.A., Messiaen L. et al. Report of a patient with a constitutional missense mutation in *SMARCB1*, Coffin–Siris phenotype, and schwannomatosis. *Am J Med Genet Part A* 2015;167(12):3186–91. DOI: 10.1002/ajmg.a.37356.
 51. Schraepen C., Donkersloot P., Duyvendak W. et al. What to know about schwannomatosis: a literature review. *Brit J Neurosurg* 2020:1–4.
DOI: 10.1080/02688697.2020.1836323.
 52. MacCollin M., Chiocca E.A., Evans D.G. et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2005;64(11):1838–45.
DOI: 10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD
 53. Plotkin S.R., Blakeley J.O., Evans D.G. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: from genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A* 2013;161(3):405–16.
DOI: 10.1002/ajmg.a.35760.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.б.н. В.В. Стрельникову за научную консультацию и исправления в процессе написания статьи.

Acknowledgment. The authors are grateful to V.V. Strelnikov, Doctor of Biological Sciences, for scientific advice and corrections during the writing of the manuscript.

Вклад авторов

Е.С. Макашова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, сбор иллюстративного материала;
 К.О. Карандашева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка иллюстративного материала;
 С.В. Золотова, М.Ю. Дорофеева: внесение редакторских правок;
 М.А. Гинзберг: обзор публикаций по теме статьи;
 М.В. Галкин: подготовка иллюстративного материала;
 А.В. Голанов: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.S. Makashova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, collection of illustrative material;
 K.O. Karandasheva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of illustrative material;
 S.V. Zolotova, M.Yu. Dorofeeva: making editorial changes;
 M.A. Ginzberg: review of publications on the topic of the article;
 M.V. Galkin: preparation of illustrative material;
 A.V. Golanov: editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Макашова / E.S. Makashova: <https://orcid.org/0000-0003-2441-8818>
 К.О. Карандашева / K.O. Karandasheva: <https://orcid.org/0000-0003-2919-9458>
 С.В. Золотова / S.V. Zolotova: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>
 М.А. Гинзберг / M.A. Ginzberg: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>
 М.В. Галкин / M.V. Galkin: <https://orcid.org/0000-0002-1436-0010>
 А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-15-00262) и в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-15-00262) and within the framework of the state task of the Russian Ministry of Education and Science for the Research Centre for Medical Genetics.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на публикацию данных (иллюстративный материал).

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. All patients or their legal representatives signed an informed consent for the publication of data (illustrative material).

Статья поступила: 20.12.2021. **Принята к публикации:** 25.01.2022.

Article submitted: 20.12.2021. **Accepted for publication:** 25.01.2022.

Информативность диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в дебюте сосудистой миелопатии спинного мозга: обзор литературы и клиническое наблюдение

Д.С. Каньшина^{1,2}, М.А. Сурма¹, Е.В. Бадамшина³, О.Ю. Броннов¹

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

²НИИ неотложной детской хирургии и травматологии; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22;

³Медицинский центр «Новые медтехнологии»; Россия, 140103 Раменское, ул. Крымская, 2

Контакты: Дарья Сергеевна Каньшина dr.d.kanshina@gmail.com

Сосудистая миелопатия – вариант острого или подострого поражения спинного мозга в результате нарушения кровообращения в местном сосудистом бассейне или гемодинамических сдвигов в сосудах отдаленной локализации. Цель настоящей публикации – продемонстрировать информативность диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в дебюте сосудистой миелопатии спинного мозга.

Представлен клинический случай пациентки с сосудистой миелопатией на грудном уровне, рассмотрены анамнез заболевания, результаты осмотра и инструментальных методов исследования с оценкой диагностической значимости транскраниальной магнитной стимуляции в дебюте заболевания. Проведен обзор литературы с целью оценки информативности нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований при сосудистой миелопатии. Обследование пациентки с дебютом инфаркта спинного мозга продемонстрировало информативность моторных вызванных потенциалов в первые 48 ч болезни как маркера вовлечения кортикоспинальных проекций при отсутствии изменений или неоднозначных изменениях при нейровизуализационном исследовании.

Транскраниальная магнитная стимуляция с анализом моторных вызванных потенциалов является информативным инструментом диагностики повреждения кортикоспинальных проекций в дебюте сосудистой миелопатии.

Ключевые слова: миелопатия, кортикоспинальный тракт, транскраниальная магнитная стимуляция, магнитно-резонансная томография, моторный вызванный потенциал

Для цитирования: Каньшина Д.С., Сурма М.А., Бадамшина Е.В., Броннов О.Ю. Информативность диагностической транскраниальной магнитной стимуляции и магнитно-резонансной томографии в дебюте миелопатии спинного мозга: обзор литературы и клиническое наблюдение. Нервно-мышечные болезни 2022;12(1):49–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-49-55.

Informative value of neurophysiological and neuroimaging research methods in the onset of spinal cord myelopathy: literature review and clinical observation

D.S. Kanshina^{1,2}, M.A. Surma¹, E.V. Badamshina³, O.Yu. Bronov¹

¹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

²Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia;

³Medical center «New medical technologies; 2 Krymskaya St., Ramenskoe 140103, Russia

Contacts: Darya Sergeevna Kanshina dr.d.kanshina@gmail.com

Vascular myelopathy is a variant of acute or subacute lesions of the spinal cord as a result of circulatory disorders in the local vascular basin or hemodynamic changes in the vessels of distant localization.

A clinical case of a patient with vascular myelopathy at the thoracic level is presented, the anamnesis of the disease, the results of examination and instrumental research methods with an assessment of the significance of diagnostic transcranial magnetic stimulation at the onset of the disease are presented.

The purpose of this publication is to demonstrate the informative value of diagnostic transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging in the onset of vascular myelopathy of the spinal cord.

A clinical case of a patient with vascular myelopathy at the thoracic level is presented, the history of the disease, the results of examination and instrumental methods of investigation are considered, with an assessment of the significance of diagnostic transcranial magnetic stimulation in the onset of the disease. A review of the literature was carried out in order to assess the information content of neurophysiological and neuroimaging studies in vascular myelopathy. In patients with onset of spinal cord infarction, the study of motor evoked potentials can demonstrate the involvement of cortico-spinal projections even in the absence of neuroimaging data of their damage during 48 hours.

The transcranial magnetic stimulation with the analysis of motor evoked potentials is a reliable tool for diagnosing damage to cortico-spinal projections in the onset of vascular myelopathy.

Key words: myelopathy, cortico-spinal tract, transcranial magnetic stimulation, magnetic resonance imaging, motor evoked potential

For citation: Kanshina D.S., Surma M.A., Badamshina E.V., Bronov O.Yu. Informative value of diagnostic transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging in the onset of spinal cord myelopathy: literature review and clinical observation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):49–0550. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-49-55.

Введение

Согласно Международной классификаций болезней 10-го пересмотра, в понятие «сосудистая миелопатия» включены инфаркт спинного мозга, гематомия, тромбоз спинальных артерий, спинальный флебит и тромбофлебит, подострая некротическая миелопатия, отек спинного мозга [1]. Нарушения спинального кровообращения являются серьезной социально-экономической проблемой, но относительно низкая распространенность болезни (1–2 % от числа всех инсультов) затрудняет проведение клинических и эпидемиологических исследований [2–7]. В связи с малым числом наблюдений вопросы диагностики и лечения спинальной сосудистой патологии являются актуальной проблемой современной неврологии, нейрохирургии и сосудистой хирургии, особенно в дебюте болезни, когда нейровизуализационные критерии не всегда очевидны [8, 9]. Согласно данным литературы, диагностические возможности вызванных потенциалов и, в частности, моторных вызванных потенциалов (МВП) в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) превышают по чувствительности нейровизуализационные техники в первые 48 ч от момента развития симптомов [10]. Учитывая то, что в дебюте болезни клиническая картина при поражении кортикоспинального тракта на грудном уровне неспецифична и могут преобладать признаки поражения нижних мотонейронов, имитирующих стеноз позвоночного канала, нейрофизиологическое подтверждение зоны повреждения в проводящих путях кортикоспинального тракта становится критически важным в тактике ведения пациента.

С целью иллюстрации информативности диагностической ТМС в дебюте сосудистой миелопатии приводим клинический случай.

Клинический случай

Пациентка 59 лет 15.01.2018 поступила в отделение для больных с нарушением мозгового кровообращения

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России с направительным диагнозом «нижний парапарез неясного генеза».

При поступлении предъявляла жалобы на слабость в левой ноге и онемение передней поверхности бедер, развившиеся в течение суток.

Из анамнеза известно, что вечером 14.01.2018 на фоне повышения артериального давления до 210/105 мм рт. ст., сильной головной боли и рвоты пациентка отметила слабость в левой ноге.

В неврологическом статусе при осмотре в приемном отделении выявлены парез 4 балла (шкала MRC) в проксимальных отделах левой ноги, симметричное оживление глубоких рефлексов с нижних конечностей, гипестезия в зоне иннервации дерматомов L4 с 2 сторон, L5 слева. Патологических стопных знаков нет, глубокая чувствительность и тазовые функции не нарушены.

В общем анализе крови с лейкоцитарной формулой выявлен незначительный нейтрофильный лейкоцитоз: нейтрофилы $7,65 \times 10^9/\text{л}$ (норма $2,00\text{--}5,50 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы 87,1 % (норма 47,00–80,00 %). В биохимическом анализе крови гипергликемия 8,14 ммоль/л (норма 4,10–5,90 ммоль/л).

С учетом остро возникшего пареза левой ноги, гипестезии передней поверхности бедер, симметричного оживления глубоких рефлексов ног дифференциальный диагноз проводился между миелопатией грудного отдела спинного мозга неясной этиологии, объемным образованием, дебютом системного демиелинизирующего заболевания и острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией с атипичным началом.

В первую очередь были выполнены мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография грудного отдела спинного мозга и пояснично-крестцового отдела позвоночника: выявлены признаки дегенеративных изменений позвоночника. В задних отделах спинного мозга, на уровне Th10–Th11, отмечено неоднородное, без четких границ повышение МР-сигнала до 1–2 мм (рис. 1). Данные стимуляционной



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография грудного отдела спинного мозга, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости. В задних отделах спинного мозга, на уровне Th10–Th11, отмечается неоднородное, без четких границ повышение МР-сигнала (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of thoracic level spinal cord, T2-weighted images. Sagittal plane. Inhomogeneous hyperintense lesion with ill-defined borders involving the posterior part of the spinal cord at the level of Th10–Th11 (arrow)

электронейромиографии позволили исключить невралный уровень поражения.

В течение 1-х суток госпитализации уровень гипестезии поднялся до сегмента Th12, сила в нижних конечностях снизилась до 3 баллов слева и до 4 баллов справа, появились нарушения функции тазовых органов по типу задержки мочеиспускания.

С учетом диссоциации клинической картины и данных нейровизуализации (наличие зоны инфаркта в задних отделах спинного мозга при нарастающем двигательном дефиците) была выполнена диагностическая ТМС с помощью магнитного стимулятора Magstim 200, соединенного с модулем BiStim (Magstim Company Ltd, Великобритания); использован кольцевой индуктор диаметром 66/133 мм. Область стимуляции локализована путем подачи однократных стимулов в проекции F3–F4/Cz, согласно международной схеме «10–20», интенсивностью от 50 %, контралатерально предполагаемой стороне регистрации [11]. При смещении койла с шагом в 1 см определялось видимое сокращение мышц стопы. После определения зоны стимуляции проводилась регистрация порогового МВП согласно алгоритму Rossini–Rothwell [12].

Далее проводилась стимуляция первичной моторной коры с 2 сторон в покое и при фасилитации, с интенсивностью стимула на 20–30 % выше порогового значения. Оценивались следующие параметры МВП: порог регистрации, латентность, амплитуда, форма и их изменение при фасилитации (произвольном сокращении тестируемой мышцы), а также время центрального моторного проведения.

При регистрации МВП с *m. abd. hallucis* с 2 сторон зарегистрировано снижение возбудимости кортикоспинальных проекций — для регистрации воспроизводимого МВП слева требовался стимул интенсивностью 90 %, при этом справа ответы получены в ответ на стимул 50 % от выхода магнитного стимулятора.

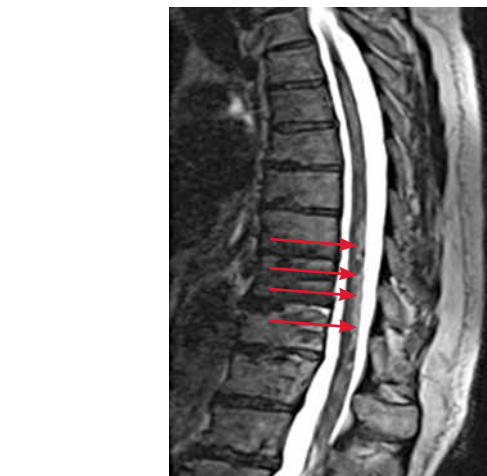


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография грудного отдела спинного мозга, T2-взвешенные изображения в сагиттальной плоскости. Участок повышения интенсивности сигнала в задних отделах спинного мозга на уровне Th9–Th12 (стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of thoracic level spinal cord, T2-weighted images. Sagittal plane. Area of increased signal intensity in the posterior part of the spinal cord at the level of Th9–Th12 (arrows)

На основании анамнеза, динамики клинического состояния — нарастания пареза с нарушениями чувствительности по проводниковому типу и присоединения тазовых нарушений; типичного для сосудистого характера поражения распространения зоны гиперинтенсивного сигнала с четкими контурами на T2-взвешенных изображениях, с распределением в задних отделах спинного мозга; снижения возбудимости кортикоспинальных проекций при ТМС — был установлен диагноз сосудистой миелопатии грудного отдела спинного мозга.

Повторное нейровизуализационное исследование проведено на 4-е сутки от начала болезни с расширением диагностического протокола, с величиной магнитной индукции 3 Т (Siemens Magnetom Skyra (Erlangen, Siemens, Германия)). Выполнены последовательности режимов T2-взвешенных изображений, T1-взвешенных изображений с изотропным вокселем с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях (MPR — multiplanar reconstructions), а также T1-взвешенных изображений после внутривенного контрастного усиления (TR — 1900 мс, TE — 2,47 мс, толщина среза — 1 мм, количество срезов — 176, время сканирования — 4 мин 18 с). Выявлена зона с равномерно повышенным МР-сигналом (T2-взвешенные изображения), без четких границ, с максимальным поперечным размером до 5 мм, без признаков накопления контрастного препарата в задних отделах спинного мозга (рис. 2, 3).

Проведенная ТМС в динамике на 5-е сутки от начала болезни с регистрацией МВП с *m. peroneus longus* продемонстрировала сохраняющееся снижение возбудимости кортикоспинальных проекций со снижением амплитуды

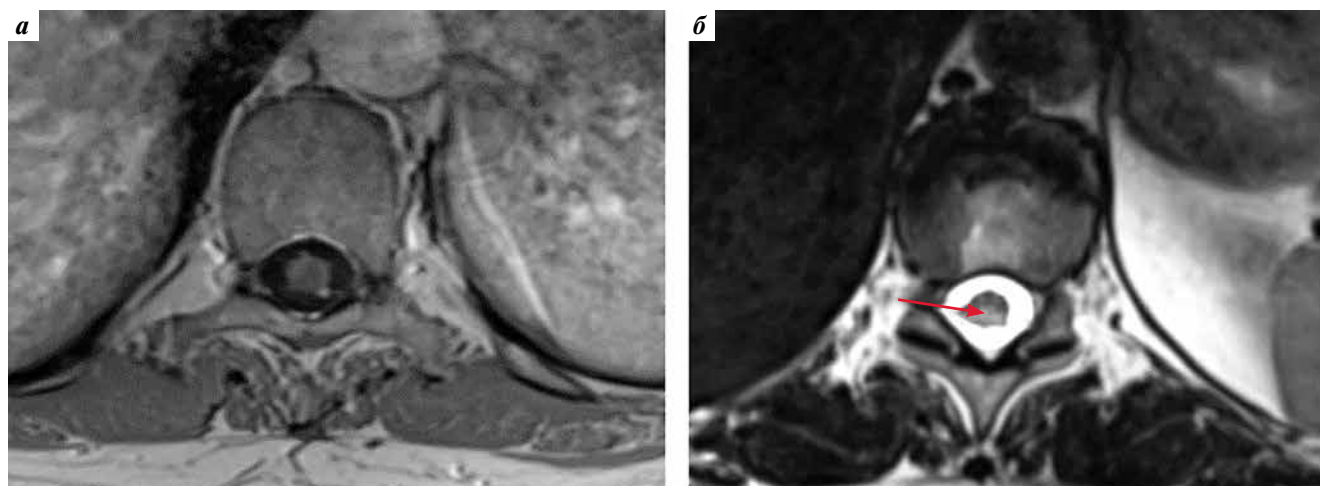


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография грудного отдела спинного мозга: а — T1-взвешенные изображения, аксиальная плоскость после внутривенного контрастного усиления. Признаков накопления контрастного препарата не выявлено; б — T2-взвешенные изображения, аксиальная плоскость. Участок повышения интенсивности сигнала в задних отделах спинного мозга (стрелка)

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of thoracic level spinal cord: а — postcontrast T1-weighted images. Axial plane. No signs of enhancement; б — T2-weighted images. Axial plane. Area of increased signal intensity in the posterior part of the spinal cord (arrow)

коркового МВП при регистрации в покое, увеличением латентности до 41 мс слева и увеличением времени центрального моторного проведения до 21,7 мс слева и до 19,1 мс справа. Фасилитация приводила к уменьшению латентности МВП слева до 30,4 мс, исходная амплитуда с 0,017 мВ увеличилась до 0,8 мВ; справа фасилитация не меняла анализируемые параметры МВП.

Обсуждение

На основании обзора R. Nardone и соавт., а также проведенного поиска в электронных базах данных PubMed за период с 1966 г. по ноябрь 2021 г. с использованием тематических медицинских заголовков «моторные вызванные потенциалы», «транскраниальная магнитная стимуляция», «сосудистая миелопатия», «инфаркт спинного мозга», было выяснено, что вопрос информативности ТМС при миелопатии спинного мозга обсуждался в 15 статьях, самая ранняя из которых была опубликована в 1988 г., последняя — в 2020 г. [8].

Данные литературы подтверждают информативность МВП в диагностике вовлечения кортикоспинального пути при болезнях спинного мозга и, в частности, в дебюте сосудистой миелопатии. По мнению большинства авторов, диссоциация клинических проявлений с данными нейровизуализации требует нейрофизиологической объективизации симптомов в первые 48 ч развития болезни [13–20].

Протокол нейровизуализации при поражениях спинного мозга обычно включает T1-, T2-взвешенные изображения в разных плоскостях, T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани, а также T1-взвешенные изображения после внутривенного контрастного усиления. Самым частым изменением при миелопатии является повышение сигнала

на T2-взвешенных изображениях от пораженного участка спинного мозга. Однако наличие только повышения сигнала на T2-взвешенных изображениях не является специфическим, так как подобные изменения наблюдаются практически при любом типе поражения спинного мозга, включая миелопатию, инфаркт спинного мозга, опухолевые поражения. В некоторых случаях, например в острейшем периоде инфаркта спинного мозга, изменения на T2-взвешенных изображениях могут не определяться, контрастное усиление на T1-взвешенных изображениях также не является специфическим [21]. В этих случаях для исключения инфаркта спинного мозга целесообразно использовать диффузионно-взвешенные изображения с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, так как они являются высокочувствительными к ишемическому повреждению, даже в острейшую фазу. Для выполнения диффузионно-взвешенных изображений и их адекватной оценки существуют определенные технические сложности, с учетом малых размеров спинного мозга на поперечных срезах, а также артефактов от движений [22].

R. Nardone и соавт. представили обсуждение информативности изменения параметров МВП в ранней диагностике миелопатии инфаркта шейного (C6–C7) и грудного (Th10–Th12) сегментов спинного мозга на основании данных 2 пациентов. В обоих случаях инфаркт в бассейне передней спинномозговой артерии и артерии Адамкевича по данным магнитно-резонансной томографии был подтвержден только при повторных исследованиях, в то время как по данным ТМС признаки неблагополучия выявлены уже в 1-е сутки развития болезни [9]. Сравнение собственных данных и данных R. Nardone и соавт. представлено в таблице.

Значения моторного вызванного потенциала и время центрального моторного проведения в дебюте сосудистой миелопатии
Motor evoked potential and central motor conduction time values at the onset of vascular myelopathy

Мышца Muscle		Параметры МВП MEP parameters			
		Амплитуда, мВ Amplitude, mV	Латентность, мс Latency, ms	ВЦМП, мс CMCT, ms	ВЦМП-F, мс CMCT-F, ms
R. Nardone et al., 2010 Пациент 1 Patient 1					
Левая <i>m. tibialis anterior</i> Left <i>m. tibialis anterior</i>		ND	31,6 (31,2)*	18,2 (17,1)*	15,4 (14,4)*
Правая <i>m. tibialis anterior</i> Right <i>m. tibialis anterior</i>			31,9 (31,2)*	18,4 (17,1)*	15,7 (14,4)*
Пациент 2 Patient 2					
Левая <i>m. tibialis anterior</i> Left <i>m. tibialis anterior</i>		ND	33,2 (31,2)*	19,2 (17,1)*	16,4 (17,4)*
Правая <i>m. tibialis anterior</i> Right <i>m. tibialis anterior</i>			32,8 (31,2)*	18,8 (17,1)*	16,0 (17,4)*
Собственные данные, 2018: пациент 1 Own data, 2018: patient 1					
2-е сутки от дебюта заболевания 2 days of onset of the disease					
Левая <i>m. abd. hallucis</i> Left <i>m. abd. hallucis</i>	В покое At rest	0,026 (1,26 ± 0,840)**	38,9 (42,5 ± 2,9)**	15,4 (18,2 ± 2,4)**	14,6 (ND)**
	Фасилитация facilitation	0,262 (1,26 ± 0,840)**	37,6 (42,5 ± 2,9)**		ND
Правая <i>m. abd. hallucis</i> Right <i>m. abd. hallucis</i>	В покое At rest	0,113 (0,89 ± 0,71)**	39,2 (42,5 ± 3,0)**	17,6 (18,0 ± 2,3)**	14,7 (ND)**
4-е сутки от дебюта заболевания 4 days of onset of the disease					
Левая <i>m. peroneus longus</i> Left <i>m. peroneus longus</i>	В покое At rest	0,017 (ND)	40,1 (29,6 ± 3,0)**	21,7 (14,3 ± 1,7)**	ND
	Фасилитация Facilitation	0,8 (ND)	30,4 (29,6 ± 3,0)**		
Правая <i>m. peroneus longus</i> Right <i>m. peroneus longus</i>	В покое At rest	0,3 (ND)**	30,8 (29,6 ± 3,0)**	19,1 (14,3 ± 1,7)**	
	Фасилитация Facilitation	0,3 (ND)**	30,8 (29,6 ± 3,0)**		

Примечание. ВЦМП-F — время центрального моторного проведения, рассчитанное по F-волне; МВП — моторный вызванный потенциал; ND — нет данных. *Верхний порог: Mean ± 3 SD [9]. **Нормативные значения приведены согласно данным K. Müller и соавт. (1991) и H. Kloten и соавт. (1992) [23, 24].

Note. CMCT-F — central motor conduction time calculated using the F-wave method; MEP — motor evoked potential; ND — no data. *Upper limit: Mean ± 3 SD [9]. **Reference values according to K. Müller et al. (1991) and H. Kloten et al. (1992) [23, 24].

Интересной представляется диссоциация симптомов с данными нейровизуализации: наличие пареза в нижних конечностях при локализации очага миелопатии в проекции задних столбов спинного мозга. Аналогичное наблюдение представлено D. Park и соавт. в 2020 г., которые объясняют данный феномен с позиции особенностей сосудистого бассейна спинного мозга. Передняя и боковые области спинного мозга снабжаются преимущественно цент-

ральными и корешковыми артериями, отходящими от передней спинномозговой артерии. Между тем задние позвоночные артерии снабжают не только задние, но и боковые столбы, в которых проходят нисходящие двигательные пути [10, 25]. Кроме того, территории кровоснабжения разными сосудами частично перекрываются — примерно 1/3 площади поперечного сечения спинного мозга считается перекрывающейся областью [10, 26].

В экспериментальных моделях доказана большая чувствительность нейрофизиологических тестов при остром повреждении быстропроводящих аксонов спинного мозга и серого вещества сегментарного уровня в первые 24 ч по сравнению с данными нейровизуализации, что способствовало широкому применению транскраниальной электростимуляции в интраоперационном нейромониторинге при операциях на грудном отделе аорты, ортопедических и нейрохирургических вмешательствах с целью профилактики развития интраоперационной миелопатии спинного мозга [10, 20, 26, 28].

В анализируемой нами литературе в дебюте болезни не проводилась оценка изменения латентности кортикального МВП при фасилитации, что представляет интерес с точки зрения корреляции включения в проведение дополнительного числа сохранных быстропроводящих аксонов, участвующих в реализации МВП, со скоростью и качеством восстановления двигательной функции.

Существенным ограничением исследования является нозологическая неспецифичность изменений

МВП, в связи с чем важно соблюдение протокола нейровизуализации в остром периоде сосудистой миелопатии, позволяющего определить причину патологического состояния. Диффузионно-взвешенные изображения в острой стадии позволяют разграничить сосудистые, инфекционные и воспалительные изменения; а степень гиперинтенсивности сигнала в T2-режиме информативна при выявлении венозного тромбоза [29, 30].

Диагностическая значимость нейрофизиологических тестов и нейровизуализации в оценке поражения кортикоспинального тракта в дебюте миелопатии не вызывает сомнений, однако информативность проведенных исследований зависит от соблюдения протокола исследования. Использование комбинации нейрофизиологических модальностей и последовательностей магнитно-резонансной томографии позволяет не только провести дифференциальную диагностику в случае сомнительной клинической картины, но и спрогнозировать клинические исходы с учетом объема поражения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступно по: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048>. [International Classification of Diseases 10 revision (ICD-10). Available at: <http://mkb-10.com/index.php?pid=4048>. (In Russ.)].
2. Пономарев Г.В., Скоромец А.А., Краснов В.С. и др. Сосудистая миелопатия: причины и механизмы, возможности диагностики и лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018;10(1):12–6. [Ponomarev G.V., Skoromets A.A., Krasnov V.S. et al. Vascular myelopathy: causes and mechanisms, possibilities of diagnosis and treatment. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psikhosomatika = Nevrologia, neuropsychiatry, psychosomatics 2018;10(1):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-12-16.
3. Weidauer S., Nichtweil M., Hattingen E. et al. Spinal cord ischemia: aetiology, clinical syndromes and imaging features. Neuroradiology 2015;57(3):241–57. DOI: 10.1007/s00234-014-1464-6.
4. Cheshire W.P., Santos C.C., Massey E.W. et al. Spinal cord infarction: etiology and outcome. Neurology 1996;47(2):321–30. DOI: 10.1212/wnl.47.2.321.
5. Weidauer S., Nichtweiss M., Lanfermann H. et al. Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. Neuroradiology 2002;44(10):851–7. DOI: 10.1007/s00234-002-0828-5.
6. Nedeltchev K., Lohr T.J., Stepper F. et al. Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome. Stroke 2004;35(2):560–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000111598.78198.EC.
7. Masson C., Pruvo J.P., Meder J.F. et al. Study Group on Spinal Cord Infarction of the French Neurovascular Society. Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short-term outcome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(10):1431–5. DOI: 10.1136/jnnp.2003.031724.
8. Nardone R., Höller Y., Thomschewski A. et al. Central motor conduction studies in patients with spinal cord disorders: a review. Spinal Cord 2014;52(6):420–7. DOI: 10.1038/sc.2014.48.
9. Nardone R., Bergmann J., Kronbichler M. et al. Magnetic resonance imaging and motor-evoked potentials in spinal cord infarction: report of two cases. Neurol Sci 2010;31(4):505–9. DOI: 10.1007/s10072-010-0263-z.
10. Park D., Kim B.H., Lee S.E. et al. Spinal cord infarction: A single center experience and the usefulness of evoked potential as an early diagnostic tool. Front Neurol 2020;11:563553. DOI: 10.3389/fneur.2020.563553.
11. Barker A.T., Jalinos R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985;1(8437):1106–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
12. 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):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
13. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P. et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. Clin Neurophysiol 1999;110(7):1297–307. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00060-7.
14. Abbruzzese G., Dall'Agata D., Morena M. et al. Electrical stimulation of the motor tracts in cervical spondylosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51(6):796–802. DOI: 10.1136/jnnp.51.6.796.
15. Maertens de Noordhout A., Remacle J.M., Pepin J.L. et al. Magnetic stimulation of the motor cortex in cervical spondylosis. Neurology 1991;41(1):75–80. DOI: 10.1212/wnl.41.1.75.
16. Herdmann J., Dvorák J., Bock W.J. Motor evoked potentials in patients with spinal disorders: upper and lower motor neurone affection. EMG Clin Neurophysiol 1992;32(7–8):323–30.
17. Travlos A., Pant B., Eisen A. Transcranial magnetic stimulation for detection of preclinical cervical spondylotic myelopathy. Arch Phys Med Rehabil 1992;73(5):442–6. DOI: 10.1002/mus.880170215.
18. Di Lazzaro V., Restuccia D., Colosimo C. et al. The contribution of magnetic stimulation of the motor cortex to the diagnosis of cervical spondylotic myelopathy. Correlation of central motor conduction to distal and proximal upper limb muscles with clinical and MRI

- findings. EEG Clin Neurophysiol 1992;85(5):311–20.
DOI: 10.1016/0168-5597(92)90107-m.
19. Weidauer S., Nichtweiss M., Lanfermann H. et al. Spinal cord infarction: MR imaging and clinical features in 16 cases. Neuroradiology 2002;44(10):851–7.
DOI: 10.1007/s00234-002-0828-5.
20. Chen R., Cros D., Curra A. et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol 2008;119(3):504–32.
DOI: 10.1016/j.clinph.2007.10.014.
21. Lee M.J., Aronberg R., Manganaro M.S. et al. Diagnostic approach to intrinsic abnormality of spinal cord signal intensity. Radiographics 2019;39(6):1824–39.
DOI: 10.1148/rg.2019190021.
22. Vargas M.I., Gariani J., Sztajzel R. et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. Am J Neuroradiol 2015;36(5):825–30.
DOI: 10.3174/ajnr.A4118.
23. Müller K., Hömberg V., Lenard H.G. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. EEG Clin Neurophysiol 1991;81(1):63–70.
DOI: 10.1016/0168-5597(91)90105-7.
24. Kloten H., Meyer B.U., Britton T.C. et al. Normwerte und altersabhängige Veränderungen magnetoelektrisch evozierter Muskelsummenpotentiale [Normal values and age-related changes in magneto-electric evoked compound muscle potentials]. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1992;23(1):29–36.
25. Gailloud P. Spinal vascular anatomy. Neuroimaging Clin N Am 2019;29(4):615–33.
DOI: 10.1016/j.nic.2019.07.007.
26. Ogawa K., Akimoto T., Hara M. Clinical study of thirteen patients with spinal cord infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019;28(12):104418.
DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104418.
27. Cohen-Adad J., Buchbinder B., Oaklander A.L. Cervical spinal cord injection of epidural corticosteroids: comprehensive longitudinal study including multiparametric magnetic resonance imaging. Pain 2012;153(11):2292–9.
DOI: 10.1016/j.pain.2012.07.028.
28. Macdonald D.B. Intraoperative motor evoked potential monitoring: overview and update. J Clin Monit Comput 2006;20(5):347–77.
DOI: 10.1007/s10877-006-9033-0.
29. Vargas M.I., Gariani J., Sztajzel R. et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls, and pitfalls. AJNR Am J Neuroradiol 2015;36(5):825–30.
DOI: 10.3174/ajnr.A4118.
30. Ota K., Iida R., Ota K. et al. Atypical spinal cord infarction: A case report. Medicine (Baltimore) 2018;97(23):e11058.
DOI: 10.1097/MD.00000000000011058.

Вклад авторов

Д.С. Каньшина: дизайн статьи, обзор литературы по теме, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

М.А. Сурма: написание текста рукописи, проверка интеллектуального содержания статьи;

Е.В. Бадамшина: проверка интеллектуального содержания статьи;

О.Ю. Броннов: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.S. Kanshina: design of the article, review of the literature on the topic of the article, obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the article;

M.A. Surma: writing the article, checking the intellectual content of the article;

E.V. Badamshina: checking the intellectual content of the article;

O.Yu. Bronov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Каньшина / D.S. Kanshina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>

О.Ю. Броннов / O.Yu. Bronov: <https://orcid.org/0000-0002-2784-302X>

Е.В. Бадамшина / E.V. Badamshina: <https://orcid.org/0000-0003-2382-3387>

М.А. Сурма / M.A. Surma: <https://orcid.org/0000-0002-3692-2109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию результатов анамнеза, клинической картины и результатов обследования в статье.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed an informed consent for the publication of the results of the anamnesis, clinical picture and examination results in the article.

Статья поступила: 10.01.2022. **Принята к публикации:** 01.02.2022.

Article submitted: 10.01.2022. **Accepted for publication:** 01.02.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.