

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Валидация опросника для оценки
качества жизни пациентов
с хронической приобретенной
полинейропатией (Chronic Acquired
Polyneuropathy – Patient Reported Index,
CAP-PRi) в России**

**Исследование особенностей
генетических изменений гена *SMN1*
при спинальной мышечной атрофии 5q**

**Ювенильный боковой
амиотрофический склероз 4-го типа**

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 .

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 Т.Н. Помилуйко
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. № 3. 1–60.

Сдано в печать: 08.09.2022

© 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

3 ^{ТОМ 12}
'22

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)

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

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

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

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

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

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)

Инновационная система для реабилитации пациентов с синдромом слабости дыхательной мускулатуры на базе магнитного стимулятора «Нейро-МС/Д»



Респираторная реабилитация является неотъемлемой частью лечебно-реабилитационного процесса при оказании помощи пациентам, перенесшим пневмонию, ассоциированную с COVID-19.



Ритмическая периферическая магнитная стимуляция (рПМС) позволяет эффективно восстановить утраченные мышечные функции, а следовательно, уменьшить нарушения со стороны дыхательной системы, увеличить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество жизни.

Компания «Нейрософт» производит магнитные стимуляторы уже 25 лет. Накопленный опыт позволяет нам разрабатывать уникальные решения для лечения широкого спектра заболеваний.

- Входит в состав III этапа реабилитации в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»
- Эффективная реабилитация пациентов с синдромом слабости дыхательной мускулатуры
- Индивидуальный подбор параметров стимуляции
- Неинвазивная и безболезненная методика



Нейрософт

www.neurosoft.com, info@neurosoft.com
Телефоны: +7 4932 24-04-34, +7 4932 95-99-99
Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5

Реклама



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

3^{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 T.N. Pomilujko

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 3. 1-60.
Submitted: 08.09.2022.
©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

О.П. Сидорова, А.С. Котов, М.С. Бунак, Ю.Н. Филлюшкин

Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.А. Супонева, Е.А. Мельник, А.С. Арестова, Д.Г. Юсупова, А.А. Зимин,
А.Б. Зайцев, Н.В. Полехина, Г.А. Гатина, Ramchandani Nisha Mohan,
Bundhun Pratish, Е.А. Головнева, Е.В. Гнедовская, Д.А. Гришина*

**Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической
приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy –
Patient Reported Index, CAP-PRI) в России 17**

*И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, А.А. Римкевичус,
М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*

**Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции
при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу,
основанному на метапластичности 26**

А.В. Диль, В.Д. Назаров, Д.В. Сидоренко, С.В. Лапин, В.Л. Эмануэль

**Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1*
при спинальной мышечной атрофии 5q 36**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

**Первое описание семейного случая спиноцеребеллярной атаксии
14-го типа в России 45**

Г.Е. Руденская, С.С. Никитин, О.Л. Шатохина, О.А. Щагина

**Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое
наблюдение и обзор литературы 52**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 59

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>O.P. Sidorova, A.S. Kotov, M.S. Bunak, Yu.N. Filyushkin</i> New classification of limb-girdle muscular dystrophy	10
---	----

ORIGINAL REPORTS

<i>N.A. Suponeva, E.A. Melnik, A.S. Arestova, D.G. Yusupova, A.A. Zimin, A.B. Zaytsev, N.V. Polekhina, G.A. Gatina, Ramchandani Nisha Mohan, Bundhun Pratish, E.A. Golovneva, E.V. Gnedovskaya, D.A. Grishina</i> Validation Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) in Russia for CIDP patients	17
<i>I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, A.H. Zabirowa, D. Yu. Lagoda, A.A. Rimkevichus, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov</i> Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience.	26
<i>A.V. Dil, V.D. Nazarov, D.V. Sidorenko, S.V. Lapin, V.L. Emanuel</i> Characteristics of genetic changes in the <i>SMN1</i> gene in spinal muscular atrophy 5q	36

CLINICAL CASE

<i>E.P. Nuzhnyy, N. Yu. Abramychева, S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin</i> The first family case of spinocerebellar ataxia type 14 in Russia	45
<i>G.E. Rudenskaya, S.S. Nikitin, O.L. Shatokhina, O.A. Shchagina</i> Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review	52

INFORMATION FOR AUTHORS	59
--	----

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-10-16



Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии

О.П. Сидорова, А.С. Котов, М.С. Бунак, Ю.Н. Филюшкин*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2***Контакты:** Ольга Петровна Сидорова sidorovaop2019@mail.ru

Приводится новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии, принятой в 2018 г. Рассмотрены причины, по которым возникла необходимость пересмотра классификации, дается новое определение этой патологии. Приводятся заболевания, которые были исключены из новой классификации поясно-конечностных мышечных дистрофий из-за несоответствия новому определению этой формы патологии. Представлено сопоставление мышечных дистрофий в соответствии с новой и старой классификациями. Указаны гены, ответственные за развитие различных форм этой патологии, а также белки поперечно-полосатой мускулатуры, синтез которых нарушается. Показано, что мутация в одном гене может приводить к разным типам наследования поясно-конечностных мышечных дистрофий, что важно учитывать при проведении пренатальной диагностики. Пересмотренная классификация позволит вводить новые формы первично-мышечной патологии по мере выявления новых мутаций в генах, ответственных за эти заболевания.

Ключевые слова: поясно-конечностная мышечная дистрофия, миопатия, классификация**Для цитирования:** Сидорова О.П., Котов А.С., Бунак М.С., Филюшкин Ю.Н. Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):10–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-10-16

New classification of limb-girdle muscular dystrophy

O.P. Sidorova, A.S. Kotov, M.S. Bunak, Yu.N. Filyushkin*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia***Contacts:** Olga Petrovna Sidorova sidorovaop2019@mail.ru

A new classification of limb-girdle muscular dystrophy, which was adopted in 2018, is given. The reasons why there was a need to revise the classification are indicated. A new definition of this pathology is given. The diseases that were excluded from the new classification of limb-girdle muscular dystrophy due to inconsistency with the new definition of this form of pathology are given. A comparison of the new and old classification of this group of muscular dystrophies is given. The genes responsible for the development of various forms of this pathology are indicated, as well as proteins of striated musculature, the synthesis of which is disrupted. It has been shown that a mutation in one gene can lead to different types of inheritance of limb-girdle muscular dystrophy, which is important to take into account when conducting prenatal diagnostics. The new classification will allow introducing new forms of this pathology as new mutations in disease genes are detected.

Keywords: limb-girdle muscular dystrophy, myopathy, classification**For citation:** Sidorova O.P., Kotov A.S., Bunak M.S., Filyushkin Yu.N. New classification of limb-girdle muscular dystrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):10–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-10-16

Введение

Исторически сложилось так, что классификация и номенклатура заболеваний не были систематическими, а болезни классифицировались либо по этиологии,

либо по клиническим проявлениям, органам-мишеням и т.д. Во многих случаях синдромы и болезни назывались по имени ученых, впервые их описавших. Совершенствование понимания патогенеза заболеваний

и идентификация генов, ответственных за их развитие, привели к созданию систем кодирования нозологий, которые регулярно обновляются и пересматриваются. С одной стороны, существует реальная потребность в пересмотре номенклатуры и систем классификации болезней и их обновлении в соответствии с новыми данными и стандартами кодирования, с другой — изменение названий болезней может сбивать с толку специалистов здравоохранения и больных.

Увеличение числа новых генов при наследственных нервно-мышечных заболеваниях предполагает совершенствование классификации, а поясно-конечностные мышечные дистрофии представляют собой группу заболеваний, для которых предыдущая классификация уже неактуальна. Консорциум клинических экспертов по классификации заболеваний, пациентов и представителей пациентских организаций собирался в 2017 г. на 229-м семинаре европейского нервно-мышечного центра (ENMC), чтобы предложить актуальную систему классификации для этой гетерогенной группы болезней [1].

Определение поясно-конечностной мышечной дистрофии

Термин «поясно-конечностная мышечная дистрофия» (limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) был представлен в классической статье J. Walton и F. Nattrass в 1954 г. [2]. Хотя дословный перевод названия заболевания звучит как «конечностно-поясная мышечная дистрофия», в русскоязычной литературе принято называть эту форму болезни поясно-конечностной мышечной дистрофией из-за удобства произношения.

J. Walton и F. Nattrass выделили LGMD в отдельную клиническую единицу в ряду других самых распространенных форм мышечных дистрофий: X-сцепленная рецессивная мышечная дистрофия Дюшенна, аутосомно-доминантная лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (FSHD) и аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия. В их описании указывается, что категория «поясно-конечностная мышечная дистрофия», скорее всего, включает разнородную группу болезней.

Благодаря первым молекулярно-генетическим исследованиям ряда LGMD, проведенным в конце XX века, консорциум ENMC в 1995 г. достиг консенсуса по классификации подтипов LGMD [3]. Была введена буквенно-цифровая система, что позволило избежать неточной, часто длинной номенклатуры (например, «тяжелая детская аутосомно-рецессивная мышечная дистрофия» (SCARMD)) [3]. В этой классификации число «1» или «2» присваивалось в зависимости от аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного типа наследования, а буква — на основании порядка выявления сцепления с генетическим локусом или определения нового гена болезни.

По состоянию на 2014 г. было идентифицировано более 30 разных генетических подтипов LGMD [4].

Последнее аутосомно-рецессивное заболевание, которое предположительно относится к данной группе, было классифицировано как LGMD 2Z (последняя буква латинского алфавита) [5]. Как и при других наследственных заболеваниях, при которых отмечается большая генетическая гетерогенность, номенклатура LGMD стала серьезной проблемой из-за постоянного выявления все новых генетических форм. Благодаря новым диагностическим методам, таким как секвенирование экзона и генома, в будущем, вероятно, будет идентифицировано еще множество типов заболевания.

До формирования новой классификации не было единого мнения по номенклатуре вновь выявляемых форм. Система номенклатуры по умолчанию, применяемая онлайн-каталогом Mendelian Inheritance in Man (OMIM), присвоила бы название LGMD 2AA следующей выявленной аутосомно-рецессивной форме LGMD, что вызвало неприятие у клиницистов. Из-за этой проблемы возникла необходимость пересмотреть и изменить текущую номенклатуру LGMD.

За исключением аутосомного наследования, более 30 различных подтипов LGMD, перечисленных в предыдущей классификации, имеют мало общего. За последние 60 лет первоначальное клиническое определение LGMD оказалось полезным, но наше улучшившееся молекулярное и патогенетическое понимание подтипов LGMD позволяет ставить под сомнение и само это определение, и классификацию по фенотипическим проявлениям.

Подтипы LGMD очень различаются по возрасту начала, скорости прогрессирования заболевания и тяжести клинических проявлений. У них нет общего патологического механизма, который отличал бы их от других форм мышечной дистрофии, и прогрессирующая слабость мышц плечевого и тазового пояса не всегда является ведущим клиническим признаком [4, 6].

Достижения в области молекулярной генетики сделали номенклатуру LGMD крайне сложной, поскольку мутации в ряде генов, вызывающих некоторые из подтипов LGMD, также могут вызывать аллельные состояния, характеризующиеся другими фенотипическими проявлениями и более известные под другим названием [7]. Например, мутации в генах *CAV3*, *DYSF* и особенно в гене *TTN* связаны с дистальными миопатиями [8].

Концепция болезни — это искусственная конструкция, слово, необходимое для общения между людьми. Термин «болезнь» — это многомерное, детальное понятие, связанное с тем, как оно используется. Это может быть как узнаваемый набор признаков и симптомов (так называемый клинический подход), так и объект, обусловленный уникальным механизмом (патофизиологический подход), а также объект с уникальной эволюцией, прогнозом или определенной этиологией, или объект, определяемый тем, как группа больных

реагирует на определенное лечение. Заболевания — это дефекты биологических систем, некоторые из них группируются в семейства болезней, либо в небольшие, либо в более крупные.

При разработке системы классификации важно учитывать вопросы совместимости. Люди способны понимать различия в терминологии, в то время как для компьютеров необходимо установить эквивалентность, чтобы обеспечить взаимодействие между сетями. Существует множество проектов по фенотипической терминологии в большом количестве специализированных областей, и следует соблюдать 3 международных универсальных системы номенклатуры и классификации в области редких заболеваний: OMIM [9] для менделевских болезней, Human Phenotype Ontology (HPO) [10] для болезней с особенностями фенотипа и Orphanet [11] для клинических случаев. Эти 3 совместимые номенклатуры служат разным целям и дополняют друг друга.

После формирования новой классификации было решено сохранить термин «поясно-конечностная мышечная дистрофия» (LGMD). Некоторые особенности мышечных дистрофий были определены как важные для исключения других состояний, таких как врожденные мышечные дистрофии и миопатии. Предложено следующее определение LGMD: «Поясно-конечностная мышечная дистрофия — это генетически наследуемое заболевание, которое в первую очередь поражает скелетные мышцы, что приводит к прогрессирующей, преимущественно проксимальной мышечной слабости, обусловленной утратой мышечных волокон. Для того чтобы пояснично-конечностная мышечная дистрофия считалась отдельной нозологической формой, заболевание должно быть описано как минимум в 2 несвязанных семьях с пациентами, которые доросли до возраста самостоятельной ходьбы, при нем должны наблюдаться повышенная активность креатинкиназы в сыворотке крови и дегенеративные изменения в мышцах, выявляемые при магнитно-резонансной томографии и гистологическом исследовании».

В старой классификации слабость проксимальных мышц и генетическая наследственность не входили в исходное определение как важные факторы LGMD. Термин «генетический» был выбран, чтобы учесть будущие открытия ди- или полигенных LGMD. Для различения LGMD и врожденных мышечных дистрофий предлагается учитывать такой признак, как начало заболевания после того, как пациент в детстве начал самостоятельно ходить или не начинал ходить из-за мышечной слабости. Это считается предпочтительнее установки возрастного предела начала заболевания. Повышенная активность креатинкиназы в сыворотке крови наблюдается почти у всех пациентов с LGMD на ранних стадиях болезни и связана с разрушением мышечных волокон, что считается признаком мышечной дистрофии. Дегенеративные изменения мышц,

выявляемые по данным магнитно-резонансной томографии, определяются как замена скелетных мышц жировой тканью, обнаруженная на стандартных аксиальных изображениях, взвешенных по T1. Дистрофические изменения, отмечаемые при гистологическом исследовании мышц, включают некроз и регенерацию волокон, а также увеличение степени фиброза и количества жировой ткани. Термин «патология терминальной стадии» относится к прогрессирующему замещению фиброзно-жировой тканью, наблюдаемому при гистологическом исследовании, и/или полному замещению мышечной ткани жиром, обнаруживаемому с помощью магнитно-резонансной томографии. Чтобы вновь обнаруженное состояние считалось LGMD, оно должно соответствовать всем вышеперечисленным критериям и быть описано как минимум в 2 несвязанных семьях в опубликованной литературе.

Новая классификация пояснично-конечностной мышечной дистрофии

После того как новое определение LGMD было применено к предыдущей классификации, 10 заболеваний больше не соответствовали ее критериям. Было предложено вместо этого рассматривать подобные состояния либо под их более часто используемыми названиями (например, «миофибрилярная миопатия» для LGMD 1E и LGMD 2R, вызванная мутациями в гене *DES*), либо как отдельные состояния. Подчеркивается, что состояния, которые больше не считаются LGMD, по-прежнему будут иметь идентичность, по которой они чаще упоминаются, и остаются неизменными с точки зрения диагностики и лечения. Каталог OMIM и номенклатура Orphanet также продолжат перечислять ранее присвоенные имена в своих записях номенклатуры болезней.

Новая классификация подтипов LGMD проводится по следующей формуле: «LGMD, наследование (D или R), порядок обнаружения (номер), затронутый белок».

В табл. 1 приведен список форм LGMD согласно предложенному определению и классификации, в табл. 2 — сопоставление предыдущей и новой классификаций LGMD.

Значительная группа пациентов с миопатией Бетлема и более легкими мышечными дистрофиями, связанными с ламинином $\alpha 2$, соответствует предложенному определению LGMD, и поэтому также была включена в качестве одного из подтипов. Было высказано мнение о том, что, включив эти заболевания, врачи будут более склонны рассматривать их как часть дифференциальной диагностики LGMD, особенно когда пациенты в первую очередь обращаются со слабостью в мышечном поясе и повышенной активностью креатинкиназы сыворотки крови.

Предполагается, что если состояние соответствует предложенному определению LGMD при отсутствии

Таблица 1. Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии (D. Straub et al., 2018)

Table 1. New classification of limb-girdle muscular dystrophy (D. Straub et al., 2018)

Аутосомно-доминантные поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД Д) Autosomal dominant lumbar-limb muscular dystrophy (LGMD D)		Аутосомно-рецессивные поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД Р) Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy (LGMD R)	
ПКМД D1 LGMD D1	DNAJB6-связанная DNAJB6-related	ПКМД R1 LGMD R1	Калпаин-3-связанная Kalpain-3-related
ПКМД D2 LGMD D2	TNPO3-связанная TNPO3-related	ПКМД R2 LGMD R2	Дисферлин-связанная Dysferlin-related
ПКМД D3 LGMD D3	HNRNPDL-связанная HNRNPDL-related	ПКМД R3 LGMD R3	α -саркогликан-связанная α -sarcoglycan-related
ПКМД D4 LGMD D4	Калпаин-3-связанная Kalpain-3-related	ПКМД R4 LGMD R4	β -саркогликан-связанная β -sarcoglycan-related
ПКМД D5 LGMD D5	Коллаген-6-связанная Collagen-6-related	ПКМД R5 LGMD R5	γ -саркогликан-связанная γ -sarcoglycan-related
—	—	ПКМД R6 LGMD R6	δ -саркогликан-связанная δ -sarcoglycan-related
—	—	ПКМД R7 LGMD R7	Телетонин-связанная Teletonin-related
—	—	ПКМД R8 LGMD R8	TRIM32-связанная TRIM32-related
—	—	ПКМД R9 LGMD R9	FKRP-связанная FKRP-related
—	—	ПКМД R10 LGMD R10	Титин-связанная Titin-related
—	—	ПКМД R11 LGMD R11	POMT1-связанная POMT1-related
—	—	ПКМД R12 LGMD R12	Аноктамин-5-связанная Anoctamin-5-related
—	—	ПКМД R13 LGMD R13	Фукутин-связанная Fukutin-related
—	—	ПКМД R14 LGMD R14	POMT2-связанная POMT2-related
—	—	ПКМД R15 LGMD R15	POMGnT1-связанная POMGnT1-related
—	—	ПКМД R16 LGMD R16	α -дистрогликан-связанная α -dystroglycan-related
—	—	ПКМД R17 LGMD R17	Плектин-связанная Plectin-related
—	—	ПКМД R18 LGMD R18	TRAPPC11-связанная TRAPPC11-related
—	—	ПКМД R19 LGMD R19	GMPPB-связанная GMPPB-related
—	—	ПКМД R20 LGMD R20	ISPD-связанная GMPPB-related
—	—	ПКМД R21 LGMD R21	POGLUT1-связанная POGLUT1-related
—	—	ПКМД R22 LGMD R22	Коллаген-6-связанная Collagen-6-related
—	—	ПКМД R23 LGMD R23	Ламин- α 2-связанная Lamin- α 2-related
—	—	ПКМД R24 LGMD R24	POMGNT2-связанная POMGNT2-related

Таблица 2. Сопоставление предыдущей и новой классификаций поясно-конечностной мышечной дистрофии [1]
Table 2. Comparison of the previous and new classification of limb-girdle muscular dystrophy [1]

Старое название Old name	Ген Gene	Предлагаемая новая номенклатура Proposed new nomenclature	Причина для исключения Reason for exclusion
ПКМД 1A LGMD 1A	<i>MYOT</i>	Миофибриллярная миопатия Myofibrillary myopathy	Дистальная миопатия Distal myopathy
ПКМД 1B LGMD 1B	<i>LMNA</i>	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (ЭДМД) Emery–Dreyfus muscular dystrophy (EDMD)	Высокий риск сердечной аритмии; ЭДМД-фенотип High risk of cardiac arrhythmia; EDMD phenotype
ПКМД 1C LGMD 1C	<i>CAV3</i>	Болезнь пульсирующих мышц Rippling muscle disease	Основные клинические симптомы — болезнь пульсирующих мышц и миалгия The main clinical symptoms are pulsating muscle disease and myalgia
ПКМД 1D LGMD 1D	<i>DNAJB6</i>	ПКМД Д1 DNAJB6-связанная LGMD D1 DNAJB6-related	—
ПКМД 1E LGMD 1E	<i>DES</i>	Миофибриллярная миопатия Myofibrillary myopathy	Исходно неправильное включение, так как слабость мышц дистальная и есть кардиомиопатия Initially incorrect inclusion, since the weakness is distal and cardiomyopathy
ПКМД 1F LGMD 1F	<i>TNP03</i>	ПКМД Д2 TNP03-связанная LGMD D2 TNP03-related	—
ПКМД 1G LGMD 1G	<i>HNRNPDL</i>	ПКМД Д3 HNRNPDL-связанная LGMD D3 HNRNPDL-related	—
ПКМД 1H LGMD 1H	?	Не подтверждено Not confirmed	Неправильное включение Incorrect inclusion
ПКМД 1I LGMD 1I	<i>CAPN</i>	ПКМД Д4 калпаин-4-связанная LGMD D4 calpain-4-related	—
ПКМД 2A LGMD 2A	<i>CAPN</i>	ПКМД Р1 калпаин-3-связанная LGMD R1 calpain-3-related	—
ПКМД 2B LGMD 2B	<i>DYSF</i>	ПКМД Р2 дисферлин-связанная LGMD R2 dysferlin-related	—
ПКМД 2C LGMD 2C	<i>SGCG</i>	ПКМД Р5 γ -саркогликан-связанная LGMD R5 γ -sarcoglycan-bound	—
ПКМД 2D LGMD 2D	<i>SGCA</i>	ПКМД Р3 α -саркогликан-связанная LGMD R3 α -sarcoglycan-bound	—
ПКМД 2E LGMD 2E	<i>SGCB</i>	ПКМД Р4 β -саркогликан-связанная LGMD R4 β -sarcoglycan-related	—
ПКМД 2F LGMD 2F	<i>SGCD</i>	ПКМД Р6 δ -саркогликан-связанная LGMD R6 δ -sarcoglycan-bound	—
ПКМД 2G LGMD 2G	<i>TCAP</i>	ПКМД Р7 телетонин-связанная LGMD R7 teletonin-related	—
ПКМД 2H LGMD 2H	<i>TRIM32</i>	ПКМД Р8 TRIM32-связанная LGMD R8 TRIM32-linked	—
ПКМД 2I LGMD 2I	<i>FKRP</i>	ПКМД Р9 FKRP-связанная LGMD R9 FKRP-related	—
ПКМД 2J LGMD 2J	<i>TTN</i>	ПКМД Р10 титин-связанная LGMD R10 titin-related	—
ПКМД 2K LGMD 2K	<i>POMT1</i>	ПКМД Р11 POMT1-связанная LGMD R11 POMT1-related	—
ПКМД 2L LGMD 2L	<i>ANO5</i>	ПКМД Р12 аноктамин-5-связанная LGMD R12 anoctamin-5-related	—
ПКМД 2M LGMD 2M	<i>FKTN</i>	ПКМД Р13 фукутин-связанная LGMD R13 fukutin-related	—

Окончание таблицы 2

End of table 2

Старое название Old name	Ген Gene	Предлагаемая новая номенклатура Proposed new nomenclature	Причина для исключения Reason for exclusion
ПКМД 2N LGMD 2N	<i>POMT2</i>	ПКМД Н14 POMT2-связанная LGMD N14 POMT2-related	—
ПКМД 2O LGMD 2O	<i>POMGnT1</i>	ПКМД Р15 POMGnT1-связанная LGMD R15 POMGnT1-related	—
ПКМД 2P LGMD 2P	<i>DAG1</i>	ПКМД Р16 α -дистрогликан-связанная LGMD R16 α -dystroglycan-bound	—
ПКМД 2Q LGMD 2Q	<i>PLEC</i>	ПКМД Р17 плектин-связанная LGMD R17 plectin-related	—
ПКМД 2R LGMD 2R	<i>DES</i>	Миофибриллярная миопатия Myofibrillary myopathy	Дистальная миопатия Distal myopathy
ПКМД 2S LGMD 2S	<i>TRAPPC11</i>	ПКМД Р18 TRAPPC11-связанная LGMD R18 TRAPPC11-related	—
ПКМД 2T LGMD 2T	<i>GMPPB</i>	ПКМД Р19 GMPPB-связанная LGMD R19 GMPPB-related	—
ПКМД 2U LGMD 2U	<i>ISPD</i>	ПКМД Р20 ISPD-связанная LGMD R20 ISPD-related	—
ПКМД 2V LGMD 2V	<i>GAA</i>	Болезнь Помпе Pompe disease	Известное заболевание с гистологическими изменениями A known disease with histological changes
ПКМД 2W LGMD 2W	<i>PINCH2</i>	PINCH-2-связанная миопатия PINCH-2-related myopathy	Сообщение в 1 семье A message in one family
ПКМД 2X LGMD 2X	<i>BVES</i>	BVES-связанная миопатия BVES-related myopathy	Сообщение в 1 семье A message in one family
ПКМД 2Y LGMD 2Y	<i>TOR1AIP1</i>	TOR1AIP1-связанная миопатия TOR1AIP1-related myopathy	Сообщение в 1 семье A message in one family
ПКМД 2Z LGMD 2Z	<i>POGLUT1</i>	ПКМД Р21 POGLUT1-связанная LGMD R21 POGLUT1-related	—
Рецессивная миопатия Бетлема Bethlem myopathy, recessive	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i>	ПКМД Р22 коллаген-6-связанная LGMD R22 collagen-6-related	—
Доминантная миопатия Бетлема Bethlem myopathy, dominant	<i>COL6A1, COL6A2, COL6A3</i>	ПКМД Д5 коллаген-6-связанная LGMD D5 collagen-6-related	—
Мышечная дистрофия ламин- α 2-связанная Laminin- α 2-related muscular dystrophy	<i>LAMA2</i>	ПКМД Р23 ламин- α 2-связанная LGMD R23 lamin- α 2-related	—
Мышечная дистрофия POMGNT2-связанная POMGNT2-related muscular dystrophy	<i>POMGNT2</i>	ПКМД Р24 POMGNT2-связанная LGMD R24 POMGNT2-related	—

Примечание. Название пояснично-конечностных мышечных дистрофий, связанных с саркогликаном, обусловлено порядком открытия генов. ПКМД — пояснично-конечностная мышечная дистрофия.

Note. Sarcoglycan-related limb-girdle muscular dystrophies are named after the order in which the genes were discovered. LGMD — limb-girdle muscular dystrophy.

идентифицированной мутации гена, его следует относить к группе «ПМКД неклассифицированная» до тех пор, пока не будет получено молекулярно-генетическое подтверждение причины болезни. Несмотря на стремление к созданию надежной системы классификации, понятно, что всегда будут наличествовать исключения из правил и что мутации в генах LGMD могут привести к фенотипам, которые не будут соответствовать предлагаемым критериям пересмотренного определения LGMD. Из-за генетических, эпигенетических или средовых модификаторов либо мутаций более чем в 1 известном гене болезни пациенты с явными патогенными вариантами генов LGMD будут иногда демонстрировать фенотип, отклоняющийся от «типичной» клинической картины. Таким образом, предложенная классификация LGMD может служить только руководством для постановки конкретного диагноза пациенту.

Мышечная дистрофия Дюшенна и мышечная дистрофия Беккера соответствуют определению LGMD,

однако они не были включены в новую классификацию.

Выводы

Новое определение LGMD четко артикулирует ее отличия от других форм мышечных дистрофий. Новая классификация позволяет добавлять новые формы заболевания к списку существующих подтипов LGMD.

Варианты мышечных дистрофий, которые больше не относятся к LGMD, нередко имеют более часто используемое название (например, миофибриллярная миопатия, мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса) и не будут меняться с точки зрения диагноза или лечения. Пациенты по-прежнему будут принадлежать к определенной нозологической группе и получать прежние уход и лечение.

Были добавлены 4 новые формы LGMD, соответствующие предложенному определению, что должно помочь клиницистам при обследовании пациентов с фенотипическими проявлениями мышечной дистрофии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Straub D., Murphy A., Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2018;28(8):702–10. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007
2. Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954;77:169–231. DOI: 10.1093/brain/77.2.169
3. Bushby K.M., Beckmann J.S. The limb-girdle muscular dystrophies – proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord* 1995;5:337–43. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00005-8
4. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol* 2014;33:1–12.
5. Servián-Morilla E., Takeuchi H., Lee T.V. et al. A POGUT1 mutation causes a muscular dystrophy with reduced Notch signaling and satellite cell loss. *EMBO Mol Med* 2016;8:1289–309. DOI: 10.15252/emmm.201505815
6. Murphy A.P., Straub V. The classification, natural history and treatment of the limb girdle muscular dystrophies. *J Neuromuscul Disord* 2015;2:7–19. DOI: 10.3233/JND-150105
7. Thompson R., Straub V. Limb-girdle muscular dystrophies – international collaborations for translational research. *Nat Rev Neurol* 2016;12:294–309. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.35
8. Savarese M., Sarparanta J., Vihola A. et al. Increasing role of titin mutations in neuromuscular disorders. *J Neuromuscul Dis* 2016;3:293–308. DOI: 10.3233/JND-160158
9. Amberger J.S., Hamosh A. Searching Online mendelian inheritance in man (OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes. *Curr Protoc Bioinformatics* 2017;58:1.2.1–12. DOI: 10.1002/cpbi.27
10. Yöhler S., Vasilevsky N.A., Engelstad M. et al. The human phenotype ontology in 2017. *Nucleic Acids Res* 2017;45:D865–76. DOI: 10.1093/nar/gkw1039
11. Aymé S., Bellet B., Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:35. DOI: 10.1186/s13023-015-0251-8

Вклад авторов

О.П. Сидорова: работа с литературой, написание и редактирование текста статьи, оформление таблиц;

А.С. Котов, М.С. Бунак, Ю.Н. Филюшкин: работа с литературой, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

O.P. Sidorova: work with literature, writing and editing the article, designing tables;

A.S. Kotov, M.S. Bunak, Yu.N. Filyushkin: work with literature, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

О.П. Сидорова / O.P. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-4113-5799>

М.С. Бунак / M.S. Bunak: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Ю.Н. Филюшкин / Yu.N. Filyushkin: <https://orcid.org/0000-0001-8283-396X>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 11.05.2022. **Принята к публикации:** 01.06.2022.

Article submitted: 11.05.2022. **Accepted for publication:** 01.06.2022.

Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI) в России

Н.А. Супонева¹, Е.А. Мельник¹, А.С. Арестова¹, Д.Г. Юсупова¹, А.А. Зимин¹, А.Б. Зайцев², Н.В. Полехина¹, Г.А. Гатина³, Ramchandani Nisha Mohan⁴, Bundhun Pratish⁵, Е.А. Головнева¹, Е.В. Гнедовская¹, Д.А. Гришина¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367000 Махачкала, площадь Ленина, 1;

⁴Kenyatta National Hospital; Hospital Road, Upper Hill, Nairobi 00202, Kenya;

⁵Victoria Hospital; Candos, Quatre Bornes 7235, Mauritius

Контакты: Евгения Александровна Мельник evmel88@gmail.com

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – самая частая из иммуноопосредованных полинейропатий. Для ХВДП характерны многолетнее прогрессирующее или рецидивирующее течение, развитие неврологического дефицита и инвалидизации, в связи с чем важен мониторинг качества жизни пациентов. Представлены результаты 1-го и 2-го этапов валидации русскоязычной версии опросника Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) для оценки качества жизни у пациентов с иммуноопосредованными полинейропатиями.

Цель исследования – проведение валидации опросника CAP-PRI у пациентов с ХВДП с разработкой его русскоязычной версии.

Материалы и методы. В исследование было включено 85 пациентов с ХВДП, диагностированной на основании критериев EAN/PNS 2021. На 1-м этапе проведена лингвистическая валидация оригинальной англоязычной версии опросника согласно общепринятым рекомендациям: 2 русскоязычными профессиональными переводчиками в сфере медицины выполнен прямой перевод оригинальной англоязычной шкалы, обратный перевод осуществлен носителями языка с медицинским образованием. На 2-м этапе валидации проводилось исследование психометрических показателей разработанного русскоязычного варианта.

Результаты. Разработана русскоязычная версия опросника CAP-PRI с высоким уровнем надежности, содержательной валидности и чувствительности.

Заключение. Представленная официальная русскоязычная версия опросника для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (CAP-PRI) рекомендована для отечественной клинической практики и научно-исследовательской работы с целью оценки качества жизни пациентов. Дополнительно показана связь между улучшением качества жизни и уменьшением выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации и утомляемости (по результатам оценок по шкалам IRODS, NIS и FSS).

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, лингвокультурная адаптация, качество жизни, опросник для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией, Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI, русскоязычная версия

Для цитирования: Супонева Н.А., Мельник Е.А., Арестова А.С. и др. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI) в России. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):17–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25

Validation Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) in Russia for CIDP patients

N.A. Suponeva¹, E.A. Melnik¹, A.S. Arestova¹, D.G. Yusupova¹, A.A. Zimin¹, A.B. Zaytsev², N.V. Polekhina¹, G.A. Gatina³, Ramchandani Nisha Mohan⁴, Bundhun Pratish⁵, E.A. Golovneva¹, E.V. Gnedovskaya¹, D.A. Grishina¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad Lenina, Makhachkala 367000, Russia;

⁴Kenyatta National Hospital; Hospital Road, Upper Hill, Nairobi 00202, Kenya;

⁵Victoria Hospital; Candos, Quatre Bornes 7235, Mauritius

Contacts: Evgeniya Aleksandrovna Melnik evmel88@gmail.com

Background. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most common immune-mediated polyneuropathy. CIDP is characterized by a long-term progressive or recurrent course of the disease and the development of neurological deficits and disability, it is important to assess the quality of life of patients. The paper presents the results of the first and second steps of validation of the Chronic acquired polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) questionnaire designed to assess quality of life in patients with immune-mediated polyneuropathy.

Aim. To develop the Russian version of the CAP-PRI questionnaire.

Materials and methods. 85 patients with CIDP (according to EAN/PNS 2021 criteria) were enrolled. At the first step we conducted linguocultural validation according to the standard protocol. Two Russian-speaking professional translators in the field of medicine performed direct translation of the original English-language questionnaire, and the back translation was performed by native speakers with a medical background. At the second step the psychometric parameters were evaluated.

Results. The developed Russian version of the CAP-PRI questionnaire demonstrated a high level of reliability, validity and sensitivity.

Conclusion. The Russian version of the CAP-PRI questionnaire is recommended for clinical practice and research. In addition, the relationship between improved quality of life and the reduction of neurological deficits, disability and fatigue (as assessed by the IRODS, NIS and FSS scales) has been shown.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, linguocultural validation, quality of life, Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRI, Russian version

For citation: Suponeva N.A., Melnik E.A., Arestova A.S. et al. Validation Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRI) in Russia for CIDP patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022; 12(3):17–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – самая частая из хронических иммуноопосредованных полинейропатий, с распространенностью на всю численность населения в мире 2,81 случая на 100 тыс. человек [1]. Сегодня под ХВДП понимают гетерогенную группу дизиммунных нейропатий, включающую типичный вариант с развитием прогрессирующей или рецидивирующей симметричной проксимальной и дистальной слабости, сенсорных нарушений и другие варианты заболевания: мультифокальный, дистальный, фокальный, чисто моторный и чисто сенсорный. Диагноз ХВДП устанавливается на основании клинических, электрофизиологических и поддерживающих критериев, предложенных Европейской академией неврологии и Обществом периферической нервной системы в 2021 г. (European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (EAN/PNS), 2021) [2]. Для ХВДП характерно многолетнее течение болезни, в большинстве случаев развивается неврологичес-

кий дефицит разной степени выраженности: от легкого, не влияющего на самообслуживание и передвижение, до тяжелого, приводящего к прогрессирующей инвалидизации; больным часто требуется долгосрочная поддерживающая патогенетическая терапия 1-й и/или 2-й линии, что в совокупности влияет на качество жизни пациентов [3–5]. Наряду с объективной оценкой степени неврологического дефицита (Neuropathy Impairment Score, NIS) и суммарной оценкой мышечной силы (Medical Research Council sum score, MRCss), степени инвалидизации (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) [6–8], проводимыми специалистами, существует необходимость динамического контроля субъективной оценки пациента своего функционального и психологического статуса, так как своевременная коррекция нейропсихологического аспекта имеет значение для улучшения качества жизни пациента и субъективной оценки ответа на терапию. Для оценки качества жизни пациентов в клинических исследованиях и рутинной практике широко используются шкалы 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36), EuroQoL 5-Dimension Questionnaire

(EQ-5D), к сожалению, не позволяющие анализировать особенности течения болезни и степень ограничений, связанных непосредственно с полинейропатией [9, 10]. Для решения этой задачи K.G. Gwathmey и соавт. в 2015 г. разработали специальный опросник для пациентов с хронической иммуноопосредованной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index, CAP-PRI). Опросник включает 15 утверждений, оценивающих качество жизни по следующим сферам: физическое состояние, социальная активность, эмоциональное состояние и боль. Больному предлагается оценить, насколько каждое из этих утверждений соответствует его состоянию за последние несколько недель, и выбрать 1 из 3 вариантов ответа («не соответствует», «частично соответствует», «полностью соответствует»). Достоинствами опросника являются лаконичность и простота в использовании, что позволяет применять его как в рутинной врачебной практике, так и в клинических исследованиях [11]. Оригинальная версия опросника представлена на рис. 1. В 2018 г. разработчиками опросника была проведена его валидация для пациентов с диабетической полинейропатией [12]. Согласно доступным данным, кроме США валидация опросника была проведена в Сербии в 2019 г. [13], показана стабильность психометрических показателей опросника CAP-PRI при динамическом наблюдении за состоянием пациентов, а также высокая корреляция между оценками по шкалам CAP-PRI и INCAT [14]. V. Vu и соавт. продемонстрировали эффективность использования CAP-PRI при контроле за состоянием пациентов с ХВДП на фоне лечения иммуноглобулином для подкожного введения [15]. Опросник CAP-PRI широко используется во всем мире, но в России до настоящего времени инструмент не валидирован и не используется в научных исследованиях. Учитывая большое число пациентов с приобретенными хроническими полинейропатиями, в том числе иммуноопосредованными, наблюдающихся в нашем центре, было принято решение валидировать опросник качества жизни CAP-PRI с целью его внедрения в клиническую практику и исследовательскую работу.

Цель исследования — проведение валидации опросника CAP-PRI у пациентов с ХВДП с разработкой официальной русскоязычной версии.

Материалы и методы

Лингвокультурная адаптация опросника и протокол его валидации были согласованы с профессором, руководителем отделения нервно-мышечных болезней Университета Вирджинии США, доктором Ted M. Burns, который является одним из разработчиков оригинальной версии. Валидационное исследование, включая лингвокультурную адаптацию, было проведено согласно общепринятым рекомендациям [16–19].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient-Reported Index (CAP-PRI)			
Patient instructions: Please indicate how true each statement has been (for example, over past few weeks)			
	Not at all	A little bit	A lot
	0	1	2
1. I am frustrated by my neuropathy.			
2. I am bothered by pain from neuropathy.			
3. I am off balance when walking because of my neuropathy.			
4. I have trouble getting dressed because of my neuropathy.			
5. I have trouble sleeping because of my neuropathy.			
6. I am bothered by my limitations in performing my work (include work at home) because of my neuropathy.			
7. I have trouble driving because of my neuropathy.			
8. I am dependent on others because of my neuropathy.			
9. I am depressed about my neuropathy.			
10. I am falling because of my neuropathy.			
11. I am preoccupied with my neuropathy.			
12. I am unable to do all the leisure activities that I want to do because of my neuropathy.			
13. I am worn out because of my neuropathy.			
14. I have trouble eating because of my neuropathy.			
15. I have trouble doing activities around the house because of my neuropathy.			
Total score:			

Рис. 1. Опросник для пациентов с хронической иммуноопосредованной полинейропатией (CAP-PRI)

Fig. 1. Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient-Reported Index (CAP-PRI)

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом ХВДП в соответствии с диагностическими критериями ХВДП EAN/PNS 2021 [2] и подписавшие информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных. При выявлении тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации пациенты не включались в исследование.

Валидация опросника CAP-PRI проводилась в 2 этапа: 1-й — лингвокультурная адаптация; 2-й — исследование его психометрических показателей.

Этап I. Лингвокультурная адаптация. Изначально выполнены прямой и обратный переводы, организовано заседание экспертной комиссии. Далее проведено пилотное тестирование на выборке пациентов ($n = 50$) с диагнозом ХВДП, наблюдающихся в Центре заболеваний

периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (38 пациентов с типичным вариантом ХВДП и 12 пациентов с мультифокальным вариантом ХВДП). В пилотном исследовании все пациенты были носителями русского языка. Медиана возраста пациентов составила 49 лет (межквартильный размах: 34,5; 57,5), в группе преобладали женщины (28/22). Пилотное тестирование проводилось в день планового консультативного приема.

Этап II. Исследование психометрических показателей русскоязычной версии опросника CAP-PRI. На 2-м этапе работы в соответствии с общепринятыми принципами апробации шкал и опросников оценивались ретестовая надежность, содержательная валидность, внутренняя согласованность и чувствительность инструмента. Оценка по шкале CAP-PRI проводилась опытным врачом-неврологом, специалистом в области нервно-мышечных заболеваний. В соответствии с хронологическим порядком оценка по опроснику при 1-м, 2-м и 3-м визитах врача обозначалась как «A1», «A2» и «A3» соответственно.

Исследование содержательной валидности проводилось путем опроса 7 неврологов — экспертов ФГБНУ «Научный центр неврологии», имеющих опыт работы с пациентами с полинейропатиями не менее 5 лет, относительно того, насколько содержание разработанной русскоязычной версии опросника соответствует задачам, для решения которых он используется.

Для изучения чувствительности инструмента, т.е. возможности выявлять динамику состояния пациентов, сравнивались баллы по шкале при первом и заключительном визитах (A1–A3).

Для оценки психометрических показателей в исследовании было включено 85 пациентов с ХВДП, из них 46 женщин (средний возраст пациентов составил $46,2 \pm 13,8$ года), наблюдающихся в Центре заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии». Расчет достаточного объема выборки был проведен согласно общепринятым рекомендациям. Размер выборки 85 человек обеспечил достаточный уровень репрезентативности, что позволило благодаря характеру распределения выборки использовать параметрические методы статистики. При исследовании психометрических параметров опросника применяли следующие методы статистического анализа данных: ретестовую надежность оценивали посредством коэффициента корреляции Пирсона, внутреннюю согласованность — посредством коэффициента альфы Кронбаха, чувствительность — с помощью *t*-критерия. Для выявления факторов, влияющих на оценку по шкале CAP-PRI, был проведен множественный линейный регрессионный анализ с предварительным включением большого количества рассматриваемых факторов анамнеза. Для оценки взаимосвязей между показателями качества жизни и клиническими шкалами проводился корреляционный анализ Спирмена.

Во всех случаях проверки статистических гипотез значимым уровнем различий считался $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США).

Результаты

На этапе лингвокультурной адаптации изначально осуществлен прямой перевод оригинальной версии опросника и инструкции к ней с английского языка на русский 2 независимыми медицинскими переводчиками. Далее выполнен обратный перевод общей русской версии на английский язык носителем английского языка, имеющим медицинское образование. После этого разработанная русскоязычная версия была обсуждена экспертной комиссией с участием переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участие в переводе, неврологов, работающих с пациентами с хроническими иммуноопосредованными полинейропатиями, и медицинского статистика. В ходе заседания экспертной комиссией было принято решение переформулировать утверждение «Из-за нейропатии я могу выполнять не все виды работы (в том числе по дому)» в «Проявления нейропатии ограничивают мою трудоспособность (включая работу на дому)», утверждена промежуточная версия опросника.

При проведении пилотного тестирования понимание и интерпретация инструкций утвержденной промежуточной версии опросника не вызвали трудностей у пациентов и врачей-исследователей. Подтверждены доступность и ясность текста опросника для пациентов без медицинского образования и российского врача. Однако у ряда пациентов при ответе на утверждение: «Проявления нейропатии мешают мне водить автомобиль» возникали затруднения в случае отсутствия автомобиля и использования общественного транспорта для передвижения, поэтому в ходе повторного заседания экспертной комиссии было решено переформулировать фразу в «Проявления нейропатии мешают мне пользоваться транспортом». Остальные коррективы не повлияли на изменение содержания или смысла вопросов. На 2-м заседании экспертной комиссии была утверждена финальная русскоязычная версия опросника (см. приложение).

Для оценки психометрических показателей русскоязычной версии опросника CAP-PRI в исследование было включено 85 пациентов с ХВДП. Медиана и межквартильный интервал (Me [IQR]) возраста составили 49 [34,5–57,5] лет, оценка по шкале CAP-PRI при 1-м визите — 11,0 [5,0–18,0] балла, возраст дебюта заболевания — 40,0 [28,0–51,0] года, срок катмнеза — 6,0 [1,2–10,0] года, период от дебюта заболевания до установления диагноза ХВДП — 4 [2,0–12,0] мес.

Надежность. Коэффициент корреляции Пирсона (*r*) при исследовании надежности test-retest составил 0,73 ($p < 0,0001$), что подтверждает высокий уровень

устойчивости шкалы к отклонениям, связанным с фактором времени.

В ходе исследования **внутренней согласованности** шкалы CAP-PRI показано, что коэффициент альфы Кронбаха (α) составляет 0,89 ($p < 0,0001$), что подтверждает очень высокий уровень показателя.

В ходе экспертной оценки, проведенной в рамках исследования **содержательной валидности**, получен высокий уровень показателя: 9,8 из 10 баллов.

Чувствительность. На фоне проводимого патогенетического лечения к заключительному визиту через 2 мес в выборке отмечалось статистически значимое снижение оценки по шкале CAP-PRI – 9,0 [3,0–13,0] балла (t -критерий, $p = 0,007$), что свидетельствует о высокой чувствительности шкалы. Динамика показателей по шкале CAP-PRI при первом и заключительном визитах представлена на рис. 2.

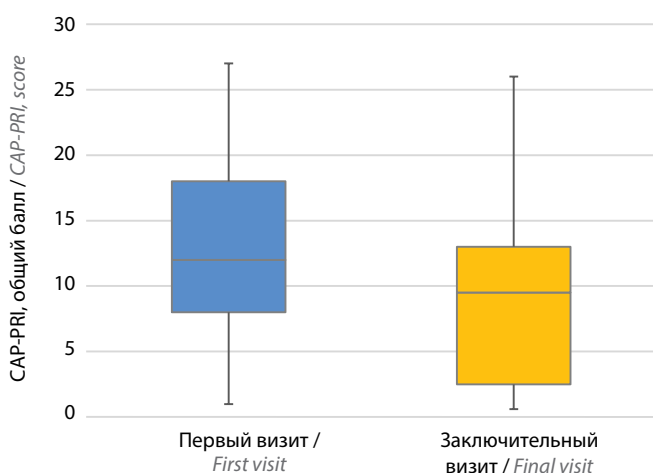


Рис. 2. Динамика показателей по шкале CAP-PRI при первом и заключительном визитах

Fig. 2. CAP-PRI scores at the first and final visits

Психометрические показатели русскоязычной версии опросника CAP-PRI представлены в табл. 1.

Анализ клинических данных для использования в практической деятельности. Для выявления факторов, влияющих на качество жизни пациентов по шкале CAP-PRI, проведен множественный линейный регрессионный анализ, в котором рассматривались следующие факторы: пол, возраст и наличие триггера в дебюте болезни, срок катмнеза, возраст при включении в исследование, оценка по шкалам NIS (Neuropathy Impairment Score), MRCss (Medical Research Council sum score), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment), IRODS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale), FSS (Fatigue severity scale), SF-36 (36-Item Short-Form Medical Outcomes Study, психологический и физический компонент здоровья), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

В результате расчетов получена следующая регрессионная модель, где итоговый балл по шкале CAP-PRI вычисляется по формуле:

$$\text{CAP-PRI} = 17,9 - 0,239 \times \text{IRODS} + 0,113 \times \text{FSS} + 0,059 \times \text{AO} + 0,160 \times \text{NIS-LE} - 2,42 \times \text{T} - 0,152 \times \text{FP} - 0,100 \times \text{SF-36-MH},$$

где IRODS – Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, FSS – Fatigue Severity Scale, AO (Age of Onset) – возраст в дебюте, NIS-LE – Neuropathy Impairment Score for Low Extremities – балл NIS для нижних конечностей, T (Trigger) – триггер (при наличии триггера $T = 1$, при его отсутствии $T = 0$), SF-36-MH – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study, Mental Health – психологический компонент здоровья шкалы 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study.

Данная регрессионная модель, с одной стороны, выделяет наиболее важные факторы высоких оценок

Таблица 1. Психометрические показатели русскоязычной версии опросника CAP-PRI

Table 1. Psychometric parameters of the Russian version of the CAP-PRI

Параметр Parameter	Элементы параметра Parameter elements	Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение показателя Threshold value	Результат Result	
				Показатель Value	p
Надежность Reliability	Внутренняя согласованность (A1) Internal consistency (A1)	Альфа Кронбаха Cronbach's alfa	0,8 и больше 0.8 or more	0,89	<0,0001
	Ретестовая надежность (A1-A2) Test-retest reliability (A1-A2)	Коэффициент корреляции Пирсона Pearson correlation coefficient	0,7 и более 0.7 or more	0,73	<0,0001
Валидность Validity	Содержательная валидность Content validity	Экспертная оценка Expert assessment	7/10 и выше 7/10 or higher	9,8/10	
Чувствительность Sensitivity	Чувствительность (A1-A3) Sensitivity (A1-A3)	t -критерий t -criteria	$p < 0,05$	–3,68	<0,007

по шкале CAP-PRI, с другой — позволяет прогнозировать качество жизни при модификации выявленных параметров (IRODS, NIS, FSS, SF-36), улучшая субъективную оценку качества проводимого патогенетического лечения и реабилитации.

Пример использования формулы вычисления итогового балла по шкале CAP-PRI. Пациент с ХВДП с оценкой по IRODS 10 баллов и оценкой по FSS 53 балла, с возрастом дебюта 40 лет, оценкой NIS для нижних конечностей 8 баллов, с наличием триггера в анамнезе, со сроком катамнеза 10 лет и оценкой психологического компонента здоровья SF-36, равной 28 баллов, будет иметь по шкале CAP-PRI итоговый балл 21. Данный пример показывает, что пациент с длительным катамнезом, высокой степенью инвалидизации, слабостью в нижних конечностях, повышенной утомляемостью, низким психологическим компонентом здоровья будет иметь высокий балл CAP-PRI, что свидетельствует о низком качестве жизни.

Ниже приведена табл. 2 с данными коэффициента β . Данный статистический коэффициент иллюстрирует то, как факторы, вошедшие в регрессионную

Таблица 2. Коэффициент β регрессионной модели

Table 2. Coefficient β of the regression model

Фактор Factor	Значение коэффициента β^* Coefficient β -value*
IRODS (сумма баллов) IRODS (score)	–0,344
FSS (сумма баллов) FSS (score)	0,232
Возраст в дебюте Age at onset	0,118
NIS нижние конечности (сумма баллов) NIS low extremities (score)	0,298
Наличие триггера в дебюте Trigger at onset	–0,150
Срок катамнеза Follow-up period	–0,129
SF-36 (ПКЗ) SF-36 (Mental Health)	–0,151

*Отрицательное значение коэффициента β не связано с влиянием предиктора на оценку по шкале CAP-PRI, но говорит о направлении этого влияния.

Примечание. IRODS — Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale; FSS — Fatigue Severity Scale; NIS — Neuropathy Impairment Score; SF-36 (ПКЗ) — психологический компонент здоровья шкалы 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study.

*Negative value of the coefficient β is not related to the influence of the predictor on the CAP-PRI score, but only to the direction of that influence.
Note. IRODS — Inflammatory Rasch-built Overall Disability scale; FSS — Fatigue Severity Scale; NIS — Neuropathy Impairment Score; SF-36 (Mental Health) — mental health component of 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study.

модель, влияют на прогнозируемый показатель качества жизни, оцениваемый с помощью шкалы CAP-PRI.

Таким образом, по результатам проведенного исследования продемонстрирована взаимосвязь между улучшением качества жизни и уменьшением выраженности неврологического дефицита, степени инвалидизации и утомляемости (по результатам оценки по шкалам IRODS, NIS, FSS) у пациентов с ХВДП.

Однако не все из рассмотренных шкал, применимых для хронических полинейропатий, вошли в регрессионную модель. В связи с этим дополнительно оценивалась корреляция качества жизни, инвалидизации и неврологического дефицита при оценке по другим международным шкалам (данные представлены в табл. 3).

Таблица 3. Корреляция качества жизни, инвалидизации и неврологического дефицита (корреляционный анализ Спирмена; в таблице приведены коэффициенты корреляций)

Table 3. Correlation between quality of life, disability and neurological deficits (Spearman correlation analysis; table shows correlation coefficients)

Качество жизни Quality of life	NIS	INCAT	SF-36 (ФКЗ) SF-36 (PH)
CAP-PRI	0,745*	0,731*	–0,748*
SF-36 (ФКЗ) SF-36 (PH)	–0,720	–0,692*	—

* $p < 0,05$.

Примечание. NIS — Neuropathy Impairment Score; INCAT — Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; SF-36 (ФКЗ) — физический компонент здоровья шкалы 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study.

Note. NIS — Neuropathy Impairment Score; INCAT — Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; SF-36 (PH) — physical health component of 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study.

Показано, что шкала CAP-PRI имеет статистически значимую корреляцию со шкалой оценки неврологического дефицита NIS ($R = 0,745$; $p < 0,001$), а также со шкалой инвалидизации INCAT ($R = 0,731$; $p < 0,001$). Отмечена существенная корреляция между CAP-PRI и физическим компонентом здоровья шкалы SF-36 ($R = -0,748$; $p < 0,001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о связи неврологического дефицита (NIS) и степени инвалидизации (INCAT) с качеством жизни пациентов с ХВДП.

Обсуждение

Нами проведена лингвокультурная адаптация опросника качества жизни CAP-PRI с разработкой ее официальной русскоязычной версии. Оценка психометрических свойств показала ее высокую надежность, валидность и чувствительность. Опросник прост и удобен в использовании и не требует временных затрат, что делает его актуальным для клинических исследований и рутинной практики при оценке качества жизни пациентов с полинейропатией в динамике.

В исследовании были выявлены факторы, от которых в наибольшей степени зависит качество жизни: результат оценки по IRODS, FSS, NIS (нижние конечности), SF-36 (психологический компонент здоровья), возраст в дебюте заболевания, наличие триггера в дебюте и срок катамнеза. А такие факторы, как пол, возраст при включении в исследование, оценка по шкале MRCss, не оказывают достаточного влияния на качество жизни пациентов. Таким образом, для повышения качества жизни пациентов с ХВДП необходимо уменьшить неврологический дефицит, степень инвалидизации и утомляемости, в результате чего улучшаются оценки по шкалам IRODS, NIS, FSS. В свою очередь, это позволяет упростить маршрутизацию при лечении пациентов с ХВДП, а также помогает врачу выбирать оптимальное сочетание медико-социальных и психологических методов лечения и реабилитации.

В нашем исследовании не только была подтверждена выявленная ранее корреляция результатов оценки опросника CAP-PRI со степенью выраженности инвалидизации по шкале INCAT [14], но и обнаружена корреляция качества жизни пациентов с ХВДП

с неврологическим дефицитом по шкале NIS и инвалидизацией по шкале IRODS, SF-36 (физический компонент здоровья). Наш опыт работы показал, что предложенный опросник CAP-PRI существенно проще в использовании и интерпретации по сравнению с SF-36 и охватывает все основные проявления нейропатии, непосредственно влияющие на качество жизни.

Также нами была выявлена зависимость между баллами по опросникам CAP-PRI и FSS, что свидетельствует о влиянии на качество жизни пациентов с ХВДП не только неврологического дефицита и инвалидизации, но и степени утомляемости.

Заключение

Представленная официальная русскоязычная версия опросника для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (CAP-PRI) рекомендована для отечественной клинической практики и научно-исследовательской работы с целью оценки качества жизни данной категории больных. Выявлено влияние степени неврологического дефицита, инвалидизации и утомляемости на качество жизни пациентов с ХВДП.

Приложение
Supplement

Финальная русскоязычная версия опросника для пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient-Reported Index, CAP-PRI)

Final Russian version of the Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient-Reported Index (CAP-PRI)

Инструкция для пациента: отметьте, насколько каждое из утверждений, приведенных ниже, соответствует вашему состоянию (например, в последние несколько недель).

Вопрос	Не соответствует	Частично соответствует	Полностью соответствует
	0	1	2
1. Проявления нейропатии негативно влияют на мою жизнь			
2. Мне мешает боль, связанная с нейропатией			
3. Меня беспокоит шаткость и неустойчивость при ходьбе, связанная с нейропатией			
4. Из-за проявлений нейропатии мне трудно одеваться			
5. Проявления нейропатии мешают мне спать			
6. Проявления нейропатии ограничивают мою трудоспособность (включая работу на дому)			
7. Проявления нейропатии мешают мне пользоваться транспортом			
8. Из-за проявлений нейропатии я завишу от окружающих			
9. Из-за нейропатии я чувствую себя подавленным			
10. Из-за нейропатии я падаю			
11. Я постоянно думаю о нейропатии			
12. Из-за нейропатии я не могу заниматься всеми видами досуга, которыми хочу заниматься			
13. Из-за нейропатии я чувствую себя измотанным			
14. Из-за нейропатии у меня проблемы с приемом пищи			
15. Из-за нейропатии я не могу выполнять все домашние дела			
Общий балл: _____			

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Broers M.C., Bunschoten C., Nieboer D. et al. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52(3–4):161–72. DOI: 10.1159/000494291
2. Van den Bergh P.Y.K., Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. *J Periph Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455
3. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A.C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):973–85. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697
4. Briani C., Cocito D., Campagnolo M. et al. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies. *Neurol Sci* 2021. DOI: 10.1007/s10072-020-04998-y
5. Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Чечеткин А.О. и др. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(3):9–13. DOI: 10.17816/psaic177
Vuytsik N.B., Suponeva N.A., Chechetkin A.O. et al. Ultrasound neuroimaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(3):9–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/psaic177
6. Dyck P.J., Zimmerman B.R., Vilen T.H. et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 1988;319(9):542–8. DOI: 10.1056/nejm198809013190904
7. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. HM Stationery Office, 1976. P. 70.
8. Merkies I.S.J., Schmitz P.I.M., van der Meche F.G.A. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):596–601. DOI: 10.113/jnnp.72.5.596
9. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item short-form health survey. *Med Care* 1992;30(6):473–83.
10. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20(10):1727–36. DOI: 10.1007/s11136-011-9903-x32
11. Gwathmey K.G., Conaway M.R., Sadjadi R. et al. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PRI): A disease-specific, health-related quality-of-life instrument. *Muscle Nerve* 2016;54(1):9–17. DOI: 10.1002/mus.24985
12. Gwathmey K.G., Sadjadi R., Horton W. et al. Validation of a simple disease-specific, quality-of-life measure for diabetic polyneuropathy. *Neurology* 2018;90(23):e2034–e2041. DOI:10.1212/wnl.0000000000005643
13. Bjelica B., Peric S., Gwathmey K. et al. Chronic Acquired Polyneuropathy Patient Reported Index (CAPPRI) in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2019;24(3):247–52. DOI: 10.1111/jns.12329
14. Sadjadi R., Peric S., Gwathmey K. et al. Psychometric longitudinal evaluation of the Chronic Acquired Polyneuropathy Patient Reported Index (CAPPRI) in patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2021;63(1):84–8. DOI: 10.1002/mus.27089
15. Vu T., Anthony N., Alsina R. et al. Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):1–6. DOI: 10.1002/mus.27345
16. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. 320 с.
Novik A.A., Ionova T.I. The manual for the quality-of-life evaluation in medicine. Moscow: ZAO “Olma Media Grupp”, 2007. 320 p. (In Russ.)]
17. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417–32. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90142-n
18. Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010;1(1):55. DOI: 10.4103/0974-7788.59946
19. Nunnally J.C. Psychometric Theory. New York: Tata McGraw-Hill Education, 1994. P. 152.

Вклад авторов

Н.А. Супонева: разработка концепции и дизайна, координация исследования, написание текста рукописи, финальное редактирование текста рукописи;

Е.А. Мельник: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.С. Арестова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Д.Г. Юсупова, Д.А. Гришина: разработка концепции и дизайна исследования, координация исследования, написание текста рукописи;

А.А. Зимин: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.Б. Зайцев: анализ полученных данных;

Н.В. Полежаева, Г.А. Гатина, Nisha Mohan Ramchandani, Bundhun Pratish: выполнение перевода;

Е.А. Головнева: обзор публикаций по теме статьи;

Е.В. Гнедовская: координация исследования.

Authors' contributions

N.A. Suponeva: development of the concept and design of the study, coordination of the study, writing the article, final editing of the article;

E.A. Melnik: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing the article, review of publications on the topic of the article;

A.S. Arestova: collection, analysis and interpretation of data;

D.G. Yusupova, D.A. Grishina: development of the concept and design of the study, coordination of the study, writing the article;

A.A. Zimin: analysis and interpretation of data, writing the article;

A.B. Zaytsev: analysis and interpretation of data;

N.V. Polekhina, G.A. Gatina, Ramchandani Nisha Mohan, Bundhun Pratish: translation work;

E.A. Golovneva: review of publications on the topic of the article;

E.V. Gnedovskaya: coordination of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

А.С. Арестова / A.S. Arestova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>

Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

А.Б. Зайцев / A.B. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Н.В. Полехина / N.V. Polehina: <https://orcid.org/0000-0002-4364-5947>

Г.А. Гатина / G.A. Gatina: <https://orcid.org/0000-0002-8717-7305>

Ramchandani Nisha Mohan: <https://orcid.org/0000-0003-4680-9297>

Bundhun Pratish: <https://orcid.org/0000-0001-9129-7118>

Е.А. Головнева / E.A. Golovneva: <https://orcid.org/0000-0003-3307-8472>

Е.В. Гнедовская / E.V. Gnedovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Funding. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35



Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу, основанному на метапластичности

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, А.А. Римкевичус, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

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

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulinilya@gmail.com

Введение. Спастичность является частым и инвалидизирующим синдромом при прогрессирующем рассеянном склерозе. Одним из перспективных подходов к ее лечению является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция интермиттирующими тета-вспышками. С целью увеличения эффективности воздействия в последние годы разрабатываются протоколы, основанные на метапластичности, суть которых состоит в проведении нескольких сессий стимуляции в течение дня с определенным интервалом между ними. При спастичности до настоящего времени опыт применения подобных протоколов в мире отсутствует.

Цель исследования – оценка безопасности и переносимости, а также получение первых данных об антиспастическом эффекте оригинального, основанного на метапластичности, протокола стимуляции тета-вспышками у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом и спастичностью.

Материалы и методы. В исследование было включено 5 пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом и спастичностью (2 женщины и 3 мужчин, возраст – 28–53 года, продолжительность заболевания – 11–18 лет, балл по EDSS – 6,5–8,5). Ежедневно проводилось 3 сессии стимуляции с интервалом между сессиями 1 ч, при этом каждая сессия состояла из 3 стандартных по длительности протоколов стимуляции тета-вспышками. Мишень для стимуляции – область коркового представительства мышц ног, стимуляция проводилась последовательно с 2 сторон в течение 5 дней (всего 15 сессий). До и после курса выполнялась оценка антиспастического эффекта с помощью модифицированной шкалы Эшворта, а также оценка боли, связанной со спастичностью, утомляемости и общего клинического впечатления.

Результаты. Во время исследования не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. В отдельных случаях развивались легкие нежелательные явления (сонливость, боль в месте стимуляции), не влияющие на желание пациентов продолжать участие в исследовании. После окончания курса стимуляции снижение спастичности в ногах выявлено у 4 из 5 пациентов (на 12–39 % от исходного уровня). Также в большинстве случаев отмечено снижение утомляемости (4/5) и боли (3/5).

Выводы. Предложенный оригинальный протокол транскраниальной магнитной стимуляции, основанный на метапластичности, по данным первого опыта его применения на небольшой серии пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом представляется безопасным, хорошо переносимым и потенциально эффективным в отношении спастичности, утомляемости и боли, что оправдывает его дальнейшее изучение в рамках рандомизированного контролируемого исследования.

Ключевые слова: спастичность, рассеянный склероз, транскраниальная магнитная стимуляция, нейромодуляция, неинвазивная стимуляция мозга, метапластичность

Для цитирования: Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х. и др. Первый опыт терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции при прогрессирующем рассеянном склерозе и спастичности по протоколу, основанному на метапластичности. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):26–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35

Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience

I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, A.H. Zabirowa, D.Yu. Lagoda, A.A. Rimkevichus, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulinilya@gmail.com

Background. Spasticity is a disabling syndrome frequently observed in progressive multiple sclerosis. One of the promising approaches to the treatment of spasticity is the use of therapeutic intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation. In the last time new metaplasticity-based protocols are being developed in order to increase the effectiveness of this technique. These protocols consist of several stimulation sessions in a day with an interval between sessions. However, there is no experience of use of such protocols in spasticity so far.

Aim. To assess the safety and tolerability as well as provide first evidence of anti-spastic effects of an original metaplasticity-based intermittent theta-burst stimulation protocol in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity.

Materials and methods. In total, 5 patients with progressive multiple sclerosis and spasticity (2 females and 3 males, 28–53 y. o., disease duration – 11–18 years, EDSS – 6.5–8.5 points) were included into the study. 3 sessions of stimulation separated by an interval of 1 hour were applied daily, where a single session consisted of 3 protocols of theta-burst stimulation with standard duration. Stimulation target was the area of cortical representation of the leg muscles, stimulation was applied consequently to both sides during 5 days (15 sessions in total). Before and after the treatment course anti-spastic effect (modified Ashworth scale) as well as spasticity-related pain, fatigue and clinical global impression were assessed.

Results. No serious adverse events were observed during the study. Mild adverse events (sleepiness, pain at the stimulation site) developed in some cases, which did not affect patients' willing to continue participation in the study. After the stimulation course decrease in spasticity in the legs was registered in 4 of 5 patients (to 12–39 % from the basic level). Decrease of fatigue (4/5) and pain severity (3/5) was also observed.

Conclusion. According to the first experience, the proposed original metaplasticity-based transcranial magnetic stimulation protocol is safe, well-tolerable and potentially effective in patients with progressive multiple sclerosis. Therefore the further investigation of the protocol in a randomized controlled study seems justified.

Keywords: spasticity, multiple sclerosis, transcranial magnetic stimulation, neuromodulation, non-invasive brain stimulation, metaplasticity

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Zabirowa A.H. et al. Use of a metaplasticity-based protocol of therapeutic transcranial magnetic stimulation in patients with progressive multiple sclerosis and spasticity: first experience. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):26–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-26-35

Введение

Спастичность является одним из распространенных и тяжелых проявлений болезней нервной системы [1, 2]. Согласно классическому определению, спастика — это двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростьюзависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [3]. Следствиями спастики являются нарушение мобильности, болевой синдром, утомляемость, снижение способности к самообслуживанию и качества жизни пациентов [1, 4]. При рассеянном склерозе (РС) спастика наблюдается примерно в 60 % случаев, особенно высока (до 90–100 %) ее частота при прогрессирующем РС, при этом в большинстве случаев именно спастика является основным фактором инвалидизации данной категории пациентов [4, 5].

Для лечения спастики применяются разные подходы (физиотерапия и двигательная реабилитация,

пероральная антиспастическая терапия, инъекции ботулинического токсина, хирургические методы и др.). Несмотря на разнообразие подходов, возможности коррекции спастики при прогрессирующем РС значительно ограничены [4, 6, 7].

Одним из новых направлений лечения спастики при РС является терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) [8]. В исследовании D. Centonze и соавт. (2007) был выявлен статистически значимый антиспастический эффект курса высокочастотной ритмической ТМС (5 Гц, 10 сессий) области коркового представительства ноги у пациентов с ремиттирующим РС [9]. По данным F. Mori и соавт. (2010), 10 сессий ТМС интермиттирующими тета-выпущками (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) области коркового представительства ноги также оказывают статистически значимый антиспастический эффект у этой категории пациентов с РС [10, 11]. При прогрессирующем РС было выполнено 1 рандомизированное контролируемое исследование, показавшее статистически значимый антиспастический

эффект как iTBS, так и высокочастотной ТМС (20 Гц) области коркового представительства ног последовательно с 2 сторон в течение 10 дней [12]. Основываясь на представленных данных, в рекомендациях международной группы экспертов применению iTBS при спастичности у пациентов с РС был присвоен уровень доказательности В (вероятно эффективно) [8].

Ключевым фактором, ограничивающим применение терапевтической ТМС в клинической практике, является высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность нейрофизиологического и клинического эффекта. В связи с этим в последние годы активно развиваются подходы, направленные на увеличение прецизионности и величины эффекта ТМС: персонализация выбора мишени и частоты, разработка предикторов эффективности, стимуляция в «замкнутом контуре» и др. [13]. Одним из таких перспективных направлений является разработка протоколов стимуляции, учитывающих механизмы метапластичности [14, 15].

Под феноменом метапластичности понимают изменение направленности или выраженности синаптической пластичности в ответ на предшествующую нейрональную активность. При использовании ТМС индукция метапластичности отмечается при проведении нескольких сессий стимуляции (чаще всего двух: прайминговой и тестовой). В экспериментальных исследованиях у здоровых лиц показано, что использование прайминга существенно влияет на эффект тестовой стимуляции, при этом возможно как усиление эффекта, так и его уменьшение или изменение направленности [14, 16]. Возможность усиления эффекта ТМС при комбинации нескольких сессий стимуляции представляется крайне перспективной для создания оптимизированных, основанных на метапластичности протоколов.

Эффект взаимодействия сессий неинвазивной стимуляции мозга определяется многими факторами, включая интервал между сессиями, продолжительность каждой сессии, их количество и др. [16]. Экспериментальные исследования показали, что увеличение эффективности прямой электрической стимуляции в отношении индукции синаптической пластичности наблюдается при интервале между блоками около 60 мин, при этом оптимальным может быть применение как минимум 3 блоков стимуляции [14].

До настоящего времени клинические исследования с применением основанных на метапластичности протоколов стимуляции единичны. В ряде работ при депрессии в рамках так называемой акселерированной (ускоренной) ТМС изучалась эффективность протоколов, включающих несколько сессий ТМС в день, однако подобный подход обычно рассматривается в рамках увеличения числа стимулов без учета специфического взаимодействия между отдельными сессиями [17]. Следует отметить, что в большинстве подобных

исследований были получены негативные результаты в отношении возможности увеличения эффекта. Многообещающие результаты были представлены в работе исследователей из Стэнфордского университета, показавших крайне высокую эффективность при фармакорезистентной депрессии оригинального протокола SNT (Stanford Neuromodulation Therapy). В рамках данного протокола проводится 10 ежедневных сессий персонализированных по данным функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) iTBS с интервалом между сессиями 1 ч и общей продолжительностью курса 5 дней (всего 50 сессий) [18]. Частота достижения ремиссии при использовании протокола SNT составляет до 90 %. При спастичности до настоящего времени исследований с применением протоколов стимуляции, основанных на метапластичности, не проводилось.

Основной **целью** настоящей **работы** является клиническая апробация оригинального, основанного на метапластичности, протокола ТМС в режиме iTBS с оценкой безопасности и переносимости, а также получением первых данных по антиспастической эффективности у пациентов с прогрессирующим РС и спастичностью.

Материалы и методы

Общая характеристика пациентов. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8/21 от 15.09.2021). Включение в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия. У всех пациентов проводились сбор демографических данных, анамнеза, соматический и неврологический осмотр с оценкой выраженности инвалидизации по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Всем пациентам выполнялась скрининговая электроэнцефалография на аппаратах «Нейрон-Спектр-4/П» («Нейро-софт», Россия) и actiCHamp Plus 64 (BP-100-2511) (Brain Products GmbH, Германия) для исключения наличия эпилептиформной активности.

Критерии включения в исследование: 1) наличие добровольного информированного согласия; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз прогрессирующего РС [19]; 4) спастичность в ногах (не меньше 1,5 балла в коленном суставе по модифицированной шкале Эшворта (МШЭ)).

Критерии не включения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие противопоказаний к проведению МРТ и ТМС; 3) эпилептиформная или пароксизмальная активность на электроэнцефалограмме; 4) другие неврологические (кроме РС) или психические заболевания на момент включения в исследование или в анамнезе; 5) хронические тяжелые соматические болезни; 6) ограничение пассивных движений в ногах другой этиологии (контрактуры, артропатия и т. п.); 7) терапия

глюкокортикостероидами на момент включения в исследование или в предшествующие 2 нед; 8) коррекция антиспастической терапии (баклофен, тизанидин и др.) в предшествующий месяц до включения в исследование; 9) проведение ботулинотерапии в предшествующие 3 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: 1) начало терапии глюкокортикостероидами; 2) изменение антиспастической медикаментозной терапии или проведение ботулинотерапии; 3) тяжелые побочные эффекты, выявленные при проведении ТМС; 4) развитие после включения в исследование соматической, психической патологии, заболеваний нервной системы; появление противопоказаний к проведению ТМС; 5) отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Протокол ТМС интермиттирующими тета-вспышками. Для проведения ТМС в режиме iTBS использовался стимулятор MagPro X100 + MagOption (Tonica Elektronik A/S, Дания) с восьмеркообразной катушкой с жидкостным охлаждением в сочетании с навигационной системой Localite TMS Navigator (Localite GmbH, Германия) и роботизированной системой удержания катушки Axillum Robotics TMS-Cobot (Axillum Robotics, Франция). Для проведения нейронавигации использовались индивидуальные данные МРТ головного мозга в режиме T1-MPR (multiplanar reconstruction), полученные на МР-томографе MAGNETOM Prisma (Siemens Healthcare GmbH, Германия).

Использовался оригинальный протокол iTBS: ежедневно пациент получал 3 сессии ТМС, проводимых с интервалом 60 мин. Каждая сессия состояла из 3 стандартных протоколов iTBS по 600 стимулов. Таким образом, каждая сессия включала 60 циклов, каждый из которых состоял из 10 вспышек, предъявляемых с частотой 5 Гц

в течение 2 с, интервал между циклами — 8 с, при этом каждая вспышка состояла из 3 стимулов с частотой 50 Гц. Общее число стимулов в сессии — 1800, продолжительность сессии — 600 с (рис. 1). Последовательно проводилась стимуляция области коркового представления мышцы ноги с 2 сторон с применением нейронавигации по данным структурной МРТ. Интенсивность стимуляции определялась на основании пассивного моторного порога при регистрации с *m. interosseus dorsalis I* и составляла 80 % от индивидуального моторного порога. При отсутствии вызванных моторных ответов с данной мышцей (наблюдалось у 3 из 5 пациентов) использовалась стандартизированная интенсивность — 60 % от максимальной мощности стимулятора. Лечение проводилось в течение 5 дней, курс лечения включал 15 сессий стимуляции (27 000 стимулов с каждого полушария).

Для оценки безопасности, переносимости и нежелательных явлений (НЯ) во время стимуляции и в течение 24 ч после процедуры использованы стандартизированные опросники.

Клиническая оценка. Для оценки антиспастического эффекта разработанного протокола стимуляции использовалась валидированная русскоязычная версия МШЭ с оценкой тонуса в 4 группах мышц нижней конечности (сгибателях тазобедренного сустава, приводящих/отводящих ногу в тазобедренном суставе, сгибателях коленного и голеностопного сустава справа и слева) [20]. Оценка по МШЭ до и после стимуляции проводилась одним и тем же исследователем.

В качестве дополнительных инструментов клинической оценки использовались опросник боли, связанной со спастичностью, модифицированная шкала влияния утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale,

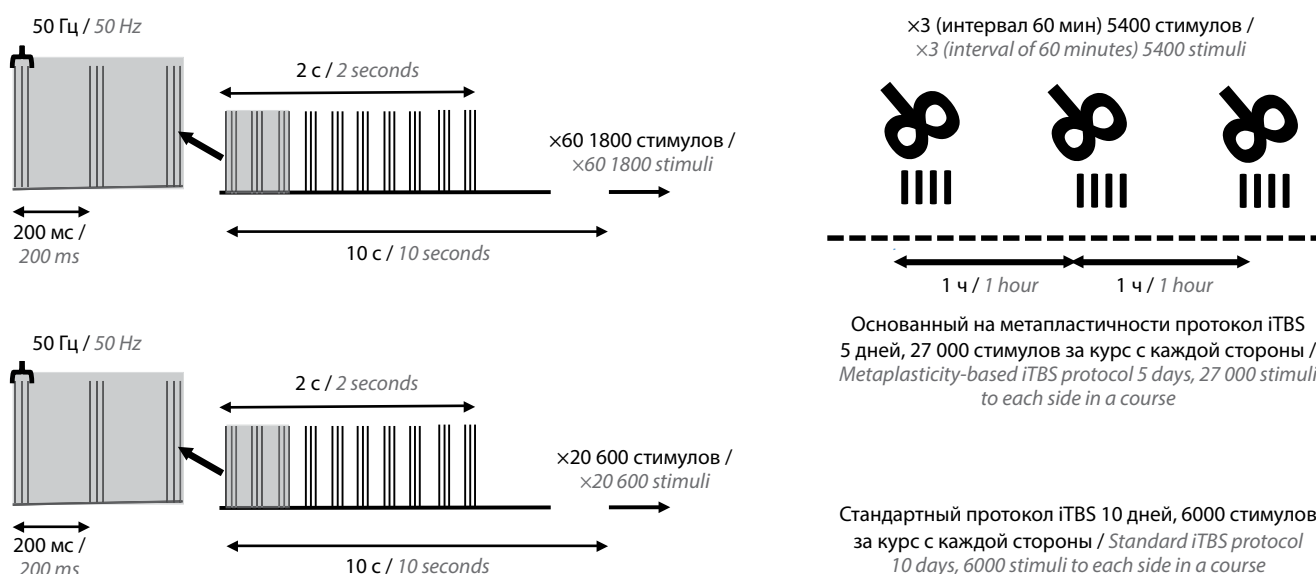


Рис. 1. Схема предложенного оригинального протокола iTBS и стандартного протокола. iTBS (intermittent theta-burst stimulation) — стимуляция интермиттирующими тета-вспышками

Fig. 1. Schematic image of the proposed original and a standard iTBS protocols. iTBS — intermittent theta-burst stimulation

Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Clinical and demographic characteristics of the patients

№	Возраст, лет/пол, м/ж Age, y. o./sex, m/f	Продолжительность заболевания, лет Disease duration, years	EDSS	Суммарный балл по МШЭ MAS, sum of points	Терапия РС в анамнезе Previous MS treatment	Терапия РС на момент включения MS treatment at the time of inclusion	Терапия спастичности в анамнезе Previously prescribed anti-spastic medications	Терапия спастичности на момент включения Anti-spastic treatment at the time of inclusion
1	28/м 28/m	11	7,0	21	Интерферон бета-1b, митоксантрон (2 курса) Interferon beta-1b, mitoxantrone (2 treatment courses)	—	Тизанидин, ботулинотерапия (последнее введение — за 7 мес до включения в исследование) Tizanidine, botulinum toxin (the last injection — 7 months before the inclusion to the study)	—
2	53/ж 53/f	17	6,5	19	Окрелизумаб Ocrelizumab	Окрелизумаб Ocrelizumab	Баклофен, тизанидин, ботулинотерапия (последнее введение — за 5 мес до включения в исследование) Baclofen, tizanidine, botulinum toxin (the last injection — 5 months before the inclusion to the study)	—
3	51/ж 51/f	14	6,5	23	Митоксантрон (6 курсов) Mitoxantrone (6 treatment courses)	—	Толперизон, ботулинотерапия (последнее введение — за 6 мес до включения в исследование) Tolperizone, botulinum toxin (the last injection — 6 months before the inclusion to the study)	Толперизон 300 мг/сут Tolperizone 300 mg/day
4	42/м 42/m	18	6,5	16,5	Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	—	—	—
5	44/м 44/m	12	8,5	12,5	Интерферон бета-1b Interferon beta-1b	—	Тизанидин Tizanidine	—

Примечание. МШЭ — модифицированная шкала Эшворта; РС — рассеянный склероз; EDSS — Expanded Disability Status Scale, суммарный балл для оценки 4 движений (сгибание тазобедренного сустава, приведение бедра, сгибание коленного и голеностопного сустава) справа и слева.

Note. MAS — modified Ashworth scale; MS — multiple sclerosis; EDSS — Expanded Disability Status Scale, sum of points for 4 movements (hip flexion, hip adduction, knee and ankle flexion) on the left and right side.

MFIS) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, GGI). Клиническая оценка проводилась перед началом 1-й сессии стимуляции и после окончания курса ТМС. Оценка по GGI проводилась как сразу после окончания курса стимуляции, так и через 1 мес (в формате телефонного интервью).

Результаты

Характеристика включенных пациентов. Включено 5 пациентов с прогрессирующим РС (3 мужчин и 2 женщины), возраст — от 28 до 53 лет. Продолжительность заболевания составляла от 11 до 18 лет, балл по EDSS — от 6,5 до 8,5. Суммарный балл по МШЭ для 4 групп мышц нижней конечности на момент включения

варьировал от 12,5 до 23. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Переносимость и безопасность. Все пациенты полностью завершили курс стимуляции. Серьезных НЯ, таких как эпилептические приступы, зарегистрировано не было. Анализ легких НЯ проводился отдельно для каждого блока стимуляции. Всего было проанализировано 75 опросников, заполненных непосредственно после стимуляции, и 25 опросников, заполненных через 24 ч. Во время стимуляции сонливость была отмечена у 4 из 5 пациентов во время 34,7 % сессий, легкие болевые ощущения в области стимуляции — у 1 из 5 пациентов во время 4,0 % сессий. В течение 24 ч после стимуляции ни одного НЯ не зарегистрировано.

Эффективность. Антиспастический эффект был отмечен у 4 из 5 пациентов после окончания 5-дневного курса стимуляции. Суммарный балл по МШЭ для 4 групп мышц нижней конечности уменьшился с 19,0 [16,5; 21,0] до 14,5 [12,5; 15,5] балла (здесь и далее данные представлены в следующем виде: медиана [Q1; Q3]). Снижение суммарного балла по МШЭ после курса стимуляции составило от 12 до 39 %, и только в 1 случае (пациент 5) суммарный балл по МШЭ остался прежним. У 4 из 5 пациентов отмечено уменьшение утомляемости по шкале MFIS (с 36 [34; 39] до 27 [17; 32] баллов), при этом в 1 случае (пациент 4) балл по шкале MFIS снизился на 77 %. Также в 3 случаях из 5 отмечено уменьшение боли. Индивидуальные данные пациентов в динамике представлены на рис. 2 и 3.

По шкале GGI после завершения курса стимуляции 3 пациента отметили «умеренное улучшение», 2 пациента расценили свое состояние как «без перемен» (рис. 4). Оценка через 1 мес была доступна для 3 пациентов.

В 1 случае (пациент 2) отмечено сохранение «умеренного улучшения», еще в 1 случае (пациент 4) оценка «умеренное улучшение» непосредственно после стимуляции сменилась на «выраженное улучшение» через 1 мес. В 3-м случае (пациент 3) пациент отмечал «состояние без перемен» как после стимуляции, так и через 1 мес.

Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования является демонстрация безопасности и хорошей переносимости оригинального, основанного на метапластичности, протокола iTBS на серии наблюдений 5 пациентов с РС и спастичностью. Кроме того, анализ полученных данных позволяет сделать предварительное заключение о наличии у предложенного протокола антиспастического эффекта, который нуждается в подтверждении в более крупных исследованиях.

Полученные данные о переносимости и безопасности протокола iTBS, включающего несколько сессий

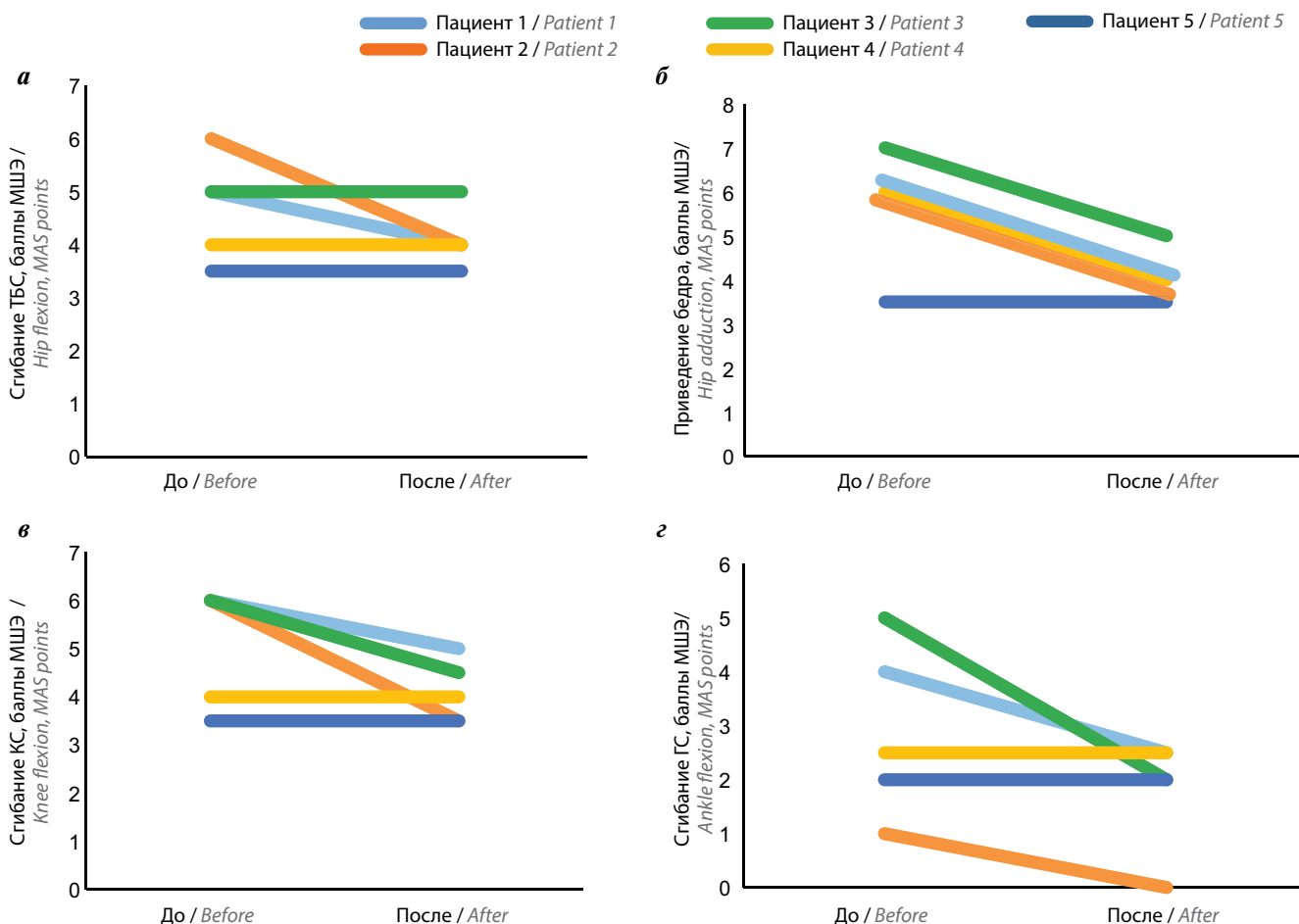


Рис. 2. Влияние оригинального протокола стимуляции на выраженность спастичности в мышцах ног при отдельных движениях. Каждый график показывает индивидуальное изменение балла модифицированной шкалы Эшворта (МШЭ) до и после стимуляции при оценке определенного движения (сумма показателей МШЭ для правой и левой ноги): а – показатель для сгибания в тазобедренном суставе (ТБС); б – показатель для приведения бедра; в – показатель для сгибания в коленном суставе (КС); г – показатель для сгибания в голеностопном суставе (ГС)

Fig. 2. Effects of the original stimulation protocol on the spasticity in the leg muscles during separate movements. Every line illustrates the changes in individual modified Ashworth scale (MAS) points for each movement before and after stimulation assessed in both legs: а – hip flexion; б – hip adduction; в – knee flexion; г – ankle flexion

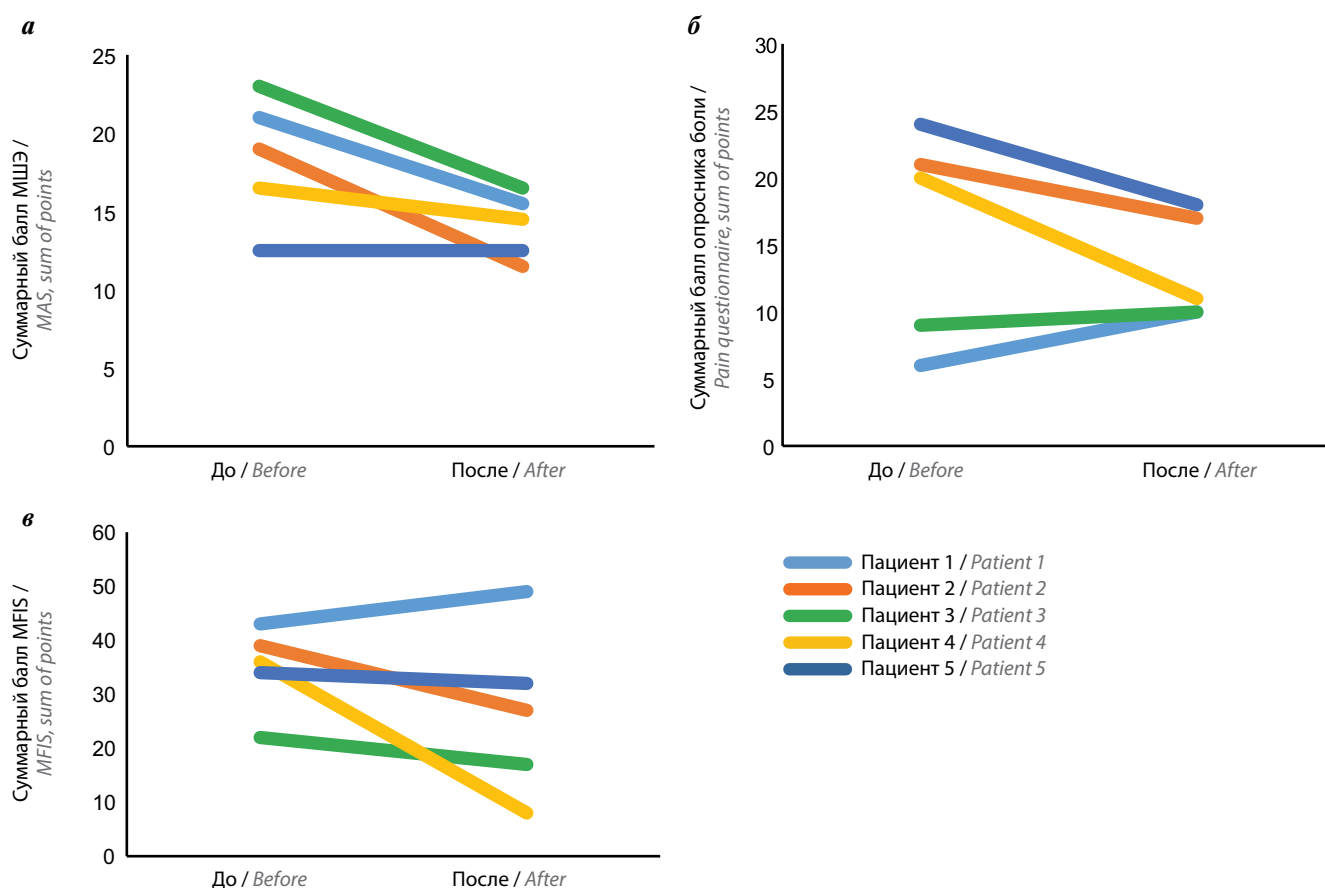


Рис. 3. Влияние оригинального протокола стимуляции на общую выраженность спастичности в мышцах ног, боль и утомляемость. Индивидуальное изменение суммарного балла до и после стимуляции: а – суммарный балл модифицированной шкалы Эшворта (МШЭ) для 4 движений (сгибание в тазобедренном суставе, приведение бедра, сгибание в коленном и голеностопном суставах) с 2 сторон; б – суммарный балл опросника боли, связанной со спастичностью; в – суммарный балл модифицированной шкалы влияния утомляемости (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS)

Fig. 3. Effects of the original stimulation protocol on the total spasticity in the leg muscles, pain and fatigue. Individual changes in summary points of the scales before and after stimulation: а – sum of points of the modified Ashworth scale (MAS) for 4 movements (hip flexion, hip adduction, knee and ankle flexion) in both legs; б – sum of points of the spasticity-related pain questionnaire; в – sum of points of the MFIS (Modified Fatigue Impact Scale)

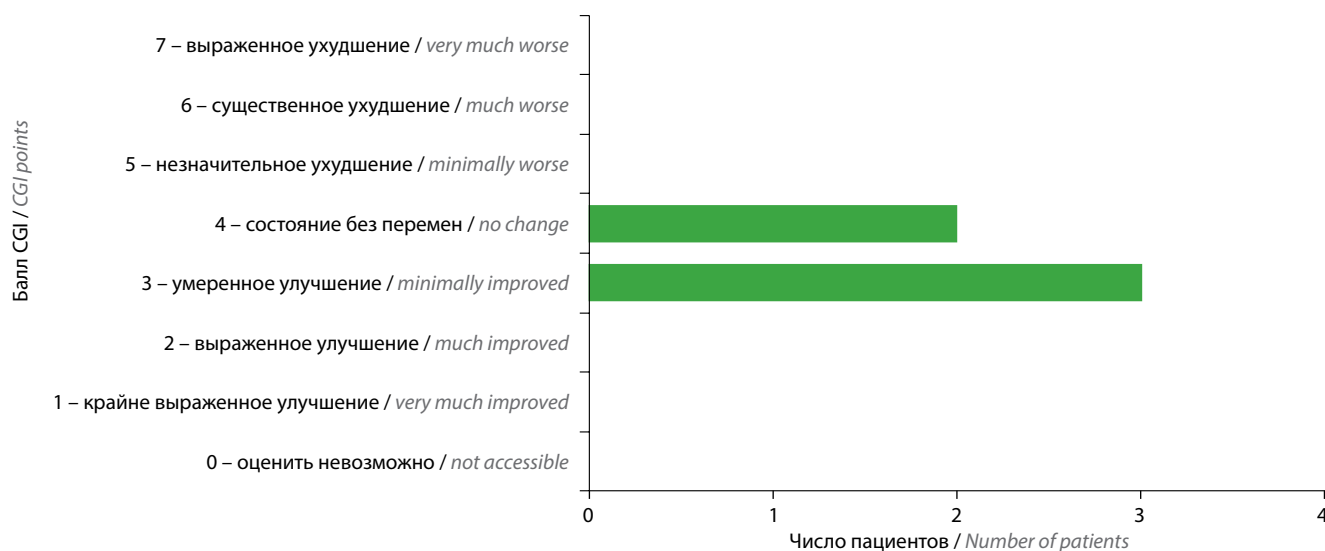


Рис. 4. Оценка применения оригинального протокола iTBS по опроснику общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions, CGI), баллы

Fig. 4. Evaluation of the use of the original iTBS protocol using the Global Clinical Impressions Questionnaire (CGI), points

стимуляции в день, согласуются с результатами ранее проведенных исследований с применением акселерированной ТМС [17, 18]. Ни в одном из исследований не было зарегистрировано серьезных НЯ или дополнительных проблем, связанных с безопасностью метода. Частота и структура легких НЯ, зарегистрированных в нашей работе, в целом соответствуют данным, полученным при использовании стандартных протоколов ТМС [21]. Ни в одном случае легкие НЯ не влияли на желание пациентов продолжать участие в исследовании.

Хотя эффект iTBS на возбудимость моторной коры является достаточно вариабельным, по данным большинства исследований, данный протокол ее увеличивает [22]. Эффективность iTBS при спастичности объясняется активацией супраспинальных ингибирующих нисходящих путей вследствие активации первичной моторной коры [10, 12]. После курса iTBS у пациентов со спастичностью выявлены снижение амплитуды Н-рефлекса и уменьшение отношения амплитуд Н-рефлекса и М-ответа, что подтверждает модуляцию возбудимости нейронов спинного мозга после неинвазивной стимуляции моторной коры [10].

Основной новизной исследования было применение основанного на метапластичности протокола стимуляции. Для индукции метапластичности разработанный протокол состоял из 3 ежедневных сессий стимуляции, предъявляемых каждые 60 мин. Основанием для выбора данного протокола были экспериментальные данные о возможности индукции аддитивной метапластичности при использовании именно такого временного интервала [15]. Применение более короткого интервала между сессиями (например, 10–15 мин), напротив, может приводить к ослаблению эффекта вследствие гомеостатической метапластичности, что может негативно сказываться на эффективности. Кроме того, 60-минутный интервал между блоками был использован в протоколе SNT, показавшем высокую эффективность при фармакорезистентной депрессии [18].

Как и в протоколе SNT [18], в предложенном нами протоколе iTBS каждая сессия состоит из 3 стандартных по количеству стимулов и длительности протоколов iTBS, что позволяет дополнительно увеличить «дозу» стимуляции (27 000 стимулов за курс с каждой стороны против 6000 стимулов при стандартной iTBS). В то же время за счет интенсификации протокола курс стимуляции был в 2 раза короче (5 вместо 10 дней).

В отличие от протокола SNT, в использованном протоколе ежедневно проводится 3, а не 10 сессий. Обоснованием для этого стали опубликованные данные о максимальной индукции метапластичности именно при использовании 3 блоков стимуляции, при том что дальнейшее увеличение числа сессий не приводило к нарастанию влияния на синаптическую пластичность [23]. Другим обоснованием является трудность

применения протокола из 10 ежедневных сессий стимуляции в связи с логистическими и организационными проблемами. В дальнейших исследованиях мы считаем целесообразным изучение влияния количества блоков iTBS на эффективность протокола.

До настоящего времени терминология для описания новых протоколов стимуляции, состоящих из нескольких ежедневных сессий, остается неразработанной. В литературе используется термин «акселерированная ТМС» [17], однако он в первую очередь указывает на возможность более быстрого достижения эффекта и сокращения продолжительности курса лечения за счет увеличения ежедневного числа стимулов. Поскольку в предложенном нами протоколе основным механизмом достижения эффекта предполагается именно взаимодействие между отдельными сессиями, мы предложили термин «основанный на метапластичности протокол». С нашей точки зрения, при появлении в будущем новых сложных протоколов стимуляции возникнет необходимость унифицирования терминологии.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объем выборки пациентов и отсутствие контроля (имитация стимуляции). Другим ограничением является оценка отсроченного эффекта только с помощью субъективной оценки пациентом по данным GGI. Общим для всех протоколов ТМС при спастичности ограничением также является невозможность определения в большинстве случаев индивидуальной интенсивности стимуляции в связи с очень высокими порогами вызванных моторных ответов или невозможностью их регистрации.

Следует отметить, что в рамках данной работы основная цель состояла в клинической апробации с оценкой безопасности, переносимости и получением первых данных по эффективности предложенного протокола. С учетом большого числа факторов, потенциально влияющих на эффективность стимуляции, для новых протоколов оправданно проведение небольших исследований по типу “proof-of-concept” с отбором перспективных протоколов для дальнейшего изучения их безопасности и эффективности в рамках крупных рандомизированных контролируемых исследований. Также требуют уточнения в будущих исследованиях продолжительность эффекта и его клиническая значимость с определением места ТМС в ряду других методов коррекции спастичности.

Заключение

Предложенный новый оригинальный протокол iTBS, основанный на метапластичности, по данным первого опыта его клинического применения на небольшой серии пациентов представляется безопасным, хорошо переносимым и потенциально эффективным в отношении спастичности, утомляемости и боли, что оправдывает его дальнейшее изучение в рамках рандомизированного контролируемого исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hugos C.L., Cameron M.H. Assessment and measurement of spasticity in MS: State of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19(10):79. DOI: 10.1007/s11910-019-0991-2
- Bavikatte G., Subramanian G., Ashford S. et al. Early identification, intervention and management of post-stroke spasticity: expert consensus recommendations. *J Cent Nerv Syst Dis* 2021;13:11795735211036576. DOI: 10.1177/11795735211036576
- Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30(12):1303–13. DOI: 10.1212/wnl.30.12.1303
- Flachenecker P., Henze T., Zettl U.K. Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* 2014;129(3):154–62. DOI: 10.1111/ane.12202
- Stuke K., Flachenecker P., Zettl U.K. et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009;256(11):1932–5. DOI: 10.1007/s00415-009-5257-5
- Yang E., Lew H.L., Özçakar L., Wu C.H. Recent advances in the treatment of spasticity: extracorporeal shock wave therapy. *J Clin Med* 2021;10(20):4723. DOI: 10.3390/jcm10204723
- Khan F., Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(2):353–67. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.04.016
- Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002
- Centonze D., Koch G., Versace V. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(13):1045–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62
- Mori F., Codeca C., Kusayanagi H. et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;17(2):295–300. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x
- Mori F., Ljoka C., Magni E. et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258(7):1281–7. DOI: 10.1007/s00415-011-5924-1
- Korzhova J., Bakulin I., Sinitsyn D. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2019;26(4):680–e44. DOI: 10.1111/ene.13877
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни* 2021;(4):3–13. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the Development of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation. *Nervnye bolezni = Nervous System Disease* 2021;(4):3–13. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371
- Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015;21(2):185–202. DOI: 10.1177/1073858414526645
- Thomson A.C., Sack A.T. How to design optimal accelerated rTMS protocols capable of promoting therapeutically beneficial metaplasticity. *Front Neurol* 2020;11:599918. DOI: 10.3389/fneur.2020.599918
- Hassanzadeh M., Zoghi M., Jaberzadeh S. How different priming stimulations affect the corticospinal excitability induced by noninvasive brain stimulation techniques: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2018;29(8):883–99. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0111
- Sonmez A.I., Camsari D.D., Nandakumar A.L. et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019;273:770–81. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.041
- Cole E.J., Phillips A.L., Bentzley B.S. et al. Stanford neuromodulation therapy (SNT): A double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179(2):132–41. DOI: 10.1176/appi.ajp.2021.20101429
- Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014;83(3):278–86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000560
- Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Ильина К.А. и др. Валидация Модифицированной шкалы Эшворта в России. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(1):89–96. DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10
- Suponeva N.A., Yusupova D.G., Ilyina K.A. et al. Validation of the modified Ashworth scale in Russia. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2020;14(1):89–96. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2020.1.10
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Безопасность и переносимость различных протоколов высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;(1):26–33. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37
- Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Safety and tolerability of different protocols of high-frequency rhythmic transcranial magnetic stimulation. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medical Biological Journal* 2019;(1):26–33. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2019-1-26-37
- Rounis E., Huang Y.Z. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res* 2020;238(7–8):1707–14. DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1
- Cao G., Harris K.M. Augmenting saturated LTP by broadly spaced episodes of theta-burst stimulation in hippocampal area CA1 of adult rats and mice. *J Neurophysiol* 2014;112:1916–24. DOI: 10.1152/jn.00297.2014

Вклад авторов

И.С. Бакулин: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи, обзор литературы, окончательное утверждение версии статьи;
 А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова: разработка дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 Д.Ю. Лагода, А.А. Римкевичус: сбор данных, окончательное утверждение версии статьи;
 М.Н. Захарова: разработка концепции исследования, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи;
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции исследования, общее руководство коллективом, редактирование текста статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

I.S. Bakulin: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and editing the text of the article, literature review, final approval of the version of the article;
A.G. Poydasheva, A.H. Zabirowa: development of the design of the study, collection, analysis and interpretation of data, editing the text of the article, final approval of the version of the article;
D.Yu. Lagoda, A.A. Rimkevichus: data collection, final approval of the version of the article;
M.N. Zakharova: development of the concept of the study, editing the text of the article, final approval of the version of the article;
N.A. Suponeva, M.A. Piradov: development of the concept of the study, editing the text of the article, supervision, final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
А.Х. Забирова / A.H. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
А.А. Римкевичус / A.A. Rimkevichus: <https://orcid.org/0000-0001-6967-2022>
М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (РНФ) № 21-75-00040, <https://rscf.ru/project/21-75-00040/>.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF), grant № 21-75-00040, <https://rscf.ru/en/project/21-75-00040/>.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8/21 от 15.09.2021). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of Research Center of Neurology (protocol № 8/21 dated 15.09.2021). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44

CC BY 4.0

Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q

А.В. Диль¹, В.Д. Назаров², Д.В. Сидоренко², С.В. Лапин², В.Л. Эмануэль²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8**Контакты:** Алена Владимировна Диль dil-alena@mail.ru

Введение. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5q-CMA) представляет собой одно из наиболее распространенных нервно-мышечных заболеваний, в основе которого лежат абберрации гена *SMN1*. Несмотря на то, что в большинстве исследований говорят о «делеции» *SMN1* как о самой распространенной причине 5q-CMA, потеря гена связана как с классическими делециями, так и с конверсией *SMN1* и *SMN2*, а также с образованием химерных структур. На сегодняшний день недостаточно данных о распространенности того или иного типа потери *SMN1*. Однако разные виды мутаций могут оказывать различное влияние на клиническую картину и эффективность терапии. Более глубокое изучение строения генов позволит определить предикторы ответа на терапию и приблизиться к пониманию причин нестабильности региона *SMN*.

Цель исследования – изучить особенности генетических аббераций, а также количество копий генов *SMN1* и *SMN2* при 5q-CMA.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 703 пациента, для которых был проведен анализ количества копий *SMN1* и *SMN2* в Научно-методическом центре Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России за 2018–2021 гг. Анализ числа копий генов проводился методом мультиплексной амплификации лигированных проб (MLPA) с использованием набора SALSA MLPA P021 SMA (MRC Holland) в соответствии с инструкцией производителя.

Результаты. Среди 703 участников гомозиготная делеция *SMN1* обнаружена у 167 (24 %), носительство делеции – у 76 (11 %), у оставшихся 460 (65 %) аббераций не выявлено. Среди пациентов с гомозиготной делецией выявлен 41 случай (24 %) истинной делеции. Также выявлены 11 (7 %) случаев частичной делеции с гомозиготной потерей 7-го и гетерозиготной потерей 8-го экзона *SMN1*. Наиболее распространенным типом аббераций являлась конверсия *SMN1* в *SMN2* (94 (56 %) случая), которая характеризуется гомозиготной потерей *SMN1* и реципрокным увеличением числа копий *SMN2*. Кроме того, обнаружен 21 (13 %) случай формирования гибридных генов.

Выводы. Генетические абберации при 5q-CMA на сегодняшний день изучены недостаточно. Тем не менее полученные нами результаты сопоставимы с имеющимися данными мировой литературы. Дальнейшее исследование особенностей изменений *SMN1* и *SMN2* позволит пролить свет на причины и механизмы развития данного заболевания, а также приблизиться к поиску наиболее эффективных точек приложения терапии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, *SMN1*, *SMN2*, молекулярная диагностика, патогенетическая терапия, генная терапия

Для цитирования: Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44

Characteristics of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q

A.V. Dil¹, V.D. Nazarov², D.V. Sidorenko², S.V. Lapin², V.L. Emanuel²¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia

Contacts: Alena Vladimirovna Dil dil-alena@mail.ru

Background. Proximal spinal muscular atrophy 5q (5q-SMA) is one of the most common neuromuscular diseases, which is caused by mutations of the *SMN1* gene. Despite the fact that most studies consider *SMN1* "deletion" as the most common cause of 5q-SMA, gene loss is in fact associated with both classical deletions and conversions of *SMN1* and *SMN2*, as well as with formation of chimeric structures. Up to now, far too little attention has been paid to the prevalence of types of *SMN1* loss. However, different types of mutations can have different influence on the clinical findings and the effectiveness of therapy. A deeper study of the structure of these genes will allow us to determine the predictors of response to treatment and bring us closer to understanding the reasons for the instability of the *SMN* region.

Aim. To study genetic changes in the *SMN1* gene, as well as the number of copies of the *SMN1* and *SMN2* genes in 5q-SMA.

Materials and methods. The study involved 703 patients, for whom the analysis of the number of copies of *SMN1* and *SMN2* was performed in the center of molecular medicine of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for 2018–2021. Gene copy number analysis was performed by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) using the SALSA MLPA P021 SMA kit (MRC Holland).

Results. Among 703 participants, a homozygous *SMN1* deletion was found in 167 (24 %), 76 (11 %) were carriers of the deletion and no aberrations were found in the remaining 460 (65 %). Among patients with a homozygous deletion, 41 (24 %) cases of a true deletion were identified. Also, 11 (7 %) cases of partial deletion with a homozygous loss of the 7th exon and heterozygous of the 8th exon of *SMN1* were identified. The most common type of aberration was the conversion of *SMN1* to *SMN2* – 94 (56 %) cases, which is characterized by a homozygous loss of *SMN1* and a reciprocal increase in *SMN2* copies. In addition, 21 (13 %) cases of the formation of hybrid genes were found.

Conclusion. Types of genetic aberrations in 5q-SMA have not been studied enough yet. A search of the literature revealed very few studies which results are comparable with ours. However, further research of genetic changes in *SMN1* and *SMN2* might bring more clarity on the causes and mechanisms of this disease, and get us closer to finding the most effective method of treatment.

Keywords: spinal muscular atrophy, *SMN1*, *SMN2*, molecular diagnostics, pathogenetic therapy, gene therapy

For citation: Dil A.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Characteristics of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44

Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (5q-СМА) представляет собой одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных нервно-мышечных заболеваний, обусловленное поражением моторных нейронов передних рогов спинного мозга и характеризующееся клинической картиной периферического паралича [1]. В основе патогенеза 5q-СМА лежат генетические aberrации гена *SMN1* (OMIM: 601 627), кодирующего белок выживаемости моторных нейронов. Распространенность болезни составляет 1 случай на 10 тыс. новорожденных, а носительство aberrаций оценивается как 1 случай на 40–60 человек [2].

Ген, ответственный за развитие 5q-СМА, находится в так называемом локусе спинальной мышечной атрофии, который расположен на длинном плече 5-й хромосомы и представляет собой инвертированную дупликацию, содержащую 4 функциональных гена (*SMN1*, *SERF1A*, *NAIP* и *GTF2H2A*). Каждый из них имеет центромерную копию, которая либо идентична «предковому» гену (*SERF1B*), либо отличается от него единичными нуклеотидами и является псевдогеном (*SMN2*, *NAIP15* и *GTF2H2B*). Такие особенности строения данного локуса обуславливают широкий спектр возможных генетических изменений гена выживаемости моторных нейронов. Наличие большого количества повторяющихся последовательностей нарушает генетическую стабильность данного региона и делает его предрасположенным к неравным рекомбинациям

между гомологичными участками, что приводит к таким явлениям, как делеции, дупликации и конверсии, а также обуславливает вариативное число копий расположенных в данном локусе генов [3, 4].

Гомологом активного гена *SMN1* является псевдоген *SMN2* (OMIM: 600354). Оба гена *SMN* имеют схожую структуру, кодируют белок выживаемости моторных нейронов и состоят из 9 экзонов: 1, 2a, 2b, 3–5, 6, 7–8. Стоит отметить, что в работе J. Seo и соавт. описан альтернативный транскрипт, содержащий экзон 6b, кодирующий более стабильную изоформу и, вероятно, перспективный в аспекте поиска точек приложения патогенетической терапии 5q-СМА [5]. Различие генов *SMN* обусловлено единственной значимой заменой цитозина на тимин в 7-м экзоне гена *SMN2* (с.850C>T), приводящей к разрыву сайта связывания с экзонным энхансером сплайсинга и образованию сайта связывания с экзонным сайленсером. Такие изменения приводят к альтернативному паттерну сплайсинга и пропуску 7-го экзона у 90 % транскриптов *SMN2*. В результате экспрессируемый белок SMNΔ7 является функционально неполноценным и быстро подвергается деградации убиквитин-протеасомной системой. Однако главным источником белка выживаемости моторных нейронов в норме является ген *SMN1*, в связи с чем мутации именно этого гена ответственны за развитие 5q-СМА, в то время как число копий гена *SMN2* служит модификатором течения заболевания. Несмотря на то, что в большинстве исследований говорят о «делеции» гена

SMN1 как о самой распространенной причине развития данного заболевания, потеря региона с геном *SMN1* связана как с классическими делециями, так и с конверсией генов *SMN1* и *SMN2*, а также с образованием химерных *SMN1/SMN2* структур. Для каждого из этих изменений существует свой механизм появления.

Классические гомозиготные делеции гена *SMN1* характеризуются потерей участка данного гена без реципрокного увеличения количества копий *SMN2*. При этом в большинстве случаев (около 80–90 %) делеции подвергается участок размером 6,3 т.п.н., включающий 7-й и 8-й экзоны *SMN1*. Однако при тяжелых формах 5q-СМА делеция может выходить за пределы *SMN1* и затрагивать соседствующие с ним гены *NAIP*, *GTF2H2A* и *SERF1A* [6, 7]. Также распространены частичные потери участка данного гена. Среди них встречаются изолированные делеции 7-го экзона размером 1,9 т.п.н., ограниченные фланкирующими его интронами (около 11 % случаев). Наиболее редки случаи 5q-СМА, обусловленные изолированной делецией 8-го экзона *SMN1* [8].

Причины, по которым данные участки являются наиболее частыми точками разрыва при делециях, до конца не ясны. Одной из них может служить наличие *Alu*-обусловленных перестановок в данном регионе. *Alu*-последовательности представляют собой короткие повторы размером около 300 нуклеотидов, состоящие из 2 схожих мономеров, разделенных полиадениловой последовательностью. Предполагаемым механизмом *Alu*-опосредованной делеции является негомологичное соединение концов при репарации двунитевых разрывов в ДНК. *Alu*-повторы формируют структуры по типу петли, включающие интронные и/или экзонные последовательности, подвергающиеся выпадению вследствие сближения 5'- и 3'-сайтов сплайсинга. В работе E.W. Ottesen и соавт. отмечено, что около 41 % человеческого гена *SMN*, включая промотер, содержат более 60 *Alu*-повторов. Однако наиболее обогащенными *Alu*-повторами областями являются 6-й и 7-й интроны генов *SMN*, в связи с чем наиболее часто делеции подвергается ограниченный ими участок [9, 10].

Другой причиной изолированной потери 7-го экзона гена *SMN1*, вероятно, может выступать антагонизм гетерогенного ядерного рибонуклеопротеида A1/A2 (гяРНП A1/A2) в отношении SF2/ASF-зависимой активности экзонного энхансера сплайсинга. Функция гяРНП A1/A2 заключается во взаимодействии с сайленсером сплайсинга и предотвращении встраивания 7-го экзона в мРНК. Протеин SF2/ASF, в свою очередь, привлекается экзонным энхансером сплайсинга, распознает 5'-сайт сплайсинга и способствует включению 7-го экзона в транскрипт. В результате антагонизма названных выше протеинов происходит исключение 7-го экзона из мРНК. Данный механизм потери 7-го экзона был впервые описан у гена *SMN2*. Однако сейчас известно, что он может лежать в основе делеции

данного экзона у обоих генов выживаемости моторных нейронов [11].

Чаше всего потеря гена *SMN1* обусловлена не истинной делецией, а конверсией *SMN1* в *SMN2*, которая осуществляется путем переноса последовательности гена *SMN1* в высокогомологичный участок псевдогена *SMN2* и сопровождается увеличением числа копий последнего. В большинстве работ конверсия описана как наиболее частая причина 5q-СМА наряду с делецией. Однако отдельно частота ее встречаемости не оценена и, вероятно, незаслуженно обделена вниманием в связи с тем, что любая потеря гена *SMN1* трактуется как его делеция. Тем не менее у большинства пациентов с 5q-СМА наблюдается реципрокное увеличение копийности *SMN2*, что свидетельствует об имеющей место конверсии и заниженной оценке ее частоты по сравнению с истинными делециями. В результате конверсии происходит потеря гена *SMN1*, а полученный ген *SMN2* занимает его позицию и оказывается примыкающим к функциональному гену *NAIP* вместо его типичной локализации, соседствующей с псевдогеном *NAIPΔ5*. Таким образом, на одной хромосоме в *cis*-позиции становятся расположенными 2 копии *SMN2*. Предполагаемым механизмом конверсии служит неравный кроссинговер в локусе *SMN* во время мейоза, в результате которого происходит образование сестринских кроссоверных хроматид, различающихся количеством заключенного в них генетического материала. В основе данного механизма лежит неправильное спаривание дуплицированных сегментов рекомбинирующих хроматид, приводящее к делеции сегмента на одной из хроматид и появлению его дубликации на другой [12].

Еще одной генетической аберрацией, приводящей к 5q-СМА, является формирование химерных *SMN1/SMN2* структур, в которых имеются участки, принадлежащие как гену *SMN1*, так и псевдогену *SMN2*. Гибридные гены характеризуются гомозиготной делецией 7-го экзона гена *SMN1* и гетерозиготной делецией 8-го экзона, а также реципрокным увеличением числа копий данных экзонов в гене *SMN2*. Механизмом формирования гибридных генов *SMN1/SMN2*, вероятно, являются *Alu*-обусловленные неаллельные гомологичные рекомбинации в локусе *SMN*, внутривхромосомная делеция с последующим слиянием 5'-конца гена *SMN2* и 3'-конца *SMN1*, а также частичная конверсия *SMN1* в *SMN2*, при которой происходит слияние фланкирующих регионов 8-го экзона гена *SMN1* и 7-го экзона гена *SMN2*. В большинстве случаев частичная конверсия происходит благодаря каноничной замене с.840C>T в 7-м экзоне, создающей различия между генами *SMN1* и *SMN2* и приводящей к включению в транскрипт 7-го экзона. Конверсии в других участках происходят реже, однако в литературе описаны и конверсии в 8-м экзоне (с.1155G>A), а также в 6-м (с.835-44G>A) и 7-м интронах (с.888+100A>G и с.888+215A>G) [13]. Варианты комбинаций экзонов в гибридных генах крайне

разнообразны, что, вероятно, связано с конверсией, происходящей более 2 раз в одном регионе [14]. По данным литературы, гибридные гены встречаются также среди носителей и здоровых индивидов. Эти данные позволяют предположить, что возможна и «обратная» конверсия *SMN2* в *SMN1* [15].

Несмотря на разнообразие aberrаций, приводящих к 5q-CMA, на сегодняшний день недостаточно данных о распространенности того или иного типа потери гена *SMN1*. Однако разные виды мутаций данного гена, судя по всему, могут оказывать различное влияние на клиническую картину заболевания. К настоящему моменту в Российской Федерации зарегистрированы все доступные препараты патогенетической терапии 5q-CMA, что повышает возможность получения своевременного лечения. Тем не менее даже среди больных 5q-CMA, вовремя начавших лечение, имеются пациенты, не отвечающие на терапию. Не исключено, что именно тип генетических aberrаций может также влиять и на эффективность получаемой терапии. В связи с этим возникает необходимость определения не только факта потери гена *SMN1*, но и типа лежащей в его основе aberrации. К сожалению, недостаточно внимания уделяется описанию особенностей мутаций и строения генов при 5q-CMA, однако их более глубокое изучение, вероятно, позволит определить предикторы ответа на получаемую терапию, а также приблизиться к пониманию причин нестабильности региона SMN.

Целью данной работы является изучение особенностей генетических aberrаций, а также количества копий генов *SMN1* и *SMN2* при 5q-CMA.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 703 пациента, для которых был проведен анализ количества копий генов *SMN1* и *SMN2* в Научно-методическом центре Минздрава России по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России за 2018–2021 гг. От каждого пациента было получено информированное добровольное согласие. Критериями включения пациентов в исследуемую группу являлись:

- возраст от 0 до 65 лет;
- подозрение на 5q-CMA;
- дифференциальная диагностика болезни двигательных нейронов;
- семейный анамнез 5q-CMA;
- планирование семьи.

Анализ числа копий генов *SMN1* и *SMN2* проводился методом мультиплексной амплификации лигированных проб (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) с использованием набора SALSA MLPA P021 SMA (MRC Holland) в соответствии с инструкцией производителя.

В ходе работы была оценена распространенность 5q-CMA, а также носительство патогенных aberrаций среди группы обследованных участников. У положительных пациентов был проведен анализ типа aberrаций; описаны как делеции, так и конверсии, а также гибридные *SMN1/SMN2* структуры. Используемый набор SALSA MLPA P021 SMA (MRC Holland) позволяет установить различие в *SMN1* и *SMN2* только по 7-му и 8-му экзонам данных генов. По этой причине истинная делеция подтверждалась в случае потери 7–8-го экзона на обоих аллелях гена *SMN1*, которая не сопровождалась увеличением копияности данных экзона в гене *SMN2*. Частичная делеция подтверждалась в случае гомозиготной потери 7-го и сохранения 8-го экзона на одном из аллелей гена *SMN1*, также при наличии лишь 2 копий данных экзона в гене *SMN2*. Конверсией расценивалась утрата 7–8-го экзона на обоих аллелях гена *SMN1*, при которой наблюдалось реципрокное увеличение как минимум на 1 копию гена *SMN2*. Несмотря на то, что наличие 3 копий гена *SMN2* позволяет предположить оба механизма образования: делецию по одной аллели гена и конверсию по второй, структуры с данным паттерном были отнесены в группу конверсий (рис. 1).

Гибридная структура *SMN1/SMN2* была заподозрена в случае делеции 7-го экзона на обоих аллелях и сохранения 8-го экзона на одном из аллелей гена *SMN1*, а также при неравном соотношении данных экзона в гене *SMN2*. Носительство патологической aberrации выявлялось при делеции 7–8-го экзона только на одном аллеле гена *SMN1*.

Ограничением используемого количественного метода MLPA служит отсутствие определения нуклеотидной последовательности генов *SMN1* и *SMN2* для верификации принадлежности 7–8-го экзона тому или другому гену при формировании химерных *SMN1/SMN2* структур. Еще одним недостатком данного метода является невозможность выявления носительства делеции «2 + 0», при которой обе копии гена *SMN1* находятся в cis-позиции на одной хромосоме.

Результаты

Проведен анализ общей распространенности 5q-CMA, а также носительства гетерозиготных делеций среди 703 исследуемых участников: делеция 7-го экзона на обоих аллелях гена *SMN1* обнаружена у 167 (24 %) пациентов, носительство делеции по 1 аллелю — у 76 (11 %), у оставшихся 460 (65 %) пациентов патологических aberrаций не выявлено (рис. 2).

Среди 167 пациентов с гомозиготной потерей 7-го экзона выявлен 41 (24 %) случай истинной делеции 7–8-го экзона на обоих аллелях гена *SMN1* при наличии 2 копий гена *SMN2*. Также выявлены 11 (7 %) случаев частичной делеции, при которых имела место гомозиготная утрата 7-го экзона и делеция 8-го экзона только на 1 аллеле гена *SMN1*. Наиболее распространенным

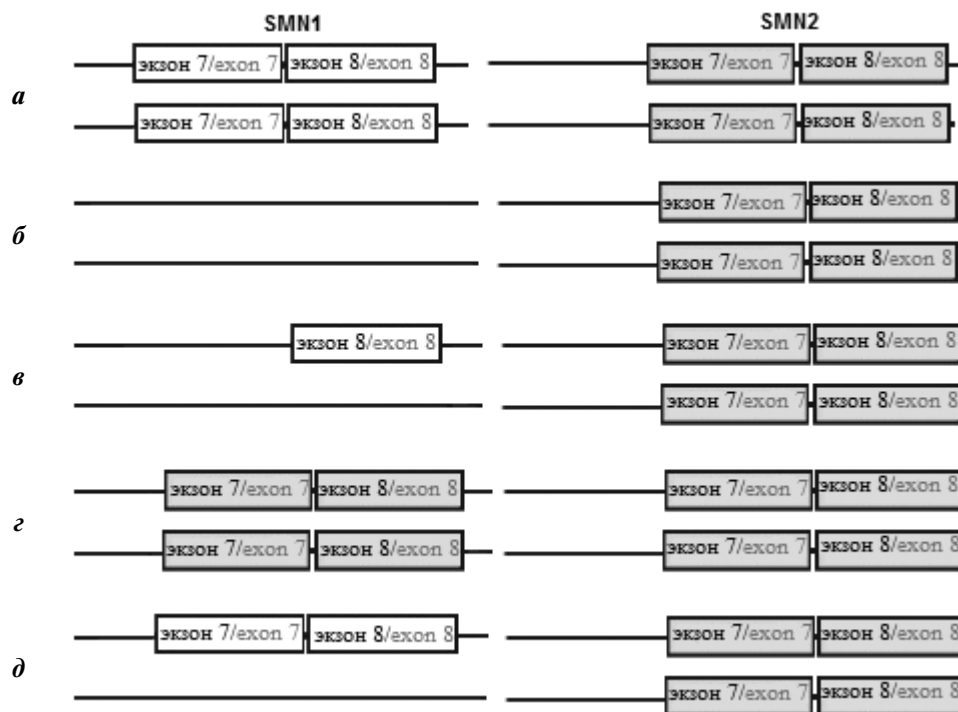


Рис. 1. Типы выявленных aberrаций: а – вариант нормы (SMN1: 7-й экзон – 2 копии, 8-й экзон – 2 копии; SMN2: 7-й экзон – 2 копии, 8-й экзон – 2 копии); б – истинная делеция SMN1 (SMN1: 7-й экзон – 0 копий, 8-й экзон – 0 копий; SMN2: 7-й экзон – 2 копии, 8-й экзон – 2 копии); в – частичная делеция SMN1 (SMN1: 7-й экзон – 0 копий, 8-й экзон – 1 копия; SMN2: 7-й экзон – 2 копии, 8-й экзон – 2 копии); г – вариант конверсии гена SMN1 в SMN2 (SMN1: 7-й экзон – 0 копий, 8-й экзон – 0 копий; SMN2: 7-й экзон – 4 копии, 8-й экзон – 4 копии); д – носительство патологической aberrации (SMN1: 7-й экзон – 1 копия, 8-й экзон – 1 копия; SMN2: 7-й экзон – 2 копии, 8-й экзон – 2 копии)

Fig. 1. Types of identified aberrations: а – normal structure (SMN1: exon 7 – 2 copies, exon 8 – 2 copies; SMN2: exon 7 – 2 copies, exon 8 – 2 copies); б – true SMN1 deletion (SMN1: exon 7 – 0 copies, exon 8 – 0 copies; SMN2: exon 7 – 2 copies, exon 8 – 2 copies); в – partial SMN1 deletion (SMN1: exon 7 – 0 copies, exon 8 – 1 copy; SMN2: exon 7 – 2 copies, exon 8 – 2 copies); г – conversion of SMN1 to SMN2 (SMN1: exon 7 – 0 copies, exon 8 – 0 copies; SMN2: exon 7 – 4 copies, exon 8 – 4 copies); д – carriers of the deletion (SMN1: exon 7 – 1 copy, exon 8 – 1 copy; SMN2: exon 7 – 2 copies, exon 8 – 2 copies)

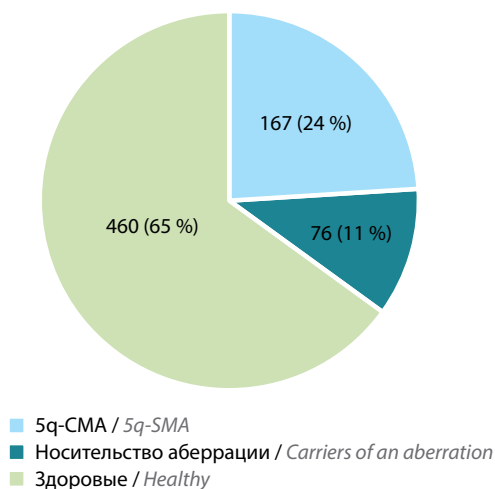


Рис. 2. Распространенность спинальной мышечной атрофии 5q (5q-CMA)

Fig. 2. Prevalence of 5q spinal muscular atrophy (5q-SMA)

типом aberrаций в исследованной группе пациентов являлась конверсия гена SMN1 в SMN2, на которую пришлось 94 (56 %) случая и которая характеризуется

потерей 7–8-го экзонов на 2 аллелях гена SMN1, а также сопровождается реципрокным увеличением числа копий гена SMN2 до 3 и более. При этом максимальное число выявленных копий гена SMN2 составило 4 копии. Кроме того, в 21 (13 %) случае заподозрено формирование гибридных структур SMN1/SMN2.

Среди предполагаемых гибридных SMN1/SMN2 структур выявлено 4 варианта комбинаций экзонов в генах SMN1 и SMN2 (рис. 3, 4).

Структуры с различным соотношением 7–8-го экзонов в генах SMN были обнаружены не только у пациентов с подтвержденной 5q-CMA, но и среди носителей патологической aberrации (8 человек), а также среди здоровых лиц (2 человека). У последних 2 человек имела место дупликация SMN1, а количественное соотношение экзонов было следующим: SMN1: 7-й – 3, 8-й – 2; SMN2: 7-й – 1, 8-й – 2. Вероятно, полученная MLPA-картина также может быть расценена как гибридная SMN1/SMN2 структура. Кроме того, интерес представляют выявленные дупликации гена SMN1, которые в целом обнаружены в 12 (2 %) случаях среди 460 здоровых лиц.

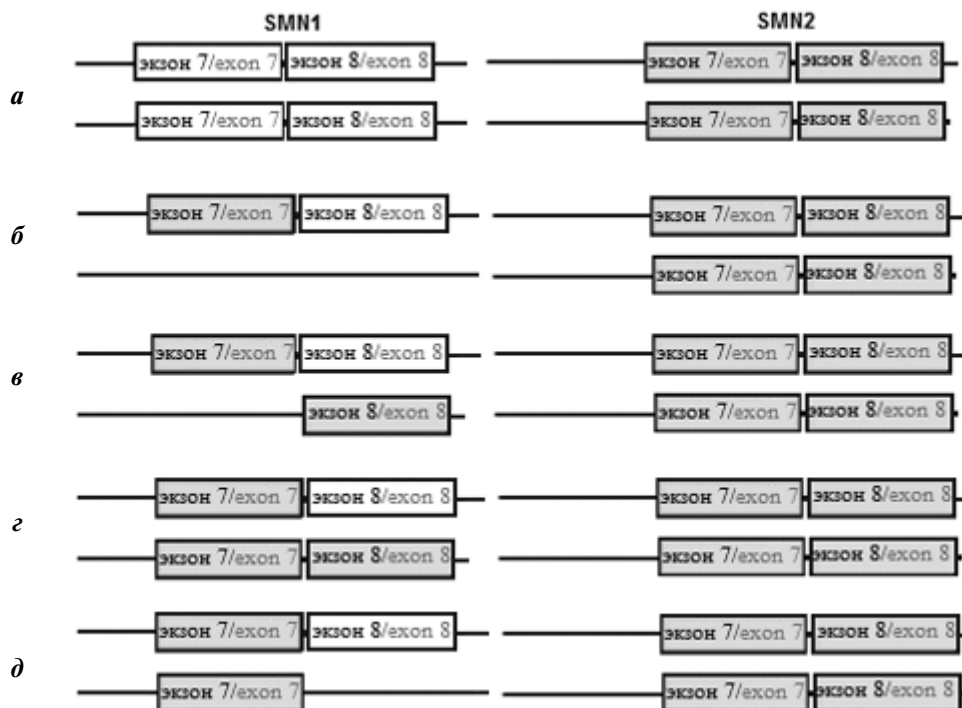


Рис. 3. Варианты гибридных SMN1/SMN2 структур: а — вариант нормы (SMN1: 7-й экзон — 2 копии, 8-й экзон — 2 копии; SMN2: 7-й экзон — 2 копии, 8-й экзон — 2 копии); б — SMN1: 7-й экзон — 0 копий, 8-й экзон — 1 копия; SMN2: 7-й экзон — 3 копии, 8-й экзон — 2 копии (n = 16); в — SMN1: 7-й экзон — 0 копий, 8-й экзон — 1 копия; SMN2: 7-й экзон — 3 копии, 8-й экзон — 3 копии (n = 2); г — SMN1: 7-й экзон — 0 копий, 8-й экзон — 1 копия; SMN2: 7-й экзон — 4 копии, 8-й экзон — 3 копии (n = 1); д — SMN1: 7-й экзон — 0 копий, 8-й экзон — 1 копия; SMN2: 7-й экзон — 4 копии, 8-й экзон — 2 копии (n = 2)

Fig. 3. Types of hybrid SMN1/SMN2 structures: а — normal structure (SMN1: exon 7 — 2 copies, exon 8 — 2 copies; SMN2: exon 7 — 2 copies, exon 8 — 2 copies); б — SMN1: exon 7 — 0 copies, exon 8 — 1 copy; SMN2: exon 7 — 3 copies, exon 8 — 2 copies (n = 16); в — SMN1: exon 7 — 0 copies, exon 8 — 1 copy; SMN2: exon 7 — 3 copies, exon 8 — 3 copies (n = 2); г — SMN1: exon 7 — 0 copies, exon 8 — 1 copy; SMN2: exon 7 — 4 copies, exon 8 — 3 copies (n = 1); д — SMN1: exon 7 — 0 copies, exon 8 — 1 copy; SMN2: exon 7 — 4 copies, exon 8 — 2 copies (n = 2)

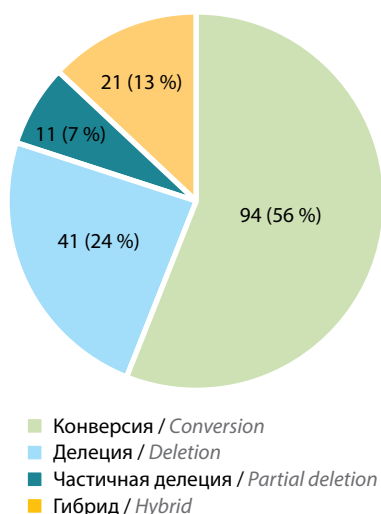


Рис. 4. Типы аберраций при спинальной мышечной атрофии 5q (5q-CMA)
Fig. 4. Types of aberrations in 5q spinal muscular atrophy (5q-SMA)

Обсуждение

Несмотря на то, что общепризнанной причиной развития 5q-CMA является «делеция» гена *SMN1*, потеря

региона с данным геном может быть обусловлена как классическими делециями, так и конверсией гена *SMN1* в *SMN2*, а также образованием гибридных *SMN1/SMN2* структур. Однако на сегодняшний день еще не накоплено достаточно данных о распространенности того или иного типа потери гена *SMN1*, а также о его влиянии на клиническую картину заболевания и возможный ответ на терапию. В связи с регистрацией в Российской Федерации всех имеющихся в настоящее время вариантов патогенетической терапии необходимость развития персонализированного подхода в лечении 5q-CMA становится неоспоримой. Более глубокое изучение особенностей мутаций и строения генов при 5q-CMA, вероятно, позволит определить предикторы ответа на лечение и увеличить выживаемость больных.

Среди 703 обследованных нами пациентов 5q-CMA обнаружена у 167 (24 %). При этом истинная гомозиготная делеция 7-го и 8-го экзонов *SMN1* выявлена у 41 пациента с 5q-CMA, что составляет 24 % случаев. Несмотря на то, что количество исследований, в которых отдельно оценена распространенность делеций и конверсий при данном заболевании, весьма ограничено, все же имеются данные, сопоставимые с полученными нами

результатами, согласно которым распространенность истинных гомозиготных делеций 7-го и 8-го экзонов также составляет порядка лишь 20 % случаев [16]. Наиболее частой причиной потери гена *SMN1* у обследованных нами пациентов являлась конверсия гена *SMN1* в *SMN2* (выявлена в 56 % случаев 5q-СМА), которая характеризуется гомозиготной делецией 7-го и 8-го экзона *SMN1*, а также реципрокным увеличением количества копий гена *SMN2* при проведении исследования методом MLPA. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследователей, согласно которым на долю конверсии приходится 62 % случаев 5q-СМА. В этих исследованиях конверсия подтверждалась путем секвенирования генов *SMN1* и *SMN2*. Целью нашей работы не ставилось определение нуклеотидной последовательности генов выживаемости моторных нейронов, однако вероятность того, что обнаруженное реципрокное увеличение копийности *SMN2* является следствием конверсии гена *SMN1*, представляется крайне высокой.

Нередко в основе заболевания в исследуемой группе лежало образование гибридных генов *SMN1/SMN2* (обнаружено у 13 % пациентов), в которых имеются участки, принадлежащие как гену *SMN1*, так и псевдогену *SMN2*. Распространенность гибридных генов при 5q-СМА, по данным литературы, варьирует от 5 до 30 % в разных этнических группах. При этом среди химерных *SMN1/SMN2* структур описано несколько генотипов в пределах одной популяции. В исследовании Y. Kubo и соавт. выделены 3 группы гибридных генов на основе обнаруженных ими точечных мутаций при секвенировании. Также в упомянутой выше работе гибридные гены были исследованы методом MLPA. При этом наиболее распространенным гибридом являлся ген со следующей MLPA-картиной: *SMN1* — 0 копий 7-го экзона, 1 копия 8-го; *SMN2* — 3 копии 7-го экзона, 2 копии 8-го [17]. Идентичное соотношение 7–8-го экзонов в генах *SMN* при исследовании методом MLPA обнаружено среди исследуемых нами пациентов и также составило наиболее распространенную группу (16 из 21 пациентов). Несмотря на то, что в ходе нашего исследования не проводилось определение нуклеотидной последовательности генов *SMN*, без которого невозможно достоверно установить факт формирования гибридных генов, исследование методом MLPA позволяет, по крайней мере, заподозрить гибридные структуры. Более того, имеются работы, в которых первоначально обнаруженное неравное соотношение экзонов при исследовании методом MLPA в последующем было верифицировано как гибридная структура с помощью секвенирования по Сэнгеру [18]. Схожим образом, обнаруженные нами среди обследованных пациентов и не описанные ранее в литературе структуры (варианты, обозначенные как В и D) с высокой степенью вероятности являются гибридными.

Влияние гибридных структур на клиническую картину заболевания до конца не ясно, однако имеются

работы, согласно которым 5q-СМА, обусловленная формированием гибридных генов *SMN1/SMN2*, характеризуется более легким фенотипом по сравнению со случаями, в основе которых лежала истинная делеция. Имеются предположения, что данный феномен связан с тем, что гибридные гены продуцируют одинаковое с нормальным геном *SMN2* количество белка и являются функционально равнозначными ему. Влияние химерных генов на эффективность препаратов патогенетической терапии также остается неизвестным, что создает необходимость проведения дальнейших исследований с целью накопления клинических данных. Предположительно гибридные структуры в исследуемой нами группе встречались и среди здоровых лиц, а также среди носителей гетерозиготных делеций, что находит отражение в данных мировой литературы [15, 19] и позволяет заподозрить в данных случаях наличие «обратной» конверсии *SMN2* в *SMN1*, что только подтверждает сложность строения региона SMN и выявляет необходимость его дальнейшего исследования.

Самой редкой причиной 5q-СМА в обследованной группе пациентов являлась частичная делеция с изолированной потерей 7-го экзона гена *SMN1* и сохранением 8-го экзона на одном из аллелей (7 % случаев). Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей, согласно которым частичные делеции являются наиболее редкой причиной 5q-СМА и характеризуются распространенностью до 11 % [20]. Данных о влиянии частичных делеций на фенотип заболевания на сегодняшний день крайне мало.

Кроме того, интерес представляют выявленные 3 копии гена *SMN1* у 12 (2 %) здоровых лиц из обследованной нами группы. Известно, что дубликации данного гена не могут быть непосредственной причиной 5q-СМА, однако стоит отметить, что, согласно результатам метаанализа, увеличение копийности гена *SMN1* считается ассоциированным со случаями спорадического бокового амиотрофического склероза [21, 22]. Механизмы развития заболевания в данном случае до конца не ясны: считается, что сами дубликации *SMN1* являются функциональным полиморфизмом, не приводящим к развитию какой-либо патологии, а избыточная продукция белка SMN не обладает токсичностью. Однако имеются предположения, что повышенная экспрессия белка выживаемости мотонейронов в совокупности с другими генетическими мутациями и воздействием факторов окружающей среды может увеличивать риск развития данной формы болезни двигательного нейрона. Также объяснением могут служить не ассоциированные с белком SMN абберрации, такие как дубликации других генов локуса. В частности, дубликации гена *NAIP* могут являться одной из причин развития заболевания. Однако результаты молекулярно-генетического исследования в таких случаях необходимо интерпретировать только в совокупности с клинической картиной и принимать

во внимание лишь при имеющихся признаках поражения двигательного нейрона.

Выводы

Генетические aberrации при 5q-СМА крайне разнообразны и на сегодняшний день изучены недостаточно,

однако дальнейшее исследование особенностей изменений генов *SMN1* и *SMN2*, а также других предполагаемых модификаторов 5q-СМА, вероятно, позволит пролить свет на причины и механизмы развития данного заболевания и приблизиться к поиску наиболее эффективных точек приложения терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tisdale S., Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy. *J Neurosci* 2015;35(23):8691–700. DOI: 10.1523/jneurosci.0417-15.2015
2. Lally C., Jones C., Farwell W. et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1). DOI: 10.1186/s13023-017-0724-z
3. Butchbach M.E.R. Genomic variability in the survival motor neuron genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7896–917. DOI: 10.3390/ijms22157896
4. Ruhno C., McGovern V.L., Avenarius M.R. et al. Complete sequencing of the *SMN2* gene in SMA patients detects *SMN* gene deletion junctions and variants in *SMN2* that modify the SMA phenotype. *Hum Genet* 2019;138(3):241–56. DOI: 10.1007/s00439-019-01983-0
5. Seo J., Singh N.N., Ottesen E.W. et al. A novel human-specific splice isoform alters the critical C-terminus of Survival Motor Neuron protein. *Sci Rep* 2016;6(1). DOI: 10.1038/srep30778
6. 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
7. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J. et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: from phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Ann Rev Genom Hum Genet* 2020;21(1). DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
8. Gambardella A., Mazzei R., Toscano A. et al. Spinal muscular atrophy due to an isolated deletion of exon 8 of the telomeric survival motor neuron gene. *Ann Neurol* 1998;44(5):836–9. DOI: 10.1002/ana.410440522
9. Ottesen E.W., Seo J., Singh N.N. et al. A multilayered control of the human survival motor neuron gene expression by Alu elements. *Front Microbiol* 2017;8:2252. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02252
10. Jedličková I., Přistoupilová A., Nosková L. et al. Spinal muscular atrophy caused by a novel Alu-mediated deletion of exons 2a-5 in *SMN1* undetectable with routine genetic testing. *Mol Genet Genomic Med* 2020. DOI: 10.1002/mgg3.1238
11. Singh R.N., Singh N.N. Mechanism of splicing regulation of spinal muscular atrophy genes. *Adv Neurobiol* 2018;20:31–61. DOI: 10.1007/978-3-319-89689-2_2
12. Mercer J.M. Unequal crossing over. *Ref Mod Life Sci* 2017. DOI: 10.1016/b978-0-12-809633-8.07324-6
13. Stabley D.L., Holbrook J., Scavina M. et al. Detection of *SMN1* to *SMN2* gene conversion events and partial *SMN1* gene deletions using array digital PCR. *Neurogenetics* 2021;22(1):53–64. DOI: 10.1007/s10048-020-00630-5
14. Hahnen E., Schönling J., Rudnik-Schöneborn S. et al. Hybrid survival motor neuron genes in patients with autosomal recessive spinal muscular atrophy: new insights into molecular mechanisms responsible for the disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(5):1057–65.
15. Ogino S., Gao S., Leonard D.G. et al. Inverse correlation between *SMN1* and *SMN2* copy numbers: evidence for gene conversion from *SMN2* to *SMN1*. *Eur J Hum Genet* 2003;11(3):275–7. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200957
16. Qu Y., Bai J., Cao Y. et al. Mutation spectrum of the survival of motor neuron 1 and functional analysis of variants in Chinese spinal muscular atrophy. *J Molec Diagnostics* 2016;18(5):741–52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.05.004
17. Kubo Y., Nishio H., Saito K. A new method for *SMN1* and hybrid *SMN* gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015;60:233–9. DOI: 10.1038/jhg.2015.16
18. Wadman R.I., Jansen M.D., Stam M. et al. Intragenic and structural variation in the *SMN* locus and clinical variability in spinal muscular atrophy. *Brain Communications* 2020;2(2):1–13. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa075
19. Niba E.T.E., Nishio H., Wijaya Y.O.S. et al. Clinical phenotypes of spinal muscular atrophy patients with hybrid *SMN* gene. *Brain Develop* 2020. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.09.005
20. Fang P., Li L., Zeng J. et al. Molecular characterization and copy number of *SMN1*, *SMN2* and *NAIP* in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls. *BMC Musculoskel Disord* 2015;16(1). DOI: 10.1186/s12891-015-0457-x
21. Wang X.B., Cui N.H., Gao J.J. et al. *SMN1* duplications contribute to sporadic amyotrophic lateral sclerosis susceptibility: Evidence from a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2014;340(1–2):63–8. DOI: 10.1016/j.jns.2014.02.026
22. Darras B.T. More can be less: *SMN1* gene duplications are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2012;78(11):770, 771. DOI: 10.1212/wnl.0b013e318249f754

Вклад авторов

А.В. Диль: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
В.Д. Назаров, Д.В. Сидоренко: получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;
С.В. Лапин, В.Л. Эмануэль: научное руководство, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

A.V. Dil: analysis and interpretation of data, literature review, writing the text of the article;
V.D. Nazarov, D.V. Sidorenko: collection, analysis and interpretation of data, editing the article;
S.V. Lapin, V.L. Emanuel: scientific guidance, final approval of the version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authorsА.В. Диль / A.V. Dil: <https://orcid.org/0000-0002-3708-3378>В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>Д.В. Сидоренко / D.V. Sidorenko: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>В.Л. Эмануэль / V.L. Emanuel: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Funding.** The study was performed without external funding.**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study.**Статья поступила:** 11.07.2022. **Принята к публикации:** 09.08.2022.**Article submitted:** 11.07.2022. **Accepted for publication:** 09.08.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-45-51



Первое описание семейного случая спиноцереbellарной атаксии 14-го типа в России

Е.П. Нужный, Н.Ю. Абрамычева, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин

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

Контакты: Евгений Петрович Нужный enuzhny@mail.ru

Спиноцереbellарная атаксия 14-го типа (СЦА14) – редкое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением мозжечка и аутосомно-доминантным типом наследования. Характерная клиническая картина включает медленно прогрессирующую мозжечковую атаксию, гиперрефлексию, когнитивные и двигательные нарушения (дистония, миоклонус). Представлены клинико-генетические характеристики первого семейного случая СЦА14 в России (пробанд – пациентка 77 лет), обусловленного патогенной гетерозиготной мутацией с.155G>C (p.Cys52Ser) в экзоне 1 гена *PRKCG* (NM_002739.1). Общая продолжительность заболевания составила 47 лет, катамнез наблюдения – 32 года. Фенотип заболевания соответствовал изолированной атаксии с медленным темпом прогрессирования, при проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки атрофии червя и полушарий мозжечка, симметричный гиперинтенсивный сигнал от зубчатых ядер в режиме T2. Обсуждаются особенности клинической картины СЦА14 и влияние мутаций в регуляторном и киназном доменах протеинкиназы С-гамма на формирование изолированного и комплексного фенотипов.

Ключевые слова: спиноцереbellарная атаксия 14-го типа, ген *PRKCG*, мутация, клиническая картина

Для цитирования: Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Первое описание семейного случая спиноцереbellарной атаксии 14-го типа в России. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):45–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-45-51

The first family case of spinocerebellar ataxia type 14 in Russia

E.P. Nuzhnyy, N.Yu. Abramychyeva, S.A. Klyushnikov, S.N. Illarioshkin

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

Contacts: Evgeniy Petrovich Nuzhnyy enuzhny@mail.ru

Spinocerebellar ataxia type 14 (SCA14) is a rare neurodegenerative disease with a predominant cerebellar affection and autosomal dominant inheritance. A characteristic clinical presentation is slowly progressive cerebellar ataxia, hyperreflexia, cognitive impairment and movement disorders (dystonia and myoclonus). Clinical and genetic characteristics of the first familial case of SCA14 in Russia (a 77-year-old female patient) caused by heterozygous pathogenic mutation c.155G>C (p.Cys52Ser) in exon 1 in *PRKCG* gene (NM_002739.1) are presented. The total duration of the disease was 47 years, and the follow-up period was 32 years. The disease phenotype corresponded to isolated ataxia with a slow rate of progression; brain MRI revealed atrophy of the cerebellar vermis and hemispheres, symmetrical hyperintensity of the dentate nucleus on T2-weighted images. The features of the SCA14 clinical presentation and the effect of mutations in the regulatory and kinase domains of protein kinase C gamma on the formation of pure and complex phenotypes are discussed.

Keywords: spinocerebellar ataxia type 14, *PRKCG* gene, mutation, clinical presentation

For citation: Nuzhnyy E.P., Abramychyeva N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarioshkin S.N. The first family case of spinocerebellar ataxia type 14 in Russia. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(3):45–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-45-51

Спиноцереbellарная атаксия 14-го типа (СЦА14, SCA-*PRKCG*) (OMIM: 605361) — редкая аутосомно-доминантная (АД) мозжечковая атаксия, связанная с носительством гетерозиготных мутаций в гене *PRKCG*. Данный

ген локализован в хромосомном локусе 19q13 и кодирует протеинкиназу С-гамма (ПКСГ) — одну из изоформ семейства протеинкиназы С. ПКСГ экспрессируется в нейронах, преимущественно в клетках Пуркинье ко-

ры мозжечка. Локус СЦА14 впервые был картирован в 2000 г. в 3 поколениях японской семьи с изолированной атаксией [1], а в 2003 г. в США в семьях пациентов с СЦА14 были выявлены мутации в гене *PRKCG* [2].

Классический фенотип СЦА14 представляет собой прогрессирующую мозжечковую атаксию, которая может сочетаться с оживлением глубоких рефлексов и снижением вибрационной чувствительности. Реже наблюдаются двигательные расстройства (миоклонус, дистония, тремор, паркинсонизм), когнитивные и аффективные нарушения. В большинстве случаев заболевание начинается на 3-м десятилетии (от 3 до 70 лет), характеризуется медленным и относительно доброкачественным течением, не влияющим на продолжительность жизни [3].

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов с СЦА14 выявляется изолированная атрофия мозжечка, преимущественно червя, реже — атрофия средних и верхних мозжечковых ножек. Другим нейровизуализационным признаком СЦА14 является симметричное изменение МР-сигнала от зубчатых ядер (гиперинтенсивное в режиме T2 и гипоинтенсивное в режиме T1) [4].

Спиноцеребеллярная атаксия (СЦА) 14-го типа — редкая форма атаксии, частота ее составляет менее 1 % среди всех АД СЦА и 1–7 % среди СЦА, не связанных с экспансией CAG-повторов [5]. Наиболее распространены как в России, так и в мире являются СЦА, обусловленные экспансией различных микросателлитных повторов (СЦА 1, 2, 3, 6, 7 и 17-го типов). Редкость других форм АД СЦА, в том числе СЦА14, обуславливает необходимость детального описания клинико-генетических характеристик данных больных для повышения эффективности их диагностики.

Целью настоящей работы является первое описание клинико-генетических характеристик у российской пациентки с СЦА14.

У обследованной пациентки проведены генеалогический анализ, подробное неврологическое обследование, нейровизуализационное (МРТ головного мозга на томографе Magnetom Avanto 1,5 T) и электрофизиологическое (стимуляционная электромиография на аппарате Dantec Keypoint G4 (США)) обследования, молекулярно-генетический анализ.

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Микросателлитное генотипирование tandemных тринуклеотидных повторов в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN8/ATXN8OS* и *TBP* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом. Панельное секвенирование проводили с помощью оригинальной таргетной MPS-панели, состоящей из 240 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний, проявляю-

щихся двигательными и когнитивными расстройствами (в том числе СЦА — 86 генов). Фрагментацию геномной ДНК выполняли методом ультразвукового воздействия. Секвенирование полученных библиотек ДНК проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina). Последовательности картировали на геном человека (GRCh38), в среднем 98 % прочтений были картированы успешно. Поиск вариантов осуществляли с помощью программы GATK 3.1, их аннотацию — с помощью ресурса wANNOVAR. При оценке патогенности выявленных вариантов использовали программы предсказания патогенности Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2. Выявленные нуклеотидные замены подтверждали методом капиллярного секвенирования на генетическом анализаторе «Нанофор 05» (Санкт-Петербург, Россия).

Получено письменное согласие пациентки на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пациентка Г., 77 лет, русская, наблюдается в 5-м неврологическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» с 1989 г. (катамнез 32 года).

Заболевание дебютировало с 30 лет, когда исподволь появились неуверенность походки, легкая нечеткость речи. Симптоматика постепенно прогрессировала. В 1989 г. пациентка была впервые осмотрена в НИИ неврологии РАМН, установлен диагноз наследственной мозжечковой дегенерации. Проведен поиск экспансий в генах СЦА 1, 2, 3, 6, 8 и 17-го типов — мутации не обнаружены. Примерно с 70 лет постепенно прогрессируют когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, замедленность мышления). В последние годы постепенно нарастают речевые нарушения, неустойчивость при ходьбе, появились падения, постоянно использует опору (трость, затем ходунки).

Семейный анамнез отягощен: аналогичные симптомы атаксии после 30 лет наблюдались у матери (I:2), сестры матери (II:2) и ее сына (III:1) (рис. 1). Дочь 37 лет (III:2) осмотрена, клинически здорова.

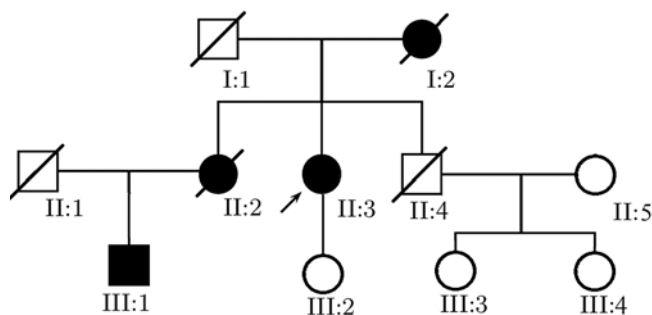


Рис. 1. Родословная пациентки Г. (стрелка)

Fig. 1. Family tree of patient G. (arrow)

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь в течение длительного времени с максимальными показателями артериального давления до 210/100 мм рт. ст., непостоянно принимает лозартан 50 мг; атеросклероз магистральных артерий головы, стеноз правой внутренней сонной артерии 55–60 %; дислипидемия; постменопаузальный остеопороз тяжелого течения.

В неврологическом статусе определяются когнитивные нарушения: оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) — 18/30 баллов (норма — более 26 баллов), критика снижена, эйфорична. Диплопия в крайних отведениях глазных яблок и при взгляде вдаль. Прерывистые медленные следящие движения глазных яблок. Среднеамплитудный горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Легкая дисфония, умеренная дизартрия (скандирование). Рефлексы орального автоматизма. Легкое снижение силы в проксимальных отделах конечностей, мышечный тонус снижен. Глубокие рефлексы живые, ахилловы рефлексы не вызываются. Легкие гипотрофии мышц кистей. Нарушений чувствительности нет. Координаторные пробы выполняет с дисметрией и интенционным тремором. Дисдиадохокинез в обеих руках. Диссинергия Бабинского. В пробе Ромберга не стоит (выраженная туловищная атаксия), титубация туловища в положении сидя и стоя. Походка атаксическая, с опорой на ходунки, база значительно расширена. Оценка по шкале SARA (шкала для обследования пациентов с атаксией) — 21/40 баллов.

По данным МРТ головного мозга: атрофия червя и полушарий мозжечка; выраженное поражение белого вещества больших полушарий как проявление церебральной микроангиопатии (рис. 2). В режиме T2 на аксиальных

срезах определяется уменьшение в объеме и легкая симметричная гиперинтенсивность зубчатых ядер мозжечка (рис. 3).

Стимуляционная электромиография: проведение по моторным и сенсорным нервам не изменено.

Панельное секвенирование: выявлена гетерозиготная мутация с.155G>C (p.Cys52Ser) в экзоне 1 гена PRKCG (NM_002739.1). Выявленный вариант не зарегистрирован в популяционной базе GnomAD. Программы предсказания патогенности (Mutation Taster, SIFT, PROVEAN, PolyPhen-2) оценивали данную мутацию как патогенную. Выявленная замена расположена в регуляторном C1-доме ПКГ, где локализовано большинство патогенных мутаций (рис. 4) [4]. Ранее была описана семья с АД мозжечковой атаксией и мутацией с.154T>A в гене PRKCG, которая приводит к аналогичной аминокислотной замене [6]. Наличие мутации у пробанда подтверждено секвенированием по Сэнгеру (для оценки сегрегации родственники недоступны). Согласно Руководству по интерпретации данных, полученных методами MPS [7], эта мутация была классифицирована как патогенная (PS1 + PM1 + PM2 + PP3 + PP4).

Спиноцереbellарная атаксия 14-го типа (SCA-PRKCG) — одна из редких форм АД СЦА, ядром клинической картины которой являются медленно прогрессирующая статико-локомоторная и динамическая атаксия, мозжечковая дизартрия и глазодвигательные нарушения (нистагм, нарушения саккад и медленных следящих движений глаз). Часто атаксии сопутствуют пирамидные знаки (гиперрефлексия, патологические рефлексы), расстройства чувствительности, легкие/умеренные когнитивные нарушения [5]. У 10–20 % пациентов

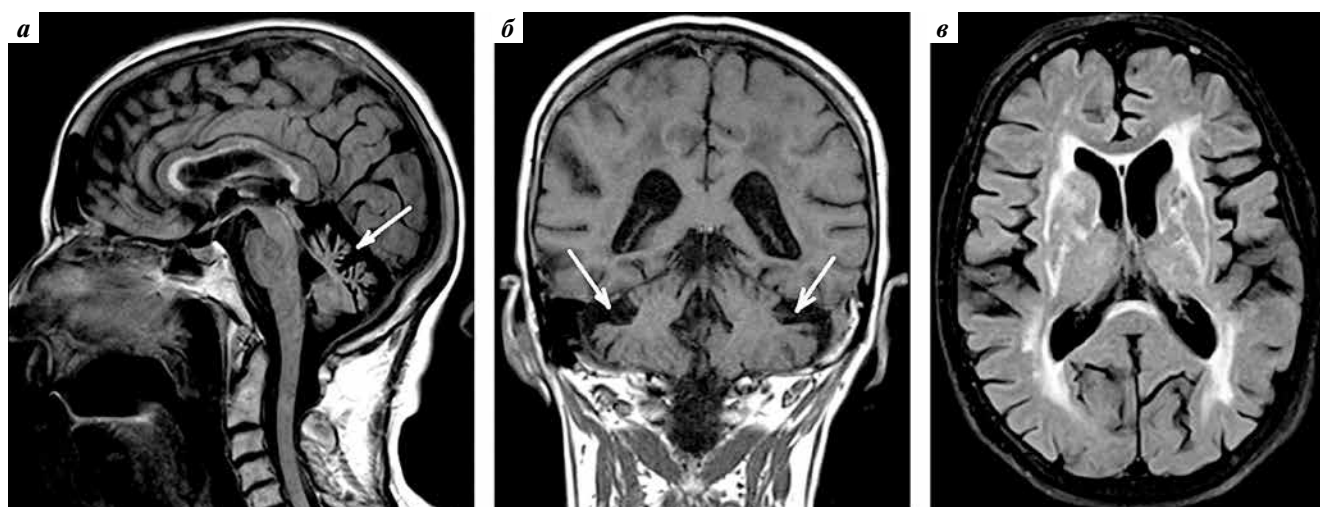


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Г.: а — сагиттальный срез (T2-FLAIR); б — коронарный срез (T1-взвешенные изображения); в — аксиальный срез (T2-FLAIR). Определяются атрофия червя (а) и латеральных отделов полушарий (б) мозжечка (указаны белыми стрелками), множественные сливные очаги и лакуны в белом веществе больших полушарий как проявления церебральной микроангиопатии, Fazekas 3 (в)

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging in patient G.: а — sagittal plane (T2-FLAIR); б — coronal plane (T1-weighted images); в — axial plane (T2-FLAIR) showing vermis (а) and lateral hemispheric (б) cerebellar atrophy (indicated by white arrows), multiple confluent white matter hyperintensities and lacunae in the cerebral hemispheres as manifestations of cerebral small vessel disease, Fazekas 3 (в)

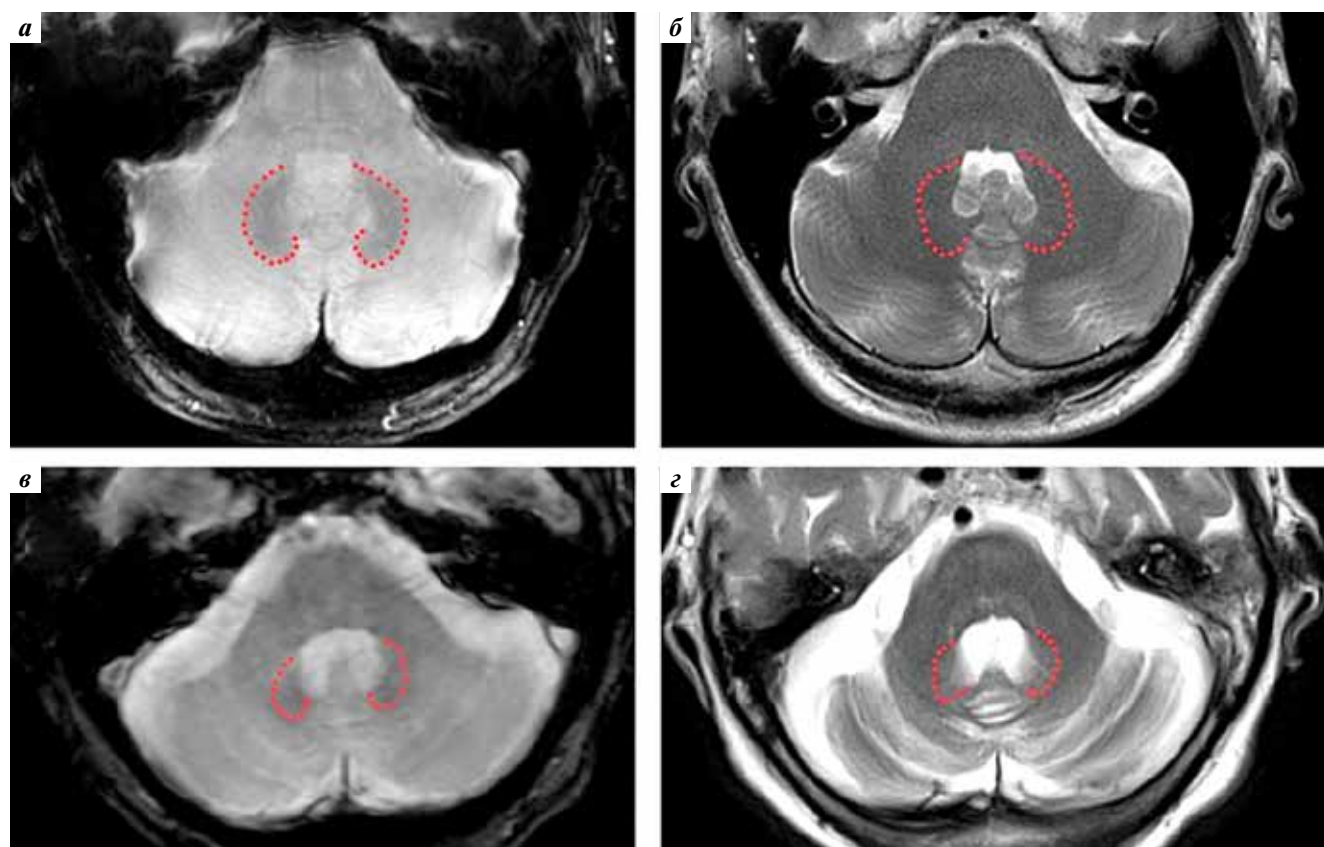


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга здорового индивидуума (а, б) и пациентки Г. (в, з), аксиальные срезы. В режиме T2*-WI (а, в) определяются гипоинтенсивные зубчатые ядра, в режиме T2-WI – гиперинтенсивные зубчатые ядра у пациентки Г. (з) по сравнению с нормой (б). В обоих режимах определяются атрофические изменения зубчатых ядер у пациентки

Fig. 3. Brain magnetic resonance imaging in healthy subject (a, б) and patient G. (в, з), axial planes. In the T2*-WI (a, в) hypointense dentate nuclei are determined, in the T2-WI – hyperintense dentate nuclei in patient G. (з) compared with the norm (б). In both modes, atrophy of the dentate nuclei in the patient is determined

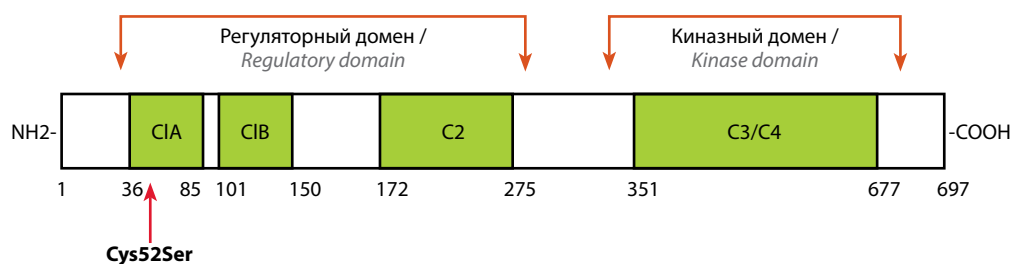


Рис. 4. Локализация выявленной у пациентки Г. мутации в белковой молекуле протеинкиназы С-гамма. C1A и C1B – участки, богатые цистеиновыми повторами; C2 – кальцийчувствительный участок; C3 – киназный участок; C4 – субстрат-распознающий сайт

Fig. 4. Localization of the mutation detected in the patient G. in the protein kinase C-gamma molecule. C1A and C1B – cysteine-rich regions; C2 – calcium-sensitive region; C3 – kinase region; C4 – substrate recognition region

с СЦА14 выявляются двигательные расстройства: миоклонус (аксиальный, мультифокальный, генерализованный), лицевые фасцикуляции и периоральные миокимии, дистония и паркинсонизм [4, 8]. Миоклонус и дистония являются наиболее частыми двигательными расстройствами при СЦА14: мутации в гене *PRKCG* выявлялись у пациентов с прогрессирующей миоклонической атаксией (синдром Рамсея–Ханта) и миоклонус-дистонией [9, 10]. Дистония чаще представлена

спастической кривошеей с дистоническим тремором головы и рук [5]. В представленном нами случае клиническая картина соответствовала фенотипу «чистой» атаксии с медленным прогрессированием (за 47 лет болезни пациентка могла передвигаться с опорой) и атрофией мозжечка по данным нейровизуализации. Вероятнее всего, выявленные у пациентки когнитивные нарушения являются проявлением прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии (верифицированной

по данным МРТ) на фоне длительно текущей артериальной гипертензии [11]. Предполагается, что гиперинтенсивность зубчатых ядер в режиме T2, выявленная у нашей пациентки, связана с распадом миелина данных структур и описана как характерный признак у пациентов с СЦА14, что является дополнительным подтверждением диагноза [4].

Сравнительные характеристики СЦА14 с другими частыми формами АД СЦА представлены в таблице [3, 12].

Ген *PRKCG* содержит 18 экзонов, большинство известных мутаций в данном гене являются миссенс-

заменами, в единичных случаях описаны нонсенс-мутации и 2 крупные делеции [8]. Белковый продукт данного гена — ПКСГ, которая наиболее активна в клетках Пуркинье мозжечка: она регулирует рост их дендритов, проницаемость клеточной мембраны для кальция, элиминацию синапсов лазающих волокон [3]. В 2 патоморфологических исследованиях пациентов с СЦА14 были выявлены гибель клеток Пуркинье, разрастание глии Бергмана, снижение активности ПКСГ и белковые цитоплазматические агрегаты в выживших клетках Пуркинье [2, 13].

Характеристики наиболее распространенных атаксий (СЦА1, СЦА2, СЦА3, СЦА6) и СЦА14

Characteristics of the most common ataxias (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6) and SCA14

Показатель Parameter	СЦА1 SCA1	СЦА2 SCA2	СЦА3 SCA3	СЦА6 SCA6	СЦА14 SCA14
Ген Gene	<i>ATXN1</i>	<i>ATXN2</i>	<i>ATXN3</i>	<i>CACNA1A</i>	<i>PRKCG</i>
Тип мутации Mutation type	Экспансия CAG-повторов CAG repeats expansion				Точковые, редко крупные делеции Point mutations, rarely large deletions
Возраст начала, лет Age of onset, years	IV декада (<10 до >60) IV decade (<10 to >60)	III–IV декада (<10 до >60) III–IV decade (<10 to >60)	IV декада (<10 до 70) IV decade (<10 to 70)	V–VI декада (19–73) V–VI decade (19–73)	III декада (3–70) III decade (3–70)
Пирамидный синдром Pyramidal signs	+	–	+	±	±
Офтальмопарез Ophthalmoparesis	+	+	+	–	–
Паркинсонизм Parkinsonism	±	+	+	–	±
Дистония, тремор Dystonia, tremor	–	+	+	–	+
Полиневропатия Peripheral neuropathy	+	+	+	–	–
Сенситивная атаксия Sensory ataxia	±	+	+	±	±
Когнитивные нарушения Cognitive impairment	+	+	+	–	±
Другое Other	–	Замедление саккад Slow saccades	Ретракция век, периоральные миокимии, атрофия языка Eyelid retraction, perioral myokymia, tongue atrophy	«Чистая» атаксия “Pure” ataxia	Миоклонус Myoclonus
Магнитно-резонансная томография головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Атрофия мозжечка и ствола головного мозга, симптом «креста» Cerebellar and brainstem atrophy, “hot cross bun” sign			Атрофия мозжечка Cerebellar atrophy	Атрофия мозжечка, гиперинтенсивный сигнал от зубчатых ядер в T2-взвешенных изображениях Cerebellar atrophy, T2-weighted images hyperintensity of the dentate nuclei

Примечание. СЦА — спинocerebellарная атаксия.

Note. SCA — spinocerebellar ataxia.

В молекуле ПКСГ выделяют 2 домена: регуляторный и киназный (каталитический) (см. рис. 4). Считается, что мутации, локализованные в киназном домене, приводят к более тяжелым комплексным фенотипам ССА14 (с когнитивными нарушениями, дистонией, миоклонусом), а мутации в регуляторном домене чаще встречаются у пациентов с изолированной атаксией [8, 14]. Данное предположение находит подтверждение и в нашем клиническом случае (мутация p.Cys52Ser расположена в регуляторном С1-домене). В 2022 г. были описаны 2 новых фенотипа ССА14: с клинической картиной эпизодической атаксии у пациентки с новой мутацией p.Val138Glu и комбинацией атаксии с нижним спастическим парапарезом у пациентки с мутацией в киназном домене p.Ala461Thr [8]. Предполагается, что мутации в регуляторном домене увеличивают проникновение кальция в нейроны, нарушая дефосфорилирование ПКСГ, что приводит к снижению ее аутоингибирования и деградации и, в конечном счете, к повышенной активности данного фермента [15, 16]. В другом исследовании было показано, что мутации в С1- и С2-доменах способствуют формированию амилоидных фибрилл ПКСГ [17]. Мутации в киназном домене, напротив, приводят к ингибированию поступле-

ния кальция в нейроны и нарушают формирование дендритов клеток Пуркинье [15, 18]. Таким образом, локализация мутации в разных доменах ПКСГ является важным фактором в формировании фенотипа ССА14, однако точные механизмы данного патогенеза до конца не ясны. С внедрением в клиническую и исследовательскую практику методов высокопроизводительного секвенирования представления о фенотипическом спектре большинства форм ССА пересматриваются.

Спиноцеребеллярная атаксия 14-го типа — редкое нейродегенеративное заболевание с относительно благоприятным прогнозом, основным ее клиническим проявлением является медленно прогрессирующая мозжечковая атаксия. В отличие от наиболее распространенных форм ССА, связанных с экспансией микросателлитных повторов, для ССА14 характерны точковые мутации и частая встречаемость фенотипа изолированной атаксии, что необходимо помнить при планировании ДНК-диагностики. С учетом редкости данной нозологии, а также отсутствия высокоспецифичных клинических проявлений выполнять изолированно анализ гена *PRKCG* нецелесообразно, предпочтение отдается методам высокопроизводительного секвенирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yamashita I., Sasaki H., Yabe I. et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA14) maps to a 10.2-cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol* 2000;48(2):156–63. DOI: 10.1002/1531-8249(200008)48:2<156::aid-ana4>3.0.co;2-9
2. Chen D.H., Brkanac Z., Verlinde C.L. et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003;72(4):839–49. DOI: 10.1086/373883
3. Manto M., Huisman T. *The Cerebellum*. 1st edn. San Diego: Elsevier, 2018.
4. Schmitz-Hübsch T., Lux S., Bauer P. et al. Spinocerebellar ataxia type 14: refining clinicogenetic diagnosis in a rare adult-onset disorder. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(4):774–89. DOI: 10.1002/acn3.51315
5. Chelban V., Wiethoff S., Fabian-Jessing B.K. et al. Genotype-phenotype correlations, dystonia and disease progression in spinocerebellar ataxia type 14. *Mov Disord* 2018;33:1119–29. DOI: 10.1002/mds.27334
6. Sun M., Johnson A.K., Nelakuditi V. et al. Targeted exome analysis identifies the genetic basis of disease in over 50 % of patients with a wide range of ataxia-related phenotypes. *Genet Med* 2019;21(1):195–206. DOI: 10.1038/s41436-018-0007-7
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
8. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, version 2). *Meditsinskaya genetika* = *Medical Genetics* 2019;18(2):3–23. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
9. De Michele G., Galatolo D., Galosi S. et al. Episodic ataxia and severe infantile phenotype in spinocerebellar ataxia type 14: expansion of the phenotype and novel mutations. *J Neurol* 2022;269(3):1476–84. DOI: 10.1007/s00415-021-10712-5
10. Visser J.E., Bloem B.R., van de Warrenburg B.P. *PRKCG* mutation (SCA-14) causing a Ramsay Hunt phenotype. *Mov Disord* 2007;22:1024–6. DOI: 10.1002/mds.21414
11. Foncke E.M., Beukers R.J., Tijssen C.C. et al. Myoclonus-dystonia and spinocerebellar ataxia type 14 presenting with similar phenotypes: trunk tremor, myoclonus, and dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:288–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.10.008
12. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Калашникова Л.А. и др. Нейропсихологический профиль и факторы сосудистого риска у больных с церебральной микроангиопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(4):5–15. DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
13. Dobrynina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Kalashnikova L.A. et al. Neuropsychological profile and vascular risk factors in patients with cerebral microangiopathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(4):5–15. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.4.1
14. Powell A., Chandrasekharan S., Cook-Deegan R. Spinocerebellar ataxia: patient and health professional perspectives on whether and how patents affect access to clinical genetic testing. *Genet Med* 2010;12(4 Suppl):S83–S110. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181d67e44
15. Wong M.M.K., Hoekstra S.D., Vowles J. et al. Neurodegeneration in SCA14 is associated with increased PKC kinase activity, mislocalization and aggregation. *Acta Neuropathol Commun* 2018;6:99. DOI: 10.1186/s40478-018-0600-7
16. Stevanin G., Hahn V., Lohmann E. et al. Mutation in the catalytic domain of protein kinase C gamma and extension of the phenotype

- associated with spinocerebellar ataxia type 14. Arch Neurol 2004;61:1242–8. DOI: 10.1001/archneur.61.8.1242
15. Adachi N., Kobayashi T., Takahashi H. et al. Enzymological analysis of mutant protein kinase C gamma causing spinocerebellar ataxia type 14 and dysfunction in Ca^{2+} homeostasis. J Biol Chem 2008;283:19854–63. DOI: 10.1074/jbc.M801492200
 16. Pilo C.A., Newton A.C. Two sides of the same coin: Protein kinase C γ in cancer and neurodegeneration. Front Cell Dev Biol 2022;21:10:929510. DOI: 10.3389/fcell.2022.929510
 17. Takahashi H., Adachi N., Shirafuji T. et al. Identification and characterization of PKC γ , a kinase associated with SCA14, as an amyloidogenic protein. Hum Mol Genet 2015;24(2):525–39. DOI: 10.1093/hmg/ddu472
 18. Schols L., Bauer P., Schmidt T. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. Lancet Neurol 2004;3:291–304. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00737-9

Вклад авторов

Е.П. Нужный: сбор клинических данных, написание статьи;
Н.Ю. Абрамычева: получение данных молекулярно-генетического анализа;
С.А. Ключников: сбор клинических данных, редактирование статьи;
С.Н. Иллариошкин: планирование рукописи, правка.

Authors' contributions

E.P. Nuzhnyy: clinical data collection, article writing;
N.Yu. Abramychyeva: obtaining data from molecular genetic analysis;
S.A. Klyushnikov: clinical data collection, article editing;
S.N. Illarioshkin: manuscript planning, revision.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
Н.Ю. Абрамычева / N.Yu. Abramychyeva: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>
С.А. Ключников / S.A. Klyushnikov: <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <http://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы

Г.Е. Руденская, С.С. Никитин, О.Л. Шатохина, О.А. Шагина

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

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

В структуре бокового амиотрофического склероза (БАС) небольшое, но важное место занимают моногенные ювенильные формы с началом в период от раннего детства до 25 лет и характеризующиеся гораздо более доброкачественным течением, чем многофакторный и поздний моногенный БАС. Одна из редких ювенильных форм – ауто-сомно-доминантный БАС 4-го типа (БАС-4), связанный с геном сенатаксина *SETX*. Несмотря на характерную картину (сочетанное поражение центральных и периферических мотонейронов), клиническая диагностика БАС-4 может вызывать трудности, особенно в атипичных и/или несемейных случаях, а также при недостаточном внимании к данным электронейромиографии (ЭНМГ). Высокопроизводительное экзомное секвенирование MPS позволяет диагностировать большинство случаев и проводить медико-генетическое консультирование в семьях.

Цель работы – описать случай БАС-4, диагностированный методом полноэкзомного секвенирования, и представить обзор литературы, посвященной этой малоизвестной болезни.

Обследована пациентка 21 года из инбредной семьи, использованы следующие методы: клиничко-генеалогический, электронейромиография, ультразвуковое исследование периферических нервов, молекулярно-генетические методы (панельное и полноэкзомное секвенирование, биоинформатический анализ). Девушка – единственный ребенок и единственная больная в семье горских евреев – двоюродных сибсов. С начала ходьбы (1,5 года) отмечались спастический парапарез, ранняя деформация стоп; ходила без опоры; диагностировали детский церебральный паралич. В 12 лет регресс, утратила ходьбу; после ортопедических операций в 15 лет ходит с опорой; с того же возраста наблюдается амиотрофия дистальных отделов ног; прогрессирования нет. По данным ЭНМГ диагностировали полинейропатию. В 21 год при ЭНМГ нейропатия исключена, выявлено поражение сегментарных мотонейронов. В неврологическом статусе: выраженный нижний спастический парапарез в сочетании с периферическим парапарезом без расстройств чувствительности, походка спастико-паретическая с опорой, фасцикуляций нет. При полноэкзомном секвенировании найдена ранее не описанная гетерозиготная миссенс-мутация с.4442A>G (p.Lys1481Arg) в экзоне 10 гена *SETX*. Семейная валидация по Сэнгеру была невозможна, но соответствие ДНК-находки фенотипу позволило диагностировать БАС-4.

Ювенильный БАС-4 (ген *SETX*) – относительно доброкачественное заболевание с ауто-сомно-доминантным типом наследования, имитирующее на разных этапах другие нервные болезни детского и юношеского возраста; семейный анамнез не всегда информативен. Наряду с типичными случаями (представленное наблюдение) выражено клиническое разнообразие. ЭНМГ – основное инструментальное исследование. Методы высокопроизводительного экзомного секвенирования оптимальны в ДНК-диагностике ювенильного БАС.

Ключевые слова: ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа, ген *SETX*, полноэкзомное секвенирование, новая мутация, электронейромиография, клиническое разнообразие

Для цитирования: Руденская Г.Е., Никитин С.С., Шатохина О.Л., Шагина О.А. Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):52–58. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-52-58

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review

G.E. Rudenskaya, S.S. Nikitin, O.L. Shatokhina, O.A. Shchagina

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

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

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS) presents a group of few rare monogenic disorders with onset from early childhood up to 25 years and much more benign course than "classic" ALS. Autosomal dominant ALS type 4 (ALS4) related to *SETX* gene is one of them. In spite of characteristic combined involvement of central and peripheral motor neurons, ALS4 clinical diagnostics may be difficult, particularly in atypical and/or non-familial cases and electroneuromyography underestimation. Massive parallel sequencing permits diagnosing majority of cases and performing genetic counselling in families.

Aim of this work: to describe non-familial ALS4 case detected by whole-exome sequencing and present a review on poorly known disorder.

A 21-year-old female patient in a consanguineous family was examined; methods: clinical, genealogical, electroneuromyography, peripheral nerves ultrasound; molecular: panel and whole-exome sequencing, bioinformatical analysis.

The girl is an only child and an only patient in a family of Mountain Jews – first cousins. She had spastic paraparesis since age of independent walking (1.5 y.o.) and early feet deformation, her first diagnosis was cerebral palsy. In 12 years spasticity progressed, walking was lost. After orthopedic surgery in 15 years supported walking restored, at that age leg distal amyotrophy developed with no further progressing. Due to electroneuromyography results polyneuropathy was misdiagnosed. In 21 years repeated electroneuromyography excluded polyneuropathy and detected generalized motor neuron impairment and juvenile ALS was suggested. On neurological examination pronounced spastic paraparesis together with peripheral leg paraparesis without sensory impairment were detected; her supported gait was of mixed spastic and paretic types; there were no fasciculations or fibrillations.

Whole-exome sequencing detected a novel heterozygous missense mutation c.4442A>G (p.Lys1481Arg) in *SETX* exon 10. Sanger familial sequencing was not possible, but DNA finding matching the phenotype supported ALS4 diagnosis.

Juvenile ALS4 (*SETX* gene) is a relatively benign autosomal dominant disease, imitating in different stages other nervous disorders of early and young age; genealogy is not always informative. Along with typical cases (like our patient) clinical variability exists. Electroneuromyography is the main instrumental tool. Methods of massive parallel sequencing are optimal in DNA testing of juvenile ALS.

Keywords: juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4, *SETX* gene, whole-exome sequencing, novel mutation, electroneuromyography, clinical variability

For citation: Rudenskaya G.E., Nikitin S.S., Shatokhina O.L., Shchagina O.A. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):52–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-52-58

«Классический» боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание с поражением центральных и периферических мотонейронов, наследственной предрасположенностью и подавляющим большинством спорадических случаев. Вместе с тем в последние десятилетия, и особенно в последние годы, с развитием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования (MPS) появляется все больше данных о моногенных формах БАС, преимущественно аутосомно-доминантных (АД) [1, 2]. Моногенные формы обозначают как БАС (в международной номенклатуре ALS: amyotrophic lateral sclerosis) с нумерацией по хронологии выделения форм: БАС-1, БАС-2 и т.д. Особую подгруппу с нумерацией по тому же принципу составляет лобно-височная деменция с БАС или без него. Известно большое число генов БАС, но суммарный вклад связанных с ними форм в общую структуру болезни невелик — 5–15 % [2]. Среди моногенных форм большинство, как и многофакторный БАС, манифестируют в среднем и даже пожилом возрасте. Описано несколько крайне редких ювенильных форм с диапазоном начала в раннем детстве и до 25 лет (верхняя возрастная граница). Это аутосомно-рецессивные (АР) БАС-2 (ген *ALS2*) и БАС-5 (ген *SPG11*), АД БАС-4 (ген *SETX*), часть случаев БАС-6 (ген *FUS*), имеющего АД и АР варианты, а также несколько форм, описанных в единичных семьях: АР БАС-16 (ген *SIGMAR1*) и др. [2].

В отличие от большинства наследственных болезней, при которых раннее начало сочетается с большей тяжестью, основные формы ювенильного БАС имеют гораздо более доброкачественное течение, чем поздние.

Поражение центральных и периферических мотонейронов, типичное для БАС, редко встречается при других болезнях, однако клиническая диагностика малоизвестного ювенильного БАС может быть сложной, а определение его формы возможно только молекулярно-генетическими методами. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России (МГНЦ) диагностированы 3 случая моногенного БАС: 2 — самого частого БАС-1 (ген *SOD1*) и 1 — ювенильного, а именно БАС-4 (ген *SETX*).

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение БАС-4 в сопоставлении с данными литературы.

Клинический случай

Пациентка К., 21 год, обратилась в консультативный отдел МГНЦ с жалобами на выраженные трудности ходьбы, похудание ног. Девушка — единственный ребенок в браке горских евреев — двоюродных сибсов. По неуточненным данным, двоюродная сестра по линии отца «плохо ходит», других указаний на семейную отягощенность нет. Пре- и перинатальный периоды протекали без особенностей. Пошла в 15 мес, всегда быстро уставала, ходила

«на прямых ногах»; рано сформировались асимметричная эквиноварусная деформация стоп ($S > D$) и контрактура правого коленного сустава. В последующем явного прогрессирования симптомов не было, ходила без опоры; диагностировали спастическую форму детского церебрального паралича. В 12 лет резко вырос мышечный тонус в ногах, что совпало с физической перегрузкой (?), не могла ходить даже с опорой. В 15 лет проведены операции по поводу удлинения сгибателей голени, ахиллопластика справа, трехсуставной артродез стопы слева, после чего стала ходить с опорой, но развилась резкая амиотрофия голени. С 15 лет ухудшения нет, амиотрофия с годами несколько уменьшилась; ходит с костылем, реже с двумя, носит ортопедическую обувь, фиксирующую голеностопные суставы, передвигается по городу без сопровождения; отмечает характерный для спастического парализа феномен «расхаживания» (максимальное напряжение мышц ног в начале ходьбы после периода покоя с дальнейшим относительным расслаблением), но «когда уходит спастика, нарастает слабость, со спастикой идти легче». Пациентка имеет университетское филологическое образование, учится в магистратуре; не замужем. Обследована в ряде медицинских учреждений, с учетом данных электромиографии (ЭНМГ) диагностировали полинейропатию, предположительно аутоиммунную. В 2021 г. консультирована проф. С.С. Никитиным: по данным ЭНМГ и ультразвукового исследования периферических нервов полинейропатия не подтверждена, ЭНМГ выявила генерализованное поражение периферических мотонейронов, что поставило вопрос о пересмотре диагноза. Предварительные диагнозы при обращении в консультативный отдел МГНЦ: осложненная наследственная спастическая параплегия (НСП) с вовлечением периферических мотонейронов или ювенильный БАС.

При осмотре: черепно-мозговая иннервация в норме; сила мышц рук и мышечный тонус не изменены, рефлексы симметричные, оживлены; сила мышц ног снижена в дистальных отделах, амиотрофия голени, умеренно высокий свод стоп $S > D$, полусогнуты пальцы, мышечный тонус повышен по пирамидному типу, коленные рефлексы резко повышены, поликинетичны, с расширением зон вызывания; послеоперационные рубцы. Ахилловы рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы Россолимо, Бехтерева—Менделя, неполный рефлекс Бабинского (веерообразное разведение пальцев стоп без экстензии I пальца). Субъективно не ощущает произвольных мышечных подергиваний (фасцикуляций), при осмотре они не визуализируются. Чувствительных нарушений нет, тазовые функции, координация не нарушены; интеллект высокий. Ходит с опорой, походка спастико-паретическая.

Генетическая природа болезни не вызывала сомнений, а кровное родство родителей предполагало АР наследование. Сочетанное поражение центральных и периферических мотонейронов с высокой вероятностью указывало на ювенильный БАС. Что касается НСП, сопутствующее поражение периферических мотонейронов характерно для НСП 17-го типа (SPG17), но при этой АД форме

нейропатия затрагивает только руки, чего не отмечалось в данном случае. Однако мы начали ДНК-диагностику с MPS-панели «Спаستические парализы», так как в инбредной семье более вероятным представлялся АР БАС-5, связанный с тем же геном SPG11, что и НСП 11-го типа, а панельное секвенирование — менее затратное и более быстрое исследование, чем полноэкзомное. Диагностически значимые варианты в гене SPG11 и других генах НСП не были найдены. Затем было проведено полноэкзомное MPS, выявившее ранее не описанный гетерозиготный вариант с.4442A>G (p.Lys1481Arg) в экзоне 10 гена SETX. По совокупности молекулярно-генетических данных вариант имеет неопределенную клиническую значимость и может быть связан с фенотипом при наличии подтверждающих данных. Валидация секвенированием по Сэнгеру «трио» (пробанд и родители) оказалась невозможной по семейным обстоятельствам, но с учетом клинической картины, согласующейся с ДНК-находкой, мы диагностировали БАС-4 — через 20 лет после начала. Несемейный характер случая может быть обусловлен мутацией *de novo* либо неполной пенетрантностью (мутацией без клинических проявлений у одного из родителей). Пациентке разъяснены неспецифичный характер лечения, 50 % риск для потомства и возможность дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики в случае планирования деторождения (пока не планирует).

Боковой амиотрофический склероз 4-го типа является относительно редким среди моногенных и даже среди только ювенильных форм болезни. Так, при поиске мутаций основных генов БАС у 45 неродственных китайских больных (24 семейных случая и 21 ювенильный спорадический) из значительного числа находок (24 мутации 11 генов у 21 больного) БАС-4 диагностирован только в 1 случае: ранее описанная мутация SETX p.Arg502Trp найдена у 18-летнего юноши с типичной клинической картиной [3]. Однако болезнь описана неоднократно.

Первой стала семья, наблюдавшаяся в течение нескольких десятилетий. Эта 11-поколенная семья из США (штат Мэриленд и соседние), англо-ирландские корни которой прослежены до XVII в., впервые была описана в 1964 г.: болезнь, сегрегировавшую в 8 поколениях, ошибочно расценили как наследственную моторно-сенсорную нейропатию [4]. В конце 1990-х годов при повторном обследовании семьи картировали ген в локусе 9q34 и пересмотрели диагноз в пользу АД ювенильного БАС, получившего обозначение БАС-4 [5, 6]. На этом этапе обследовали 49 больных 12–85 лет и 34 члена семьи с риском болезни по родословной. Средний возраст дебюта составил 17 лет, самой ранней была манифестация в 1 год, в большинстве остальных случаев — до 25 лет. В первую очередь появлялись трудности ходьбы из-за спастичности, затем присоединялись дистальная слабость и атрофия мышц, к 4–5-му десятилетиям жизни слабость распространялась на проксимальные отделы

ног, утрачивалась ходьба; к 6-му десятилетию также утрачивались движения кистей; бульбарные симптомы и дыхательные расстройства отсутствовали. У нескольких больных старшего возраста выявлено минимальное повышение порога вибрационного чувства при отсутствии изменений со стороны всех остальных видов чувствительности. Клинико-электрофизиологическая картина раннего сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов соответствовала ювенильному БАС. У 16 % пациентов (чаще у женщин) болезнь протекала субклинически, без жалоб, легкие симптомы выявлены лишь при обследовании, причем среди этих членов семьи были лица старшего возраста (вплоть до 63 лет), что указывало на неполную пенетрантность.

Вскоре сцепление с локусом 9q34 выявили еще в 3 семьях, имевших диагноз АД дистальной моторной нейронопатии с пирамидными симптомами: 5 больных в бельгийской семье, 7 — в австрийской и 6 — в английской семье из Австралии [7]. Клинически семьи были сходны с семьей из США за исключением более ранней манифестации в австрийской и бельгийской семьях (средний возраст начала — 8 лет и менее 6 лет соответственно); в английской семье имелись субклинические случаи. Авторы объединили наблюдения как БАС-4, расценив этот и прежний диагнозы как синонимы.

Наконец в 2004 г. идентифицировали ген: в 3 семьях с доказанным сцеплением тестировали ряд генов в критической области БАС-4 и выявили 3 разные миссенс-мутации в гене *SETX*: с.1166 T>C (p.Leu389Ser) в семье из США, к тому времени насчитывавшей 55 больных, с.6407G>A (p.Arg2136His) — в бельгийской и с.8C>T (p.Thr31le) — в австрийской семьях [8].

Ген кодирует белок сенатаксин из группы ДНК/РНК-геликаз, предположительно он участвует в процессинге и биосинтезе мРНК, показано участие сенатаксина в регуляции транскрипции, вероятно роль в дифференцировке нейронов [9–11]. Патогенез БАС-4 изучается на экспериментальных моделях у животных [9]. Ген содержит 26 экзонов в каноническом транскрипте *SETX*(NM_015046.7). В настоящее время известно более 300 мутаций *SETX* разных типов [12]. Кроме БАС-4, ген *SETX* вызывает АР атаксию с окуломоторной апраксией 2-го типа (АОА2) — болезнь со средним возрастом начала 15–20 лет, встречающуюся в нашей практике [13]. Типы мутаций при БАС-4 и АОА2 различаются: при БАС-4 описаны исключительно миссенс-мутации, при АОА2 — как миссенс-, так и мутации, ведущие к потере функций белка (loss-of-function mutations) [12].

Типичные характеристики БАС-4: начало до 25 лет, нижний спастический парез в сочетании с преимущественно дистальной слабостью и амиотрофией, сохранная чувствительность, медленное прогрессирование, отсутствие бульбарных и дыхательных расстройств. Клиническая картина нашей пациентки согласуется

с представленными данными. Продолжительность жизни больных не снижена. Преобладают семейные случаи [14–18].

Наряду со сходством описано и клиническое разнообразие, межсемейное (даже при идентичной мутации) и внутрисемейное. Одно из различий, наблюдавшееся еще в первой семье из США, — возраст начала.

В китайской семье с мутацией p.Met386Thr у сына 11 лет и 36-летней матери болезнь началась в 9 и 19 лет соответственно, преобладало поражение периферических мотонейронов, а вовлечение центральных мотонейронов проявлялось только оживленными рефлексом и симптомом Гофмана [17].

В другой китайской семье с 11 больными в 4 поколениях и той же мутацией p.Leu389Ser, что в первой семье из США, у 9 обследованных 8–62 лет возраст начала варьировал от 7 до 22 лет; 2 случая у женщин 56 и 43 лет были субклиническими [18].

Внутрисемейные различия демонстрирует итальянская семья, в которой 4 больных (мужчина-пробанд, сестра, отец и умерший дед) жили в Германии [15], 2 (тетя и двоюродный брат пробанда) — в Италии [14]. В длительно наблюдавшейся немецкой ветви диагностировали АД проксимальную спинальную амиотрофию, затем с учетом сохранности рефлексов предположили ювенильный БАС. Возраст начала болезни различался: 10 лет — у пробанда, 15 — у сестры, 35 — у отца (клинических данных о деде нет). У пробанда наблюдались проксимальный и дистальный тетрапарез (больше ног) и оживленные рефлексом без других пирамидных симптомов, при последнем осмотре в 37 лет он мог пройти без опоры до 500 м (больше — с тростью), с трудом вставал из положения сидя, коленные рефлексом снизились, ахилловы угасли. У сестры отмечены диффузная слабость ног, фасцикуляции в мышцах бедер, оживленные рефлексом с расширенными зонами вызывания; незначительная слабость рук выявлена только при последнем осмотре в 31 год. У отца преобладала проксимальная слабость ног, до 55 лет ходил без опоры, до 66 лет — с ходунками, при осмотре в 70 лет передвигался в кресле, имелись распространенные фасцикуляции. Клинические особенности: поздняя манифестация (но длительное течение) у отца, значительная проксимальная слабость, даже преобладающая над слабостью в дистальных отделах, и малая выраженность пирамидных симптомов [15]. У родственника из Италии в 23 года появилась односторонняя слабость кисти и ноги с живыми рефлексом, без фасцикуляций, болезнь прогрессировала, развился тетрапарез с гиперрефлексией, патологическими стопными знаками; возраст начала болезни и симптоматика у матери этого больного не указаны [14]. Бульбарные симптомы у всех отсутствовали, ЭНМГ демонстрировала нейрональный уровень поражения. Таргетная ДНК-диагностика БАС-4 в обеих ветвях семьи выявила мутацию *SETX* p.Leu389Ser, ранее описанную в семье из США [8]

и позже — в китайской [18]. Кроме того, у сибсов в немецкой ветви найден ранее не описанный вариант *SETX* p.Val891Ala в транс-положении, отсутствующий у отца (здоровую мать в этом плане не обследовали). Патогенность варианта не доказана, но не исключена его модифицирующая роль (более раннее начало у сибсов, чем у отца) [15].

В японской семье с мутацией *SETX* p.Thr3Ile, напротив, на 1-м этапе преобладал спастический парапарез. У 44-летнего пробанда трудности ходьбы появились на 2-м десятилетии жизни, диагностировали НСП (тот же диагноз с юности имели его отец и дядя), позже присоединилась прогрессирующая атрофия мышц рук и ног, больше дистальная. Таким образом, БАС-4 в начале болезни может быть сходен с НСП, и его необходимо учитывать в молекулярно неподтвержденных случаях НСП. В биоптате икроножного нерва у пробанда выявлена сенсорная аксональная нейропатия, а у отца, утратившего ходьбу после 60 лет, имелись необычные для БАС-4 выраженные нарушения температурной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности [16].

Трансформирующаяся со временем клиническая картина может менять диагнозы. Так, наша пациентка с очень ранним непрогрессирующим спастическим парапарезом на 1-м десятилетии имела диагноз детского церебрального паралича; на фоне быстрого развития дистальной амиотрофии и слабости ног диагностировали полинейропатию (хотя пирамидные симптомы сохранялись); выраженность спастичности позволяла предполагать НСП с полинейропатией; наконец, ЭНМГ-картина поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга правомерно указала на ювенильный БАС. Что касается типа наследования, предположенное в связи с инбредным браком здоровых родителей АР наследование не подтвердилось. Действительно, в инбредных семьях повышен риск АР патологии, но вероятность болезней с другими типами наследования (в нашем случае АД) не снижена.

Полинейропатию у нашей больной исключили, но во многих случаях БАС-4 были найдены клинические, ЭНМГ- и/или патоморфологические признаки полинейропатии разной степени [16, 17, 19–24], причем показано, что сенатаксин экспрессируется не только в аксонах, но и в миелиновых оболочках периферических нервов [17].

В нескольких наблюдениях выявлено умеренное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК): у 3 больных в итальянской семье [15], в первой семье из США, обследование которой продолжили в 2020 г. [25]. В семье из США активность КФК была выше у больных мужчин, нежели у женщин, что соответствовало большей тяжести заболевания у мужчин; также выявлен сниженный уровень креатинина. Прогностическая роль КФК и креатинина при БАС известна [26]; вероятно, это относится и к БАС-4. У нашей пациентки КФК и креатинин не определяли.

Атипичную картину болезни с очень ранним началом, тяжелым течением и рядом необычных симптомов имеют 3 больных с идентичной мутацией *SETX* c.23C>T (p.Thr8Met) *de novo*: 20-летний японец и мальчики 10 и 14 лет из западноевропейских семей разного этнического происхождения [19, 20]. Больной-японец начал ходить в 2,5 года, ходьба ухудшалась и в 12 лет утратилась; слабость и атрофия затрагивали преимущественно дистальные, а также мимические мышцы, имелись расстройства чувствительности, был выражен сколиоз; в 20 лет развилась дыхательная недостаточность, наложена трахеостома, проводилась инвазивная вентиляция с положительным давлением [19]. Один из мальчиков-европейцев пошел после года, но утратил способность ходить в 12 лет, 2-й ребенок до 9 лет мог ходить только с опорой; у обоих отмечены дизартрия, слабость мышц нижней половины лица, фасцикуляции языка (у одного — с атрофией), генерализованная атрофия мышц (особенно кистей) и слабость, больше дистальная, аксиальная гипотония, спастичность ног (у одного умеренная, у другого легкая), арефлексия, при этом с наличием разгибательных стопных знаков; у одного ребенка отмечено минимальное снижение проприоцептивной, а у другого — и вибрационной чувствительности; имеется множественная костно-суставная патология: выраженный сколиоз, грубая контрактура кистей с резким ограничением движений, у одного ребенка также наблюдается контрактура коленных и голеностопных суставов, у другого — врожденная косолапость [20]. У всех троих при ЭНМГ выявлена моторно-сенсорная полинейропатия (у мальчиков — тяжелая, преимущественно аксональная), при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга не найдено значимых изменений. Наблюдения свидетельствуют о гено-фенотипической взаимосвязи и расширяют представления о клиническом спектре *SETX*-связанной патологии.

Наряду с ювенильным (ранним и очень ранним) БАС-4 имеется ряд наблюдений с мутациями *SETX*, но с началом в среднем и даже пожилом возрасте. Это отдельные больные из семей с ранней манифестацией у других родственников [15] и преимущественно спорадические случаи (доказать происхождение мутаций *de novo* в этих случаях чаще невозможно, так как многих родителей уже нет в живых).

Поздние случаи неодинаковы по симптоматике и течению.

У 2 японских больных с неотягощенными родословными и ранее не описанными мутациями *SETX* болезнь, манифестировавшая в 30 и 35 лет, имела особенности: признаки моторно-сенсорной нейропатии в одном случае и сопутствующую атаксию с тремором в другом [21]. Аксональная полинейропатия наряду с поражением мотонейронов выявлена также в несемейном случае у 67-летнего японца с новой мутацией *SETX* и поздним началом; дыхательных и бульбарных

расстройств у него не было [24]. Напротив, у больного-китайца БАС, манифестировавший в 42 года, протекал как «классический»: с бульбарными и дыхательными расстройствами; найденная новая мутация *SETX* p.Thr118Ile отсутствовала у обследованных родственников [27]. Случай БАС-4 у 41-летнего японца с ранее не описанной мутацией p.Arg2136Cys *de novo* можно считать промежуточным между ранним и поздним: больной начал ходить с легкой задержкой (в 1,5 года), часто падал, с детства имел «полые» стопы, но только в 35 лет ощутил трудности ходьбы, затем трудность разгибания пальцев; появились боли, расстройства чувствительности, недержание мочи. Данные обследования указывали на сопутствующую воспалительную радикулонейропатию, что подтвердил эффект противовоспалительных препаратов и иммуномодуляторов [22].

Очень позднее начало с быстрым течением имела больная-венгерка с новой мутацией *SETX* p.Asn264Ser: в 65 лет появились трудности ходьбы, выявлена аксональная полинейропатия, пирамидных симптомов не было; через год наблюдались дисфагия, дизартрия, атрофия мышц кистей; умерла в 69 лет от дыхательной недостаточности [23]. У итальянки с неотягощенной родословной и ранее не описанной мутацией *SETX* p.Met1948Val болезнь началась в 71 год: трудности ходьбы, частые падения (цеплялась стопой); при обследовании в 73 года выявлены гипотония, дистальная мышечная слабость и гипотрофия мышц ног D>S, «полые» стопы, сохранность (но не повышение) рефлексов, отсутствие пирамидных знаков, нейрональное поражение по данным ЭНМГ; больная не ходила; присоединилась дисфагия жидкостью [28]. Два последних наблюдения [23, 28] демонстрируют редкий вариант позднего БАС-4 без вовлечения центральных мотонейронов.

Целая группа поздних случаев с мутациями *SETX* выявлена в ирландском популяционном исследовании БАС [29]. У 444 неродственных больных (394 спорадических случая и 50 семейных) провели MPS с панелью 10 генов моногенного БАС, включая *SETX*, и 23 генов предрасположенности к болезни. У 7 больных найдены ранее не описанные миссенс-мутации *SETX*; только 2 случая были семейными, все 7 — с поздним началом в 47–78 лет, у 3 больных имелись бульбарные симптомы, у 1 — лобно-височная деменция, у 2 — другие когнитивные нарушения; стаж болезни на момент обследования только у 1 больного был длительным (9 лет), у 6 — небольшим (14–33 мес), что не позволило оценить продолжительность жизни. Выявив также накопление мутаций ряда других генов БАС, авторы считают это особенностями ирландской популяции.

Таким образом, ген *SETX* может вызывать не только ювенильный, но и поздний, преимущественно спорадический БАС с «классической» картиной.

Ювенильный БАС-4, связанный с геном *SETX*, — редкое, относительно доброкачественное АД заболевание, имитирующее на разных этапах ряд других наследственных и ненаследственных нервных болезней детского и юношеского возраста; семейный анамнез не всегда информативен. ЭНМГ — основной метод инструментальной диагностики БАС. Наряду с типичным БАС-4 существует значительное клиническое разнообразие. Генетическая гетерогенность моногенного БАС, в том числе ювенильного, делает методы MPS оптимальными в ДНК-диагностике. Кроме ювенильной формы ген *SETX* вызывает поздний БАС, в основном спорадический. Хотя вклад моногенных форм в общую структуру БАС невелик, его необходимо учитывать и проводить ДНК-диагностику, особенно в ранних и/или семейных случаях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
2. Washington University Neuromuscular Disease Center. Available at: <https://neuromuscular.wustl.edu/>.
3. Liu Z., Lin H., Wei Q. et al. Genetic spectrum and variability in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Aging Dis* 2019;10(6):1199–206. DOI: 10.14336/AD.2019.0215
4. Myrionthopoulos N.C., Lane M.H., Silberberg D.H., Vincent B.L. Nerve conduction and other studies in families with Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain* 1964;87:589–608. DOI: 10.1093/brain/87.4.589
5. Chance P.F., Rabin B.A., Ryan S.G. et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 1998;62:633–40. DOI: 10.1086/301769
6. Rabin B.A., Griffin J.W., Crain B.J. et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999;122:1539–50. DOI: 10.1093/brain/122.8.1539
7. De Jonghe P., Auer-Grumbach M., Irobi J. et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain* 2002;125(Pt 6):1320–5. DOI: 10.1093/brain/awf127
8. Chen Y.-Z., Bennett C.L., Huynh H.M. et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004;74:1128–35. DOI: 10.1086/421054
9. Bennett C., Dastidar S., Ling S. et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. *Acta Neuropathol* 2018;136(3):425–43. DOI: 10.1007/s00401-018-1852-9
10. Connolly O., Le Gal L., McCluskey G. et al. A systematic review of genotype-phenotype correlation across cohorts having causal mutations of different genes in ALS. *J Pers Med* 2020;10(3):58. DOI: 10.3390/jpm10030058

11. Kannan A., Cuartas J., Gangwani P. et al. Mutation in senataxin alters the mechanism of R-loop resolution in amyotrophic lateral sclerosis 4. *Brain* 2022;awab464. DOI: 10.1093/brain/awab464
12. HGMD (The Human Gene Mutation Database). Available at: <https://portal.biobaseinternational.com/>.
13. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксия с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристики и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(10):58–63. Rudenskaia G.E., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical-genetic characteristics and DNA-diagnostics. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2012;112(10):58–63. (In Russ.)
14. Avemaria F., Lunetta C., Tarlarini C. et al. Mutation in the senataxin gene found in a patient affected by familial ALS with juvenile onset and slow progression. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(3):228–30. DOI: 0.3109/17482968.2011.566930
15. Rudnik-Schöneborn S., Arning L., Epplen J.T., Zerres K. *SETX* gene mutation in a family diagnosed autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22(3):258–62. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.09.00
16. Taniguchi T., Hokezu Y., Okada T. et al. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4 family misdiagnosed as hereditary spastic paraplegia: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2017;57(11):685–90. DOI: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000996
17. Ma L., Shi Y., Chen Z. et al. A novel *SETX* gene mutation associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav* 2018;8:e01066. DOI: 10.1002/brb3.1066
18. Lei L., Chen H., Lu Y. et al. Unusual electrophysiological findings in a Chinese ALS 4 family with *SETX*-L389S mutation: a three-year follow-up. *J Neurol* 2021;268(3):1050–8. DOI: 10.1007/s00415-020-10246-2
19. Kitao R., Honma Y., Hashiguchi A. et al. A case of motor and sensory polyneuropathy and respiratory failure with novel heterozygous mutation of the senataxin gene. *Rinsho Shinkeigaku* 2020;60(7):466–72. DOI: 10.5692/clinicalneurolog.60.cn-001415
20. Hadjicolaou A., Ngo K.J., Conway D.Y. et al. *De novo* pathogenic variant in *SETX* causes a rapidly progressive neurodegenerative disorder of early childhood-onset with severe axonal polyneuropathy. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9(1):194. DOI: 10.1186/s40478-021-01277-5
21. Hirano M., Quinzii C., Mitsumoto H. et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(3):223–7. DOI: 10.3109/17482968.2010.545952
22. Saiga T., Tateishi T., Torii T. et al. Inflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel *SETX* mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(7):763, 764. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302281
23. Tripolszki K., Török D., Goudenège D. et al. High-throughput sequencing revealed a novel *SETX* mutation in a Hungarian patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav* 2017;7(4):e00669. DOI: 10.1002/brb3.669
24. Beppu S., Ikenaka K., Yabumoto T. et al. A case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with senataxin (*SETX*) gene variant. *Rinsho Shinkeigaku* 2022;62(3):205–10. DOI: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001675
25. Grunseich C., Patankar A., Amaya J. et al. Clinical and molecular aspects of senataxin mutations in amyotrophic lateral sclerosis 4. *Ann Neurol* 2020;87(4):547–55. DOI: 10.1002/ana.25681
26. Rafiq M.K., Lee E., Bradburn M. et al. Creatine kinase enzyme level correlates positively with serum creatinine and lean body mass, and is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23:1071–8. DOI: 10.1111/ene.12995
27. Zhao Z., Chen W., Wu Z. et al. A novel mutation in the senataxin gene identified in a Chinese patient with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(2):118–22. DOI: 10.1080/17482960802572673
28. Andreini I., Moro F., Africa L.M. et al. Rare phenotype of ALS4 associated with heterozygous missense mutation c.5842A>G/p. M1948V in helicase domain of *SETX* gene. *Amyotroph Lateral Scler* 2020;21(3–4):312, 313. DOI: 10.1080/21678421.2020.1740271
29. Kenna K.P., McLaughlin R.L., Byrne S. et al. Delineating the genetic heterogeneity of ALS using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50(11):776–83. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101795

Вклад авторов

Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы, написание текста статьи, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 С.С. Никитин: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 О.Л. Шатохина: сбор материала, анализ и интерпретация данных;
 О.А. Шагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: material collecting, literature review, article writing, final text approval;
 S.S. Nikitin: material collecting, final text approval;
 O.L. Shatikhina: material collection, data analysis and interpretation;
 O.A. Shchagina: data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
 О.Л. Шатохина / O.L. Shatikhina: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>
 О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Статья поступила: 04.07.2022. **Принята к публикации:** 05.08.2022.

Article submitted: 04.07.2022. **Accepted for publication:** 05.08.2022.

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ**
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
http://em. abvpress.ru/our

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОПУХОЛИ
ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
распространенных опухолей
тазового региона

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

САРКОМЫ
костей, мягких тканей
и опухоли кожи

СА A Cancer Journal
for Clinicians.
Русское издание

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

**СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология** | СЕГОДНЯ
www.abvpress.ru

**Московская
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ**

**Гастроэнтерология
СЕГОДНЯ**

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ



iOS

ГЕРОЙ vs РАДИКУЛОПАТ



НЕЙРОМИДИН®

СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ
ДВИЖЕНИЙ И УМЕНЬШЕНИЮ БОЛИ
У ПАЦИЕНТОВ С РАДИКУЛОПАТИЕЙ*^{1,2}

Включен в российские стандарты лечения пациентов с радикулопатией³

Ступенчатая терапия^{1,2}



Первые 10 дней:
инъекции 15 мг 1 мл в/м



Затем 2 месяца:
3 таблетки в сутки

* В составе комплексной терапии.

1. Живолупов С. А. и соавт. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – № 8. – С. 25–31.

2. ИМП Нейромидин® от 28.09.2018.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)».



125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

RUNEU1136 от 16.02.2022



СПИНРАЗА СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ И СТАБИЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ СО СМА³

Лорен
возраст 20 лет

СМА III типа
Получает терапию препаратом СПИНРАЗА



РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИНРАЗОЙ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СПИНРАЗЫ.

Регистрационный номер: ЛП-005730. **Торговое наименование:** Спинраза. **МНН:** нусинерсен. **Лекарственная форма:** раствор для интратекального введения. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. **Показания к применению:** Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. **Меры предосторожности при применении:** Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны. **Способ применения и дозы:** Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введение с назначенной частотой. Инструкции по приготовлению и введению дозы: 1. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется. 2. Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях. 3. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла. 4. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться

при температуре не выше 25 °С в течение не более 30 ч. 5. Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать. 6. Для введения препарата Спинраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента. 7. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. 8. Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объём ЦСЖ, эквивалентный вводимому объёму препарата Спинраза. 9. Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1–3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. 10. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии. Частота возникновения подобных реакций неизвестна. **Условия хранения:** При температуре 2–8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2–8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту. **Держатель (владелец) регистрационного удостоверения:** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания. **Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2. Тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

▼ Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратитесь в ООО «Джонсон & Джонсон» или обратитесь к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

Инструкцию по применению препарата СПИНРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 03.06.2021
2. Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/ce31eed8-8862-4bec-a63f-77c0fd6e15a1>
3. Hagenacker T, et al. Nusinersen in Adults With 5q Spinal Muscular Atrophy: A Non-Interventional, Multicentre, Observational Cohort Study. Lancet 2020;4:317-25.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата выпуска: сентябрь 2021

CP-182937



Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58