

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Изменение спектра выявленных мутаций
в гене DMD в зависимости от методических
возможностей лаборатории**

**Клинико-генетические характеристики
и алгоритм дифференциальной диагностики
прогрессирующих мышечных дистрофий,
манифестирующих после периода
нормального моторного развития**

**Валидация шкалы суммарной оценки
мышечной силы Комитета медицинских
исследований (MRCss) для использования
у русскоязычных пациентов с хронической
воспалительной демиелинизирующей
полинейропатией**

**Опыт применения нусинерсена в качестве
патогенетической терапии у взрослых
пациентов со спинальной мышечной
атрофией 5q в Республике Башкортостан**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 13

2 0 2 3

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

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

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



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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

1
ТОМ 13
'23

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.
2023. Том 13. № 1. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

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

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

1
Vol. 13
'23

Founder: PH "ABV-Press"
Editorial office: Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3,
24 Kashirskoye Shosse, Build.15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2023. Volume 13. No 1. 1-80.

©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, Director for Institute of Neurorehabilitation, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova, Elena L. (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

<i>О.А. Тихонова, Д.С. Дружинин, А.М. Тынтерова, И.В. Реверчук</i> Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы)	10
<i>О.Б. Кондакова, С.В. Демьянов, А.В. Красивская, Г.В. Демьянов, Д.И. Гребенкин, Ю.И. Давыдова, А.А. Лялина, Е.Р. Радкевич, К.В. Савостьянов</i> Перспективы этиопатогенетического лечения болезни Гентингтона.	22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Е.В. Зинина, М.В. Булах, О.П. Рыжкова, О.А. Щагина, А.В. Поляков</i> Изменение спектра выявленных мутаций в гене <i>DMD</i> в зависимости от методических возможностей лаборатории	33
<i>И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали</i> Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития	44
<i>Д.А. Гришина, Н.А. Супонева</i> Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.	52
<i>Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, А.А. Зимин, А.Б. Зайцев, А. Якубу, Е.С. Щербакова, Д.Г. Юсупова, Д.А. Гришина, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов</i> Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией	68
<i>С.В. Умутбаев, Л.Ш. Мурзабаева, М.А. Кутлубаев, А.В. Шишигин, Т.Н. Шарипов, Е.В. Сайфуллина, Р.В. Магжанов</i> Опыт применения нусинерсена в качестве патогенетической терапии у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Республике Башкортостан	75

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- O.A. Tikhonova, D.S. Druzhinin, A.M. Tynterova, I.V. Reverchuk*
Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review) 10
O.B. Kondakova, S.V. Demyanov, A.V. Krasivskaya, G.V. Demyanov, D.I. Grebenkin, Yu.I. Davydova, A.A. Lyalina, E.R. Radkevich, K.V. Savostyanov

ORIGINAL REPORTS

- E.V. Zinina, M.V. Bulakh, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov*
Prospects of etiopathogenetic treatment of Huntington's disease 22
Change in the spectrum of detected mutations in the DMD gene depending on the methodological capabilities of the laboratory 33
I.V. Sharkova, E.L. Dadali
Clinical and genetic characteristics and an algorithm for the differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development 44
D.A. Grishina, N.A. Suponeva
Neurophysiological differential diagnostic markers in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy 52
N.A. Suponeva, A.S. Arestova, E.A. Melnik, A.A. Zimin, A. B. Zaytsev, A. Yakubu, E.S. Sherbakova, D.G. Yusupova, D.A. Grishina, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov
Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 68
S.V. Umutbaev, L.Sh. Murzabaeva, M.A. Kutlubaev, A.V. Shishigin, T.N. Sharipov, E.V. Sayfullina, R.V. Magzhanov
Experience with nusinersen as a pathogenetic therapy in adult patients with spinal muscular atrophy 5q in the Republic of Bashkortostan 75

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21



Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы)

О.А. Тихонова¹, Д.С. Дружинин², А.М. Тынтерова¹, И.В. Реверчук¹

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236016 Калининград, ул. Александра Невского, 14;

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5

Контакты: Ольга Алексеевна Тихонова offelia78@mail.ru

Обзор посвящен химиоиндуцированной полинейропатии – частому нежелательному явлению терапии злокачественных новообразований, которое снижает качество жизни пациентов и может приводить к изменению тактики ведения: модификации дозы, отсрочке введения препарата и даже полному прекращению лечения, что ставит под угрозу жизнь пациента. В основе химиоиндуцированного повреждающего действия периферических нервов лежат разные механизмы в зависимости от вида цитотоксического агента. Наиболее нейротоксичными являются препараты платины, таксаны, алкалоиды барвинка, бортезомиб и талидомид. В результате нейротоксического воздействия возникает повреждение тонких и толстых волокон периферических нервов. Однако до сих пор остается загадкой, почему у одного пациента развиваются проявления нейротоксичности, а у другого – нет. Перед современным медицинским сообществом по-прежнему остро стоит вопрос изучения механизмов развития, факторов риска, а также поиска биомаркеров и разработки методов профилактики, лечения химиоиндуцированной полинейропатии. Обобщены результаты исследований по механизму возникновения, клинике, диагностике, профилактике и лечению химиоиндуцированных полинейропатий.

Ключевые слова: химиотерапия, нейротоксичность, химиоиндуцированная полинейропатия, механизм действия, биомаркеры

Для цитирования: Тихонова О.А., Дружинин Д.С., Тынтерова А.М., Реверчук И.В. Современное представление о химиоиндуцированной полинейропатии (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):10–21. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21

Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review)

O.A. Tikhonova¹, D.S. Druzhinin², A.M. Tynterova¹, I.V. Reverchuk¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Aleksandra Nevskogo St., Kaliningrad 236016, Russia;

²Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Olga Alekseevna Tikhonova offelia78@mail.ru

This review focuses on chemotherapy-induced polyneuropathy, which is a fairly common side effect and affects not only the quality of life of patients with malignancies, but can also lead to a change in patient management tactics, namely dose modification, delay of drug administration to complete cessation of treatment, which threatens the life of the patient. chemotherapy-induced polyneuropathy is based on different mechanisms of damaging effects depending on the type of cytotoxic agent. The most neurotoxic drugs are platinum drugs, taxanes, periwinkle alkaloids, bortezomib, and thalidomide. As a result of neurotoxic effects, damage occurs to thin and thick fibers of peripheral nerves. However, it is still a mystery why one patient develops manifestations of neurotoxicity and another does not. Therefore, the modern medical community is faced with the urgent question of further study of the mechanisms of development, risk factors, as well as the search for biomarkers and the development of prevention and treatment of chemotherapy-induced polyneuropathy. The results of studies on the mechanism of onset, clinic, diagnosis, prevention and treatment of chemotherapy-induced polyneuropathies are summarized.

Keywords: chemotherapy, neurotoxicity, chemotherapy-induced polyneuropathy, mechanism of action, biomarkers

For citation: Tikhonova O.A., Druzhinin D.S., Tynterova A.M., Reverchuk I.V. Current understanding of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):10–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-10-21

Введение

Химиотерапия — один из современных высокотехнологических методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) посредством введения противоопухолевых (антинеопластических) химиотерапевтических агентов. Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией, или химиоиндуцированная полинейропатия (ХИПН), представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических осложнений противоопухолевой терапии у онкологических больных. Поскольку эффективная противоопухолевая терапия увеличивает продолжительность жизни пациентов со ЗНО, ожидается, что к 2030 г. число выживших после рака увеличится до 22,1 млн человек [1]. Учитывая прогнозируемые данные, возрастет и частота ХИПН, развитие которой зависит от дозы, типа препарата и может прогрессировать как в процессе лечения, так и после. А. Molassiotis и соавт. подчеркивают важность влияния длительности химиотерапии на появление осложнений, а не кумулятивной дозы как прогностического фактора [2]. Согласно последним наблюдениям, распространенность ХИПН зависит от разновидности химического агента; так, при применении препаратов платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин) ХИПН регистрируется в 70–100 % случаев, при применении таксанов (доцетаксел, паклитаксел) — в 11–87 % случаев, при применении талидомида и его аналогов — в 20–60 % случаев, при применении иксабепилона — в 60–65 % случаев [3]. Назначение в большинстве случаев комбинированной терапии ЗНО затрудняет отслеживание нейротоксичности отдельных препаратов и увеличивает риск развития ХИПН. Отсроченное развитие осложнений через 3–6 мес после применения препаратов связывают с феноменом «наката», или «движения по инерции» [4]. Распространенность ХИПН в мире изучена недостаточно. В 2014 г. была предпринята попытка оценки распространенности ХИПН по результатам метаанализа, включившего 4179 пациентов из 31 исследования, и частота развития ХИПН составила 68,1 % в течение 1-го месяца химиотерапевтического лечения, 60,0 % через 3 мес и 30,0 % через 6 мес [5].

Целью данного обзора явились обобщение и группировка современных представлений о ХИПН по результатам поиска в базе данных PubMed. Всего проанализированы 62 публикации по ключевым словам “chemotherapy-induced polyneuropathy”, среди которых 12 обзоров, 3 систематических обзора, 1 метаанализ, 9 клинических случаев.

Факторы риска развития химиоиндуцированной полинейропатии

В литературе рассматриваются следующие множественные факторы, способствующие развитию ХИПН: возраст пациентов старше 65 лет, табакокурение, прием алкоголя, снижение клиренса креатинина, сопутствующие болезни, способные самостоятельно вызывать полинейропатию (сахарный диабет, гипотиреоз, метаболические, системные и инфекционные заболевания, наследственные полинейропатии и др.), а также предшествующее нейротоксическое химиотерапевтическое лечение, наличие паранеопластических антител, дефицит витаминов и прием лекарственных препаратов [6–9]. В исследовании А. Shah и соавт. в 2018 г. не были выявлены статистически значимые факторы риска развития ХИПН, такие как возраст и сахарный диабет [10].

За последние 2 десятилетия предприняты попытки обнаружения наследственных факторов риска развития ХИПН. Большинство обнаруженных мутаций являются фармакогеномными по своей природе, поскольку влияют на поглощение и утилизацию различных цитотоксических препаратов. Исследования показали, что полиморфизмы *ERCC1* и *GSTP1* приводят к более высокой восприимчивости пациентов к оксалиплатину, что увеличивает частоту развития ХИПН [11]. Также пациенты с дефектными вариантами *CYP3A4* имели более тяжелую нейропатию на фоне лечения паклитакселом, что приводило к отмене химиотерапии [12]. Обнаруженная и описанная мутация в гене *EGR2*, которая также ассоциирована с аксональной наследственной моторной и сенсорной нейропатией с поздним началом, и мутация в гене *CER72*, кодирующем белок, участвующий в формировании микротрубочек, приводили к повышению чувствительности пациентов к винкристину [13]. В 2022 г. был представлен систематический обзор с включением 42 исследований и 19 431 участника, которые получали таксаны при раке молочной железы [14]. В обзоре были оценены все ранее известные мутации, ассоциированные с таксан-индуцированной полинейропатией. Статистически значимые мутации были выявлены в 4 генах: *CYP3A4*, *EPHA5*, *GSTP1* и *SLCO1B1* [14]. Несмотря на многочисленные попытки идентификации новых мутаций, ассоциированных с риском развития ХИПН, остается большое число нерешенных вопросов, связанных с идентификацией ХИПН [15].

Механизмы нейротоксического действия

Основной механизм действия антинеопластических препаратов — влияние на фазы клеточного цикла быстро

делящихся клеток (кожа, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, костный мозг, и пр.) (см. таблицу). Хотя клетки нервной системы к ним не относятся,

Механизмы действия химиотерапевтических препаратов и симптомы развития нейропатии

Mechanisms of action of chemotherapy drugs and symptoms of neuropathy

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы ней- ропатии Symptoms of neuropathy
Платина Platinum	Цисплатин (более нейротоксичен), оксалиплатин, карбоплатин (менее нейротоксичен) Cisplatin (more neurotoxic), oxyplatin, carboplatin (less neurotoxic)	ДНК нейрона Neuronal DNA	Подавление репликации и транскрипции. Повреждение ДНК путем создания меж- и внутрицепочечных сшивок Replication and transcription suppression. Damage to DNA by creating inter/intra-chain cross-links	Преимущественно сенсорная нейропатия Predominantly sensory neuropathy
		Митохондриальная ДНК Mitochondrial DNA	Подавление репликации и транскрипции. Повышение уровня активных форм кислорода и возникновение окислительного стресса Replication and transcriptional suppression. Increase of reactive oxygen species and occurrence of oxidative stress	
		Гомеостаз Ca^{2+} Homeostasis of Ca^{2+}	Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} приводит к активации кальпаина. Изменение возбудимости мембран, экспрессия генов и высвобождение нейромедиаторов An increase in intracellular Ca^{2+} concentration leads to calpain activation. Changes in membrane excitability, gene expression, and neurotransmitter release	
		Активация микроглии и астроцитов Microglia and astrocyte activation	Повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , и хемокина CCL3. Усиление сенсibilизации ноцицепторов и периферических нейронов Increased levels of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α , and the chemokine CCL3. Increased sensitization of nociceptors and peripheral neurons	Болевая нейропатия Painful neuropathy
	Оксалиплатин Oxaliplatin	Toll-подобный рецептор 4 макрофагов Toll-like receptor 4 macrophages	Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления Activation of proinflammatory cascades and development of neuroinflammation	Сенсомоторная нейропатия Sensomotor neuropathy
		Инфильтрация макрофагами аксонов и дорсального ганглия Infiltration of axons and dorsal ganglion by macrophages	Повышение активности матриксной металлопептидазы 9-2 (протеолитический фермент, участвующий в нейровоспалении и хронической боли) Increasing activity of matrix metalloproteinase 9-2 (proteolytic enzyme involved in neuroinflammation and chronic pain)	Болевая нейропатия Painful neuropathy
		TRP-каналы TRP channels	Изменение pH приводит к повышению чувствительности канала Changing the pH leads to an increase in the sensitivity of the channel	Острая холодовая аллодиния Acute cold allodynia
		Потенциалзависимые калиевые каналы двигательного нейрона, верхнечелюстная ветка тройничного нерва Voltage-gated potassium channels motor neuron, maxillary branch of the trigeminal nerve	Повышенная возбудимость нервов, длительная деполяризация Increased excitability of nerves, prolonged depolarization	Нейромиотония, холодовая орофациальная аллодиния Neuromyotonia, cold orofacial allodynia

Продолжение таблицы
Continuation of table

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы ней- ропатии Symptoms of neuropathy
Платина Platinum	Оксалипла- тин Oxaliplatin	Потенциалзави- симые натриевые каналы в нейроне и аксоне Voltage-gated sodium channels in the neuron and axon	Снижает мембранный потенциал покоя нервных волокон Reduces the resting membrane potential of nerve fibres	Холодовая гипералгезия Cold hyperalgesia
Таксаны Taxanes	Паклитак- сел (таксол) более ней- ротоксичен, доцетаксел (таксотер) менее нейро- токсичен Paclitaxel (taxol) is more neurotoxic, docetaxel (taxotere) is less neurotoxic	Микротрубочки Microtubules	Действие на β -тубулин приводит к образованию массивов субъединиц микротрубочек. Формирование митотического веретена останавливается Action on β -tubulin leads to the formation of microtubule subunit arrays. The formation of the mitotic spindle stops	Сенсорная нейропатия Sensory neuropathy
		Мембрана митохондрий Mitochondrial membrane	Повышение уровня активных форм кислорода и возникновение окислительного стресса Increase of reactive oxygen species and occurrence of oxidative stress	
		Активация микро- глии и астроцитов Activation of microglia and astrocytes	Тот же The same	Холодовая и механическая гиперчувстви- тельность Cold and mechanical hypersensitivity
		Увеличение числа макрофагов в дорсальном ган- глии и перифериче- ских нервах Increased macrophages in dorsal ganglion and peripheral nerves	Нейровоспаление Neuroinflammation	Сенсомоторная нейропатия Sensomotor neuropathy
		Повышение экс- прессии потенциал- зависимых каль- циевых каналов, натриевых каналов Increased expression of voltage-gated potassium channels, voltage-gated sodium channels	Снижает порог возбудимости дорсального ган- глия Reduces the excitability threshold of the dorsal ganglion	Механическая гиперчувстви- тельность Mechanical hypersensitivity
		Toll-подобный рецептор 4 макро- фагов Toll-like receptor 4 macrophages	Тот же The same	Сенсорная нейропатия Sensory neuropathy
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloids	Винкристин, винбластин, винорелбин Vincristine, vinblastine, vinorelbine	Микротрубочки Microtubules	Блокирует полимеризацию тубулина и сборку микротрубочек, митоз прекращается It blocks tubulin polymerization and microtubule assembly, and mitosis stops	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия Sensory, sensorimotor, autonomic neuropathy

Окончание таблицы

End of table

Группа Group	Препарат The drug	Точка воздействия Point of impact	Механизм действия Mechanism of action	Симптомы ней- ропатии Symptoms of neuropathy
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloids	Винкристин, винбластин, винорелбин Vincristine, vinblastine, vinorelbine	Митохондрии Mitochondria	Нарушения цепи переноса электронов, потеря энергии Disturbances in the electron transfer circuit, loss of energy	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
		Активация лейко- цитов и микроглии Activation of leukocytes and microglia	Активация провоспалительных каскадов и развитие нейровоспаления Activation of proinflammatory cascades and development of neuroinflammation	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
Ингибито- ры протеа- сом Proteasome inhibitors	Бортезомиб Bortezomib	Протеасома 26S 26S proteasome	Ингибирует ее действие, тормозит протеолиз Inhibits its action, inhibits proteolysis	Сенсорная, сенсомоторная, вегетативная нейропатия Sensory, sensorimotor, autonomic neuropathy
		Изменения в са- теллитных клетках дорсального ганглия, что приводит к иммуноопосредо- ванной демиелинизи- рующей нейропатии Changes in dorsal ganglion satellite cells leading to immune- mediated demyelinating neuropathy	Активация субстанции Р и кальцитонин-ген- родственного пептида (CGRP), интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и интерлейкин 1 β Activation of substance P and calcitonin gene related peptide (CGRP), interleukin 6, tumor necrosis factor α , transforming growth factor $\beta 1$ and interleukin 1 β	Иммуноопосре- дованная демие- линизирующая полинейропатия Immune-mediated demyelinating polyneuropathy
		Митохондрии Mitochondria	Тот же The same	Преимущест- венно сенсорная нейропатия Predominantly sensory neuropathy
		Сателлитные гли- альные клетки Satellite glial cells	Тот же The same	
Иммуно- модули- рующие препараты Immuno- modulatory drugs	Талидомид Thalidomide	Ингибирует фактор роста фибробла- стов, фактор роста эндотелия сосудов, ядерный фактор κB и фактор некроза опухоли α Inhibits fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, nuclear factor κB and tumor necrosis factor α	Нарушение регуляции нейротрофинов Impaired regulation of neurotrophins	Сенсорная, сенсомоторная нейропатия Sensory, sensorimotor neuropathy
		Ингибирует фактор роста эндотелия сосу- дов, ядерный фактор Inhibits vascular endothelial growth factor	Антиангиогенный механизм вызывает вторичную гипоксию и ишемию нервных волокон Anti-angiogenic mechanism causes secondary hypoxia and ischemia of nerve fibers	
		Высвобождение внутриклеточного кальция Intracellular calcium release	Активация кальпаина Activation of calpain	

наиболее восприимчивыми участками периферической нервной системы являются клетки спинномозгового ганглия (I чувствительный нейрон), который менее всего защищен гематоневральным барьером и более уязвим для нейротоксического повреждения. Также особенность строения фенестрированных капилляров дорсального ганглия (ДГ) обеспечивает лучшее проникновение лекарственных средств в межклеточное пространство чувствительных нейронов, что объясняет преобладание сенсорных жалоб. Следовательно, нейротоксичность возникает не только в результате прямого воздействия на тело клетки, но и опосредованно, вследствие повреждения глии, воспаления и других механизмов, которые определяют многообразие клинических проявлений ХИПН [12]. Все известные патофизиологические механизмы в конечном итоге приводят к дегенерации аксона и гибели нейрона [6].

Производные платины представляют собой одно из наиболее эффективных средств лечения солидных опухолей, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, мелкоклеточный рак легких, рак яичек, яичников, головного мозга и мочевого пузыря. В настоящее время широко используются 3 представителя данной группы: цисплатин, карбоплатин (в основном при лечении рака легких, молочной железы и яичников) и оксалиплатин (в основном при лечении колоректального рака и опухолей, устойчивых к цисплатину) [16]. Периферическая нейропатия инициируется за счет накопления метаболитов платины в ДГ, что приводит к дистальному нарушению чувствительности. Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс были отмечены как ключевые звенья в патофизиологии нейропатии, индуцированной платиной. Также препарат действует на репликацию и транскрипцию ДНК, в том числе митохондриальной (мДНК), что приводит к апоптозу клетки [17, 18]. Препараты платины связываются с мДНК и образуют аддукты мДНК, нарушая физиологическую репликацию и транскрипцию мДНК, что приводит к синтезу аномальных белков и нарушению дыхательной цепи в митохондриях. Нарушение функции митохондрий приводит к увеличению продукции активных форм кислорода и окислительному стрессу. Целостность митохондрий и эндоплазматического ретикулума как внутриклеточных хранилищ ионов кальция имеет решающее значение для их гомеостаза, поскольку изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} могут влиять на возбудимость мембран, высвобождение нейромедиаторов и экспрессию генов нейрональных и глиальных клеток. Внутриклеточная концентрация кальция увеличивается с последующим изменением возбудимости нейронов и активацией кальпаина, приводящих к дегенерации аксона [19, 20].

Препараты платины оказывают влияние на функцию и экспрессию ионных каналов. Каналы транзиторного рецепторного потенциала (transient receptor potential, TRP), участвующего в обнаружении

термических, механических и химических раздражителей (каналы TRP анкирин-1 (TRPA1), TRP ваниллоид-1 (TRPV1) и TRP меластатин-8 (TRPM8)), экспрессируются в ДГ, вызывая сенсibilизацию к холоду. Особенно оксалиплатин в экспериментах на животных изменял экспрессию и функцию данных каналов, что приводило к острой и хронической холодовой аллодинии и гипералгезии. Однако точный вклад TRP в это состояние остается неизвестным [21]. Кроме непосредственного влияния на нейроны ДГ, препараты платины дополнительно активируют иммуноподобные глиальные клетки, такие как периганглионарные сателлитные глиальные клетки, в результате чего повышаются уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли TNF- α , и хемокина CCL3, при этом усиливается сенсibilизация ноцицепторов и периферических нейронов [22, 23]. Однако P.G. Makker и соавт. не наблюдали активации глии и изменения экспрессии цито- и хемокинов после лечения оксалиплатином [24]. Интересно, что исследования *in vitro* продемонстрировали, что не микроглия, а именно астроциты спинного мозга активируются после химиотерапии, с последующим развитием нейровоспаления [25].

Таксаны. Основными представителями являются паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер), чаще используются в лечении рака яичников. Ведущим механизмом действия препаратов класса таксанов является нарушение функции микротрубочек. Во время каждого деления клетки происходит формирование митотического веретена из микротрубочек. Таксаны тропны к β -тубулину микротрубочек, что приводит к образованию массивов субъединиц микротрубочек в аксоне и клетке, соответственно нарушается формирование митотического веретена и способность клетки делиться, а также антеградный и ретроградный аксональный транспорт. В результате этого повышается проницаемость мембраны к ионам, снижается потенциал покоя, и все это приводит к спонтанной деполяризации. Данными изменениями объясняются ранние положительные сенсорные симптомы (гиперестезия, парестезия, аллодиния и др.) [26]. Как и в случае с платиной, индуцируемая таксанами патология митохондрий вызывает отток кальция из них и эндоплазматического ретикулума, приводя к апоптозу. Недавние исследования показали, что митохондрии моторных и сенсорных волокон имеют различную тропность к лекарственным препаратам. Обнаружено, что митохондрии сенсорных аксонов более чувствительны к паклитакселу по сравнению с митохондриями в моторных аксонах, что обеспечивает потенциальную гипотезу селективности этого волокна [27]. В исследовании C. Loprinzi и соавт. определено, что «синдром острой боли при паклитакселе» связан с сенсibilизацией ноцицепторов и их волокон провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-8, IL1 β , TNF- α) до развития нейропатии [28].

Алкалоиды барвинка. Винкристин, винбластин, винорелбин и виндезин являются хорошо изученными препаратами, обычно назначаемыми при лечении различных опухолей, таких как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, рак яичка и немелкоклеточный рак легких. По аналогии с таксанами алкалоиды барвинка связываются с тубулином, блокируя его полимеризацию и сборку микротрубочек, нарушая аксональный транспорт [29]. Также описан механизм изменения активности ионных каналов, приводящий к повышению возбудимости нейронов [30] и активации иммунных клеток с высвобождением провоспалительных цитокинов, приводящих к нейровоспалению [31].

Бортезомиб представляет собой N-защищенный дипептид, содержащий борную кислоту вместо карбоновой. Это противораковый препарат для лечения множественной миеломы и лимфомы в качестве терапии 1-й линии. Вместе с карфилзомибом бортезомиб является обратимым ингибитором протеасом благодаря атому бора, который связывается с участком протеасомы 26S, катализирующей расщепление основных белков жизненного цикла клетки. Нейротоксичность бортезомиба связана со способностью увеличивать метаболизм сфинголипидов: церамида, сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1-phosphate, S1P-1) и дигидросфингозин-1-фосфата (dihydrosphingosine-1-phosphate, DH-1), которые обладают сильным воспалительным и ноцицептивным действием, вызывая повышение уровня провоспалительных цитокинов: TNF и IL-1 β [32]. Астроциты экспрессируют гораздо более высокие уровни S1PR1, чем микроглия и нейроны. Метаболизм сфинголипидов в центральной нервной системе может запускаться периферическим воспалительным процессом, таким образом, нейроны дорзального ганглия находятся в состоянии хронической гиперчувствительности [33]. Благодаря своему цитотоксическому механизму действия бортезомиб активирует митохондриальный путь апоптоза, нарушая регуляцию митохондриально-опосредованного гомеостаза ионов кальция [34].

Талидомид является синтетическим производным глутаминовой кислоты, используется для лечения множественной миеломы. Хотя до сих пор его механизм действия недостаточно изучен, известно, что он селективно подавляет продукцию фактора некроза опухолей и оказывает антиангиогенное действие. Нейротоксичность развивается за счет ингибирования основного фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, β -FGF) и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), при этом вызывая вторичную ишемию и гипоксию нервных волокон [35].

Клинические симптомы

Химиоиндуцированная полинейропатия, зависящая от длины нервного волокна. Сенсорные симптомы преобладают над двигательными нарушениями вплоть до сенсорной атаксии и развития нейропатического

болевого синдрома [19]. Болевой синдром чаще наблюдается при применении оксалиплатина или паклитаксела [26, 36]. Клинические признаки сенсорной ХИПН могут быть модально-специфичными и наблюдаться при изолированном повреждении тонких волокон А δ и С-волокон или повреждении толстых волокон А β , но чаще они мультимодальные и в тяжелых случаях могут прогрессировать до полной утраты чувствительности. Оксалиплатин реже вызывает сенсорную нейропатию, чем цисплатин [37]. Помимо хронической нейропатии, оксалиплатин также приводит к острой сенсорной нейропатии с вовлечением периоральной области, усиливающейся на холоде (холодовая сенсорная нейропатия) [38].

По данным литературы, поражение вегетативной нервной системы, включая ортостатическую гипотензию, диарею или запор, тазовые нарушения, ангидроз, сухость глаз и ротовой полости, чаще наблюдается у пациентов, получавших винкристин [39].

Моторные симптомы встречаются реже сенсорных и, как правило, незначительны, чаще возникают при применении антитубулиновых препаратов, хотя у пациентов, получавших талидомид или бортезомиб, также описаны двигательные нарушения (как правило, субклинические или малой выраженности) [40]. В одном из последних исследований наблюдали значительную распространенность моторной нейропатии, особенно в подгруппе пациентов, получавших доцетаксел, а также паклитаксел и паклитаксел/карбоплатин [2]. Как правило, двигательные симптомы в виде дистальной слабости, нарушения походки и равновесия часто остаются недооцененными пациентом и врачом. Например, онкологические больные с развитием ХИПН в 3 раза чаще подвержены падению. В тяжелых случаях ХИПН может привести к парезу или полной иммобилизации пациента [28]. Мышечные судороги также являются частым недооцененным симптомом, особенно у пациентов, получающих оксалиплатин, как и миалгии, возникающие у пациентов, получающих таксаны. Снижение или потеря глубоких сухожильных рефлексов, особенно ахилловых, является ранним признаком у большинства пациентов с ХИПН [41].

Диагностические шкалы

Национальным институтом рака предложена классификация нейропатии в зависимости от клинической картины и ее влияния на качество жизни, с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE, версия 5.0) [42]. Однако общие терминологические критерии нежелательных явлений, которые используются в большинстве клинических исследований рака, не являются чувствительным инструментом для оценки нейропатии, они критикуются за недостаточную детализацию клинически значимой ХИПН и за отсутствие специфических

критериев для каждой степени [43]. Разработаны методики клинической оценки ХИПН для получения более достоверной информации. Например, опросник качества жизни онкологического пациента Европейской организации по изучению и лечению рака (the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire, EORTC QLQ-CIPN20) представляет собой сборник из 20 вопросов и использовался в крупных клинических исследованиях в онкологии [44]. По этому опроснику пациент субъективно оценивает сенсорные, моторные и вегетативные проявления нейропатии. При тестировании пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших разные виды химиотерапии, продемонстрирована надежность и валидность опросника EORTC QLQ-CIPN20 [45].

Методы диагностики

При ХИПН с поражением толстых волокон применяется электронейромиография для оценки функционального состояния сенсорных и моторных волокон, а также определения типа повреждения волокон: аксонального или демиелинизирующего.

При поражении тонких волокон используются другие методы диагностики:

1. Биопсия кожи с последующим проведением иммуногистохимического исследования с антителами к аксональному маркеру PGP 9,5 (Protein Gene Product 9.5, белковый продукт гена 9,5, или убиквитин-С-терминальная гидролаза) и подсчетом плотности интраэпидермальных нервных волокон как стандарт класса А. Специфичность и чувствительность данного метода варьирует от 88 до 92 %. К недостаткам метода следует отнести высокую стоимость, малодоступность лабораторного обеспечения и времязатратность проведения, что ограничивает внедрение в рутинную практику [46]. До сих пор не проводилось валидации результатов биопсии кожи при ХИПН. В настоящее время имеются противоречивые результаты исследования биоптата кожи при ХИПН, нет четких временных критериев взятия образца. Необходимо продолжение исследований для изучения характеристик дифференцировки эффекта разных химиотерапевтических препаратов на интраэпидермальные нервные волокна.

2. Конфокальная микроскопия роговицы — неинвазивный метод, позволяющий провести прижизненную оценку состояния суббазальных нервных волокон, определение длины нервного волокна роговицы (corneal nerve fiber length, CNFL), плотности нервных волокон (corneal nerve fiber density, CNFD) и плотности ветвей (corneal nerve branch density, CNBD). Это достаточно быстрый метод, позволяющий проводить повторный анализ одного и того же участка роговицы, сопоставимый с оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон. «Подводные камни» включают отсутствие консенсуса по пороговым значениям.

Чувствительность метода составляет 63 %, специфичность — 74 % [47].

3. Количественное сенсорное тестирование (quantitative sensory testing, QST) разработано для объективизации результатов исследования чувствительной сферы пациента при осмотре. Его проводят с использованием неинвазивных психофизиологических тестов в тихом кабинете с поддержанием постоянной температуры. Изучают вибрационную, холодовую, тепловую и болевую чувствительность в выбранных участках тела. Общая чувствительность метода составляет 65–80 %, специфичность — 37–94 % [48].

4. Количественное судомоторное тестирование аксонорефлекса (quantitative sudomotor axon reflex testing, QSART) представляет собой оценку интенсивности в нл/мин потоотделения в 4 областях тела (на предплечье, бедре, голени и стопе). При этом оценивается функция постганглионарных холинергических немиелинизированных С-волокон посредством проведения ионоэлектрофореза с ацетилхолином. Общая чувствительность метода в среднем составляет 59–80 % [49]. В настоящее время QSART рекомендуется только как вспомогательный метод диагностики.

К более новым, но менее изученным нейрофизиологическим методам диагностики нейропатии тонких волокон можно отнести микронейрографию, Sudoscan, теплоконтатные вызванные потенциалы, лазервызванные потенциалы, лазерную доплеровскую флоуметрию и др. [50].

Биомаркеры химиоиндуцированной полинейропатии

В настоящее время потребность в легкодоступных и объективных биомаркерах ХИПН особенно высока, и среди них выделяют цитокины, хемокины, нейрофиламенты и нейротрофины.

Цитокины — небольшие молекулы, участвующие в иммунном ответе, которые выделяются не только иммунными, но и глиальными и нейрональными клетками. Они могут воздействовать на афферентные волокна, ДГ, что приводит к болевой сенситизации. В частности, значительное повышение уровней IL-1b, IL-6 и TNF-α было зарегистрировано в нейронах ДГ после химиотерапии. Повреждение тонких Аδ и С-волокон, вероятно, связано с воздействием цитокинов, а именно IL-1b, IL-6, IL-8 и TNF-α, но остается до конца не изученным [51]. Повышение уровней и высвобождение цитокинов может быть также связано с экспрессией хемокинов.

Хемокины играют важную роль в активации и инфильтрации макрофагов и глиальных клеток при возникновении нейропатической боли. Результаты исследований нейропатической боли у человека и в экспериментальных моделях на животных ясно показывают, что активация глиальных клеток и последующее высвобождение и повышение уровней провоспалительных цитокинов

являются общими механизмами нейропатической боли, вызванной химиотерапией, а уровень CCL-2 коррелирует со степенью гипералгезии, наблюдаемой у крыс [52]. Экспрессия цитокинов и хемокинов после химиотерапии может дать новое представление о развитии ХИПН и быть многообещающей терапевтической стратегией для предотвращения или облегчения симптомов ХИПН [53]. Надежность доклинических моделей остается обсуждаемой темой, поскольку перенос результатов лабораторных исследований в клиническую практику может не привести к ожидаемому результату [54].

Белки нейрофиламентов (neurofilament, NF) составляют основу цитоскелета нейронов. Существуют различные формы нейрофиламентов, в том числе легкие цепи нейрофиламента (neurofilament light, NFL), которые экспрессируются в аксонах и физиологически секретируются в небольших количествах в спинномозговую жидкость и кровь [55], что позволяет предполагать повышение концентрации NFL при дегенерации аксона. В 2022 г. были опубликованы данные исследования CICARO, в котором принимали участие 72 пациентки с раком яичников или молочной железы, получавшие паклитаксел/карбоплатин или паклитаксел. Результаты исследования CICARO продемонстрировали повышение уровня NFL, коррелировавшее с тяжестью ХИПН у пациенток, получавших паклитаксел. Полученные данные согласуются с предыдущими сообщениями о повышении уровней NFL у крыс, получавших паклитаксел и цисплатин, что подчеркивает потенциал NFL как биомаркера ХИПН [56].

Нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и нейротрофический фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) также рассматриваются как биомаркеры ХИПН. В последних исследованиях была отмечена взаимосвязь ХИПН и снижения уровня BDNF. Так, у группы пациентов с множественной миеломой ($n = 91$), получавших бортезомиб или талидомид, были выявлены более низкие уровни BDNF во время химиотерапии. Снижение уровня BDNF $< 9,11$ нг/мл коррелировало с тяжестью ХИПН [57]. NGF является незаменимым для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов. Результаты исследования с участием 23 пациентов до и после химиотерапии показали, что уровень циркулирующего NGF, составляющий около 20 пг/мл в плазме крови пациентов контрольной группы, снижается при химиотерапии, а в ряде случаев соединение полностью исчезает после длительного лечения. Снижение уровня NGF, по-видимому, коррелирует с тяжестью нейротоксичности [58]. Проспективное исследование с участием 45 пациентов с гематологическими злокачественными

новообразованиями, получавших бортезомиб, талидомид или винкристин, также показало значительное снижение уровня NGF у участников с симптомами ХИПН, тогда как у участников без симптомов ХИПН не было обнаружено изменений концентрации NGF [59].

Профилактика и лечение

Сегодня общепринятых схем лечения ХИПН нет. Модификация дозы и прерывание лечения остаются самыми успешными подходами в профилактике. Национальный институт рака спонсировал 15 клинических исследований, направленных на изучение профилактического и симптоматического лечения ХИПН, но полученные результаты неоднозначны и противоречивы [60]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование продемонстрировало эффективность дулоксетина в купировании болевого синдрома у участников с болевой формой ХИПН, получавших препараты платины или таксаны [61]. В руководствах по клинической практике, опубликованных Американским обществом клинических онкологов (ASCO), не рекомендуются какие-либо средства для профилактики ХИПН, а для лечения болевой формы ХИПН рекомендовано применение дулоксетина [62].

Выводы

Химиоиндуцированная полинейропатия, сенсорная и болевая формы, является самым частым нежелательным явлением нейротоксичных химиотерапевтических препаратов, обычно назначаемых большинству пациентов со ЗНО. Предотвратить или облегчить ее симптомы, не ограничивая терапевтическую стратегию, — основная задача онкологов и химиотерапевтов. Однако отрицательное влияние ХИПН на качество жизни пациентов представляет собой серьезную проблему. По этой причине у пациентов с высоким риском необходимо как можно раньше оценить признаки нейропатии. Препятствием для правильной оценки развития ХИПН является отсутствие стандартизации в терминологии, классификации, методологии, клинической оценке. Выделение пациентов группы высокого риска развития нейропатии до применения химиотерапии имеет решающее значение в профилактике. Соответственно проведение новых проспективных и валидированных исследований с использованием объективных показателей ХИПН и учетом дальнейших достижений в полногеномных ассоциативных исследованиях могло бы помочь в ранней диагностике прогрессирования заболевания, стратификации рисков, а также разработке лекарственных средств, с дальнейшим внедрением полученных результатов в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A. B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
2. Molassiotis A., Cheng H. L., Lopez V. et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer* 2019;19(1):1–19. DOI: 10.1186/s12885-019-5302-4
3. Banach M., Juranek J.K., Zygulska A.L. Chemotherapy-induced neuropathies — a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav* 2017;7(1):e00558. DOI: 10.1002/brb3.558
4. Cavaletti G., Alberti P., Argyriou A.A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a multifaceted, still unsolved issue. *J Periph Nerv Sys* 2019;24:S6–S12. DOI: 10.1111/jns.12337
5. Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461–70. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020
6. Jordan B., Jahn F., Sauer S. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Breast Care* 2019;14(2): 79–84. DOI: 10.1159/000499599
7. Ghoreishi Z., Keshavarz S., Asghari Jafarabadi M. et al. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–6. DOI: 10.1186/s12885-018-4869-5
8. Hershman D.L., Till C., Wright J.D. et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3014. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2346
9. Saito Y., Takekuma Y., Shinagawa N. et al. Evaluation of risk factors associated with carboplatin and nab-paclitaxel treatment suspension in patients with non-small cell lung cancer. *Sup Care Cancer* 2022;30(5):4081–8. DOI: 10.1007/s00520-021-06757-x
10. Shah A., Hoffman E.M., Mauermann M.L. et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):636–41. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317215
11. Inada M., Sato M., Morita S. et al. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(11):729–34. DOI: 10.5414/cpp48729
12. Apellániz-Ruiz M., Lee M.Y., Sánchez-Barroso L. et al. Whole-exome sequencing reveals defective CYP3A4 variants predictive of paclitaxel dose-limiting neuropathy CYP3A4 variants and paclitaxel dose-limiting neuropathy. *Clin Cancer Res* 2015;21(2):322–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1758
13. Nakamura T., Hashiguchi A., Suzuki S. et al. Vincristine exacerbates asymptomatic Charcot–Marie–Tooth disease with a novel *EGR2* mutation. *Neurogenetics* 2012;13(1):77–82. DOI: 10.1007/s10048-012-0313-1
14. Guijosa A., Freyria A., Espinosa-Fernandez J.R. et al. Pharmacogenetics of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci* 2022;15(10):2403–36. DOI: 10.1111/cts.13370
15. Argyriou A.A., Bruna J., Genazzani A.A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics. *Nat Rev Neurol* 2017;13(8):492–504. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.88
16. Zajączkowska R., Kocot-Kejska M., Leppert W. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1451. DOI: 10.3390/ijms20061451
17. Rabik C.A., Dolan M.E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev* 2007;33(1):9–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2006.09.006
18. Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364–78. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025
19. Was H., Borkowska A., Bagues A. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity. *Front Pharmacol* 2022;13:750507. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507
20. Zheng H., Xiao W.H., Bennett G.J. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2011;232(2):154–61. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507
21. Chukyo A., Chiba T., Kambe T. et al. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity. *Neuropeptides* 2018;67:95–101. DOI: 10.1016/j.npep.2017.12.002
22. Warwick R., Hanani M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. *Eur J Pain* 2013;17(4):571–80. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00219.x
23. Schmitt L.I., Leo M., Kutritz A. et al. Activation and functional modulation of satellite glial cells by oxaliplatin lead to hyperexcitability of sensory neurons in vitro. *Mol Cell Neurosci* 2020;105:103499. DOI: 10.1016/j.mcn.2020.103499
24. Makker P.G., Duffy S.S., Lees J.G. et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PloS One* 2017;12(1):e0170814. DOI: 10.1371/journal.pone.0170814
25. Robinson C.R., Zhang H., Dougherty P.M. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci* 2014;274:308–17. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.051
26. Velasco R., Bruna J. Taxane-induced peripheral neurotoxicity. *Toxics* 2015;3(2):152–69. DOI: 10.3390/toxics3020152
27. Xiao W.H., Zheng H., Zheng F.Y. et al. Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci* 2011;199:461–9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.010
28. Loprinzi C.L., Reeves B.N., Dakhil S.R. et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1472. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0308
29. Windebank A.J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Periph Nerv Sys* 2008;13(1):27–46. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2008.00156.x
30. Triarico S., Romano A., Attinà G. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: Mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4112. DOI: 10.3390/ijms22084112
31. Amirkhanloo F., Karimi G., Yousefi-Manesh H. et al. The protective effect of modafinil on vincristine-induced peripheral neuropathy in rats: A possible role for TRPA1 receptors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;127(5):405–18. DOI: 10.1111/bcpt.13454
32. Liang Y., Ma S., Zhang Y. et al. IL-1β and TLR4 signaling are involved in the aggravated murine acute graft-versus-host disease caused by delayed bortezomib administration. *J Immunol* 2014;192(3):1277–85. DOI: 10.4049/jimmunol.1203428
33. Stockstill K., Doyle T.M., Yan X. et al. Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain. *J Exp Med* 2018;215(5):1301–13. DOI: 10.1084/jem.20170584
34. Argyriou A.A., Ionomou G., Kalofonos H.P. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112(5):1593–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149385
35. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010;95(2):311. DOI: 10.3324/haematol.2009.012674

36. Venzel L., Jensen A.B., Jensen A.R. et al. Chemotherapy-induced pain and neuropathy: a prospective study in patients treated with adjuvant oxaliplatin or docetaxel. *Pain* 2016;157(3):560–8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000404
37. Ta L.E., Espeset L., Podratz J. et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum – DNA binding. *Neurotoxicology* 2006;27(6):992–1002. DOI: 10.1016/j.neuro.2006.04.010
38. Lucchetta M., Lonardi S., Bergamo F. et al. Incidence of atypical acute nerve hyperexcitability symptoms in oxaliplatin-treated patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(6):899–902. DOI: 10.1007/s00280-012-2006-8
39. Brewer J.R., Morrison G., Dolan M.E. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):176–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.011
40. Cavaletti G., Nobile-Orazio E. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. *Haematologica* 2007;92(10):1308–10. DOI: 10.3324/haematol.11752
41. Kolb N.A., Smith A.G., Singleton J.R. et al. The association of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms and the risk of falling. *JAMA Neurol* 2016;73(7):860–6. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0383
42. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. National Institutes of Health Bethesda, 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
43. Frigeni B., Piatti M., Lanzani F. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity can be misdiagnosed by the National Cancer Institute Common Toxicity scale. *J Periph Nerv Sys* 2011;16(3):228–36. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00351.x
44. Postma T.J., Aaronson N.K., Heimans J.J. et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005;41(8):1135–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.012
45. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K. et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(30):3416. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.8533
46. Sun B., Li Y., Liu L. et al. SFN-SIQ, SFNSL and skin biopsy of 55 cases with small fibre involvement. *Int J Neurosci* 2018;128(5):442–8. DOI: 10.1080/00207454.2017.1398152
47. Lukashenko M.V., GavriloVA N.Y., Bregovskaya A.V. et al. Corneal confocal microscopy in the diagnosis of small fiber neuropathy: faster, easier, and more efficient than skin biopsy? *Pathophysiology* 2021;29(1):1–8. DOI: 10.3390/pathophysiology29010001
48. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther* 2021;9(2):385–450. DOI: 10.1007/s40487-021-00168-y
49. Thaisetthawatkul P., Fernandes Filho J.A., Herrmann D.N. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48(6):883–8. DOI: 10.1002/mus.23891
50. Raasing L.R., Vogels O. J., Veltkamp M. et al. Current view of diagnosing small fiber neuropathy. *J Neuromusc Dis* 2021;8(2):185–207. DOI: 10.3233/JND-200490
51. Terkelsen A.J., Karlsson P., Lauria G. et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16(11):934–44. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30329-0
52. Illias A.M., Gist A. C., Zhang H. et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 2018;159(7):1308. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001212
53. Wang X.M., Lehy T.J., Brell J.M. et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012;59(1):3–9. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.027
54. Fumagalli G., Monza L., Cavaletti G. et al. Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Immunol* 2021;11:626687. DOI: 10.3389/fimmu.2020.626687
55. Delaby C., Alcolea D., Carmona-Iragui M. et al. Differential levels of neurofilament light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Sci Rep* 2020;10(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-020-66090-x
56. Huehnchen P., Schinke C., Bangemann N. et al. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy. *JCI Insight* 2022;7(6). DOI: 10.1172/jci.insight.154395
57. Szudy-Szczyrek A., Mlak R., Bury-Kamińska M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Brit J Haematol* 2020;191(1):77–89. DOI: 10.1111/bjh.16862
58. De Santis S., Pace A., Bove L. et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res* 2000;6(1):90–5.
59. Youk J., Kim Y.S., Lim J.A. et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One* 2017;12(8):e0183491. DOI: 10.1371/journal.pone.0183491
60. Majithia N., Temkin S.M., Ruddy K.J. et al. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Supp Care Cancer* 2016;24(3):1439–47. DOI: 10.1007/s00520-015-3063-4
61. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C. et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–67. DOI: 10.1001/jama.2013.2813
62. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Dworkin R.H. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *ASCO* 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.01399

Благодарность. Авторы благодарят руководство ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» за оказанную поддержку.

Acknowledgment. The authors thank the leadership of Immanuel Kant Baltic Federal University for the support.

Вклад авторов

О.А. Тихонова: работа с литературой, написание и редактирование статьи;

Д.С. Дружинин: обсуждение и редактирование статьи;

А.М. Тынтерова, И.В. Реверчук: редактирование статьи.

Authors' contributions

O.A. Tikhonova: work with literature, writing and editing the article;

D.S. Druzhinin: discussion and editing the article;

A.M. Tynterova, I.V. Reverchuk: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Тихонова / O.A. Tikhonova: <https://orcid.org/0000-0002-1796-0193>

Д.С. Дружинин / D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

А.М. Тынтерова / A.M. Tynterova: <https://orcid.org/0000-0003-1743-4713>

И.В. Реверчук / I.V. Reverchuk: <https://orcid.org/0000-0002-3498-9094>

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.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32



Перспективы этиопатогенетического лечения болезни Гентингтона

О.Б. Кондакова¹, С.В. Демьянов², А.В. Красивская², Г.В. Демьянов², Д.И. Гребенкин¹, Ю.И. Давыдова¹,
А.А. Лялина¹, Е.Р. Радкевич², К.В. Савостьянов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Борисовна Кондакова kondakova.ob@nczd.ru

Болезнь Гентингтона – тяжелое наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся развитием двигательных, когнитивных и психических нарушений. Заболевание обусловлено увеличением числа тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* и продукцией мутантного белка гентингтина, обычно проявляется во взрослом возрасте, но в 5–10 % случаев описана также манифестация в детском и юношеском возрасте. Болезнь Гентингтона преимущественно затрагивает неостриатум, что вызывает характерную клиническую картину.

Наиболее перспективными подходами к этиотропной терапии болезни Гентингтона являются ряд ДНК- (CRISPR/Cas9-система) и РНК-направленных методов (антисмысловые олигонуклеотиды, РНК-интерференция), методы, непосредственно снижающие уровень мутантного гентингтина (молекулы-химеры), а также подходы, основанные на инактивации системы восстановления несоответствия ДНК с использованием фермента FAN1.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, геномное редактирование, SNP, антисмысловые олигонуклеотиды, РНК-интерференция, PROTAC, стволовые клетки, FAN1

Для цитирования: Кондакова О.Б., Демьянов С.В., Красивская А.В. и др. Перспективы этиопатогенетического лечения болезни Гентингтона. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):22–32. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32

Prospects of etiopathogenetic treatment of Huntington's disease

O.B. Kondakova¹, S.V. Demyanov², A.V. Krasivskaya², G.V. Demyanov², D.I. Grebenkin¹, Yu.I. Davydova¹, A.A. Lyalina¹,
E.R. Radkevich², K.V. Savostyanov¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Olga Borisovna Kondakova kondakova.ob@nczd.ru

Huntington's disease is a serious inherited neurodegenerative disorder characterized by of motor, cognitive and psychiatric features. The disease is caused by an abnormally expanded CAG repeat expansion in the *HTT* gene and the production of mutant huntingtin protein.

The disease usually manifests in adulthood, but the manifestation in childhood and youth is also described, which is noted in 5–10 % of cases. The disease predominantly affects the neostriatum, resulting in a characteristic clinical picture.

The most promising approaches to etiotropic therapy of Huntington's disease are a number of DNA- (CRISPR/Cas9 system) and RNA-directed methods (antisense oligonucleotides, RNA interference), methods that directly reduce the level of mutant gentingtin (chimera molecules), as well as approaches based on inactivating the DNA mismatch repair system using the FAN1 enzyme.

Keywords: Huntington's disease, genome editing, SNP, antisense oligonucleotides, RNA interference, PROTAC, stem cells, FAN1

For citation: Kondakova O.B., Demyanov S.V., Krasivskaya A.V. et al. Prospects of etiopathogenetic treatment of Huntington's disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):22–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-22-32

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ), или хорея Гентингтона (ОММ: 143100), — тяжелое наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся развитием двигательных, когнитивных и психических нарушений. БГ обусловлена патогенными вариантами гена *HTT*, расположенного на коротком плече хромосомы 4 (4p16.3) и кодирующего необходимый для многих биохимических процессов организма белок гентингтин. Заболевание обычно проявляется во взрослом возрасте, однако 5–10 % случаев описаны в детском и юношеском возрасте [1].

Распространенность БГ в мире варьирует очень широко, составляя в среднем 5,5:100000 [2–4], при этом самая высокая частота приходится на популяции европейского происхождения (Западная Европа, Северная Америка и Австралия): от 9,7:100000 до 17:100000 [5]. Самая низкая частота отмечается в странах Азии и Африки (Япония, Китай, Южная Корея, коренное население Южной Африки) и варьирует от 0,1:100000 до 2:100000 [5].

Гентингтин (wtHTT) — каркасный белок (скаффолд-белок), являющийся основой для создания многокомпонентных белковых комплексов, связывающий несколько сигнальных путей, объединяющий и контролирующий их. Таким образом, этот белок регулирует транскрипцию, функцию митохондрий, участвует в цитокинезе, аксональном транспорте, эндоцитозе, аутофагии, усиливает выработку нейротрофического фактора мозга (BDNF), обладает антиапоптотическими свойствами, играет важную роль в эмбриональном развитии нервной системы [6, 7].

Болезнь Гентингтона относится к болезням экспансии тринуклеотидных повторов и наследуется по аутосомно-доминантному типу. В норме в экзоне 1 гена *HTT* содержится менее 27 CAG-повторов. При БГ увеличение числа CAG-повторов приводит к появлению аномально длинного полиглутаминового тракта на N-конце гентингтина. Когда число CAG-триплетов превышает 39, наблюдается полная пенетрантность аллеля. Наличие от 36 до 39 повторов приводит к неполной пенетрантности заболевания. Количество триплетов от 27 до 35 свидетельствует о нестабильности генома, что может спровоцировать развитие заболевания у потомков. Чем больше число повторов в гене, тем раньше начинается и тяжелее протекает БГ. Число CAG-триплетов более 59 связано с проявлением болезни в возрасте до 21 года (ювенильная форма), более 89 — с инфантильной формой, дебютирующей до 10 лет [8, 9]. Пациенты с ювенильной формой заболевания чаще наследуют патогенный аллель от своих отцов [1].

Развитие симптомов заболевания в основном связано с действием мутантного гентингтина (mHTT), хотя в развитии БГ играют роль и ряд альтернативных патологических молекул. Так, помимо полноразмерного mHTT, в клетках находят также лишь его N-концевой фрагмент, содержащий глутамин. Недавние исследования показали, что данный фрагмент образуется в результате нарушенного сплайсинга, в ходе которого формируется короткая мРНК, содержащая только 1-й экзон, который и транслируется в полиглутаминовый тракт. Также при БГ мутантная мРНК подвергается так называемой RAN-трансляции, при которой трансляция начинается не со стартового кодона AUG (как в норме), а с другого кодона. При этом образуются 4 новых вида белка, содержащие уже не большое количество глутамина, а полиаланиновую, полисериную, полилейциновую и полицистеиновую последовательности (polyAla, polySer, polyLeu, polyCys). Считается, что и сама мутантная мРНК может негативно влиять на организм [6, 7] (рис. 1).

Симптомы заболевания дебютируют на 4–5-м десятилетии жизни (в среднем в возрасте 45 лет), хотя возраст манифестации заболевания колеблется с 2 до 85 лет. У больных наблюдаются гиперкинезы, в основном представленные хореей и хореоатетозом, нарастающая деменция и изменения психики, проявляющиеся депрессией с суицидальными мыслями, манией и агрессивным поведением, бредом и галлюцинациями [10]. Ювенильная форма БГ отличается быстрым прогрессированием, атипичной клинической презентацией, поскольку психические и когнитивные нарушения задолго предшествуют появлению двигательной симптоматики. Для нее характерны гипокинетические симптомы (брадикинезия, ригидность, постуральная нестабильность), комбинация с дистонией на стадии моторных нарушений. У 50 % пациентов с инфантильной формой БГ отмечаются судороги и задержка развития. Морфологические изменения в мозге, которые выявляются при этой форме, гораздо тяжелее, чем при взрослой форме болезни [1].

При БГ поражаются многие структуры центральной нервной системы. Наибольшие изменения происходят в неостриатуме и представлены грубой атрофией хвостатого ядра и скорлупы, значительная потеря нейронов наблюдается в глубоких слоях коры головного мозга, различная степень атрофии отмечается в других базальных ганглиях (таламусе, бледном шаре, черной субстанции), мозжечке и белом веществе [10].

Несмотря на то, что первое описание БГ было сделано в 1872 г., а мутация, вызывающая заболевание, обнаружена в 1993 г., многочисленные попытки

разработки эффективной терапии до настоящего времени не принесли результата. Однако в связи с развитием новых методов генотерапии и улучшением понимания патогенеза БГ появляются новые подходы, которые могут влиять как на саму мутацию, так и на молекулы, синтезируемые с мутантного гена. В этом плане БГ оказывается идеальной болезнью для исследования перспективных способов лечения, поскольку является моногенным заболеванием, имеющим длительный продромальный период, во время которого возможно изменить течение заболевания до возникновения необратимых изменений в головном мозге [8].

На сегодняшний день этиопатогенетическая терапия БГ не разработана. Медикаментозная терапия, направленная на симптоматическую коррекцию двигательных и эмоционально-волевых нарушений, позволяет эффективно контролировать симптомы болезни только в части случаев. Индивидуальный подбор препаратов определяется клинической картиной

у конкретного пациента в зависимости от формы и стадии заболевания. Наиболее выраженный терапевтический эффект показали препараты из группы ингибиторов везикулярного моноаминового транспортера II центрального действия: тетрабеназин и деутетрабеназин, которые могут рассматриваться как препараты выбора для коррекции самой хореи, да и то лишь при отсутствии в клинической картине у пациента тяжелой депрессии, психоза или агрессивного поведения [8, 11].

Генная и клеточная терапия болезни Гентингтона

В настоящее время в мире ведутся многоцентровые клинические исследования генной терапии у пациентов с БГ. Исследуется широкий спектр потенциальных терапевтических средств как на животных моделях, так и на людях. Разнообразие методов генной терапии обусловлено большим количеством метаболических путей, вовлеченных в патогенез при БГ (см. рис. 1).

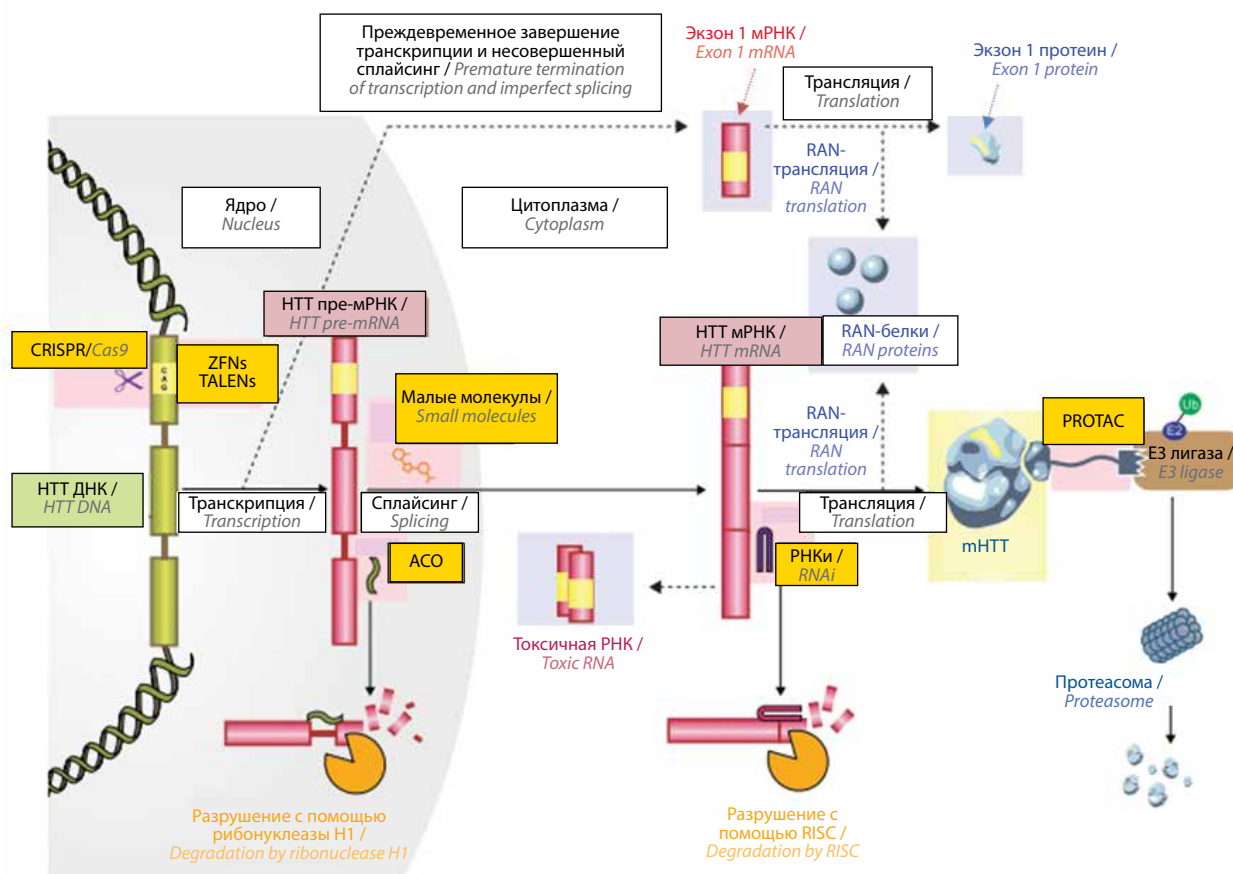


Рис. 1. Образование потенциально токсичных молекул при болезни Гентингтона и основные механизмы снижения уровня патологических пре-mРНК, мРНК и mHTT (адаптировано из [6]). mHTT – мутантный гентингтин; ZFNs – нуклеазы, связанные с цинковыми пальцами; TALENs – эффекторные нуклеазы, подобные активатору транскрипции; ACO – антисмысловые олигонуклеотиды; РНКи – РНК-интерференция; RISC – РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга; PROTAC – химера, нацеленная на протеолиз; RAN translation – повтор, не ассоциированный с AUG-трансляцией

Fig. 1. Formation of potentially toxic molecules in Huntington's disease and the main mechanisms for reducing pathological pre-mRNA, mRNA and mHTT (adapted from [6]). mHTT – mutant huntingtin; ZFNs – zinc-finger nucleases; TALENs – transcription activator-like effector nuclease; ACO – ASO, antisense oligonucleotide; RNAi – RNA interference; RISC – RNA-induced silencing complex; PROTAC – proteolysis-targeting chimera; RAN translation – repeat associated non-AUG translation

Подходы, влияющие на ДНК. Перспективными методами лечения БГ являются подходы, непосредственно воздействующие на ген *HTT*. Среди них можно выделить 3 основных вида систем редактирования генома: ZFNs, TALENs и CRISPR/Cas9-систему. В структуре каждой такой системы обязательно должны присутствовать 2 компонента: ДНК-связывающий элемент, который направляет всю систему к определенному участку генома и связывается с ним, и эффекторный элемент, представленный нуклеазой — ферментом, разрезающим нить ДНК [6]. Нуклеазы, связанные с цинковыми пальцами (ZFNs), и эффекторные нуклеазы, подобные активатору транскрипции (TALENs), схожи между собой, так как роль ДНК-связывающего элемента выполняют белковые структуры, распознающие увеличенное число CAG-повторов в мутантном аллеле гена *HTT*. При этом важно заметить, что действие нуклеазы, вырезающей нарушенный участок гена *HTT*, не распространяется на нормальный аллель и не приводит к уменьшению количества wtHTT [3, 6]. Кроме того, нельзя допустить выраженного снижения концентрации нормального гентингина в клетках, поскольку он, вероятно, смягчает токсичность патологического белка и увеличивает выживаемость нейронов с помощью синтеза нейротрофического фактора мозга (BDNF) [8].

Немного другое строение имеет CRISPR/Cas9-система, представленная сгруппированными, регулярно чередующимися короткими палиндромными последовательностями и нуклеазами. В данной системе ДНК-связывающим элементом является особая единая направляющая РНК (sgRNA), состоящая из 20 азотистых оснований и обеспечивающая направление и прикрепление всей системы к определенной последовательности ДНК. Cas9-нуклеаза выполняет в этой системе роль эффекторного компонента, разрезающего сразу 2 цепи ДНК [12, 13] (рис. 2, а). После того, как Cas9-нуклеаза вносит двухцепочечный разрыв, происходит восстановление целостности ДНК. Чаще всего можно заметить простое соединение одного конца цепи, содержащей разрыв, с другим концом — негомологичное соединение концов (NHEJ). Однако нередко при таком восстановлении между концами появляются малые инсерции и делеции, что может привести к сдвигу рамки считывания и изменению экспрессии гена.

При неаллельспецифических подходах комплекс sgRNA + Cas9-нуклеаза, как правило, направляют на промотор, находящийся перед 1-м экзоном гена *HTT* (рис. 2, б), причем sgRNA связывается как с мутантным аллелем, так и с нормальным. В области промотора под действием Cas9-нуклеазы происходит двухцепочечный разрыв, который восстанавливается с помощью NHEJ,

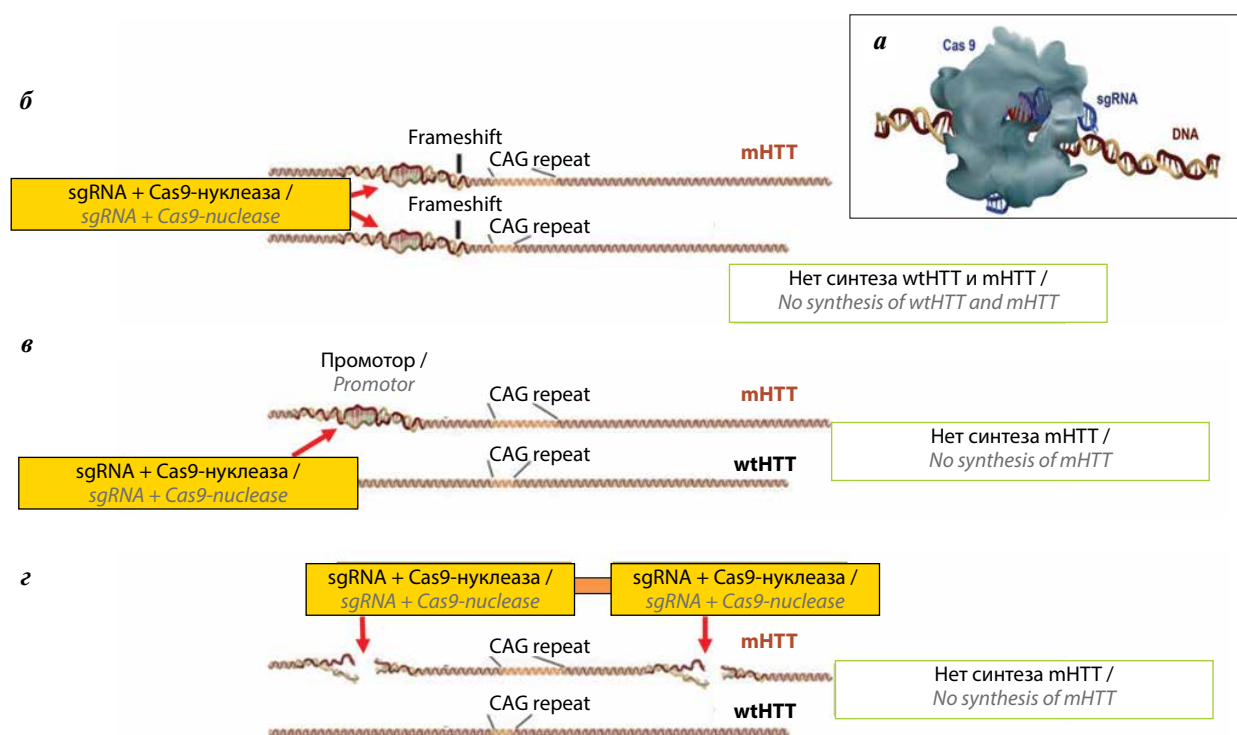


Рис. 2. Строение CRISPR/Cas9-системы и основные стратегии редактирования мутировавшего гена *HTT* с помощью CRISPR/Cas9-системы (адаптировано из [13]): а — строение CRISPR/Cas9-системы; б — неаллельспецифический подход; в — аллельспецифический подход тип I; г — аллельспецифический подход тип II. mHTT — мутантный гентингтин; wtHTT — гентингтин «дикаго типа»; SNP — однонуклеотидный полиморфизм

Fig. 2. Structure of the CRISPR/Cas9 system and basic strategies for editing the mutated *HTT* gene using the CRISPR/Cas9 system (adapted from [13]): а — CRISPR/Cas9 system structure; б — non-allele specific approach; в — allele specific approach I; г — allele specific approach II. mHTT — mutant huntingtin, wtHTT — wild huntingtin, SNP — single nucleotide polymorphism

приводящего к спонтанным инсерциям и делециям и сдвигу рамки считывания, что часто ведет к образованию преждевременного стоп-кодона [13]. Далее активируется так называемый нонсенс-опосредованный распад мРНК (NMD), в ходе которого происходит ее деградация в цитоплазме. В результате наблюдается снижение количества не только патологических, но и нормально сформированных мРНК и гентингина [6, 8, 14].

Аллельспецифические стратегии направлены строго на мутантный аллель и возможны благодаря наличию однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs). При аллельспецифическом подходе используется sgRNA, которая одновременно связывается с нужным геном и с SNP, расположенным рядом с этим геном. Такая sgRNA направляется только к мутантному аллелю, не взаимодействуя с нормальным аллелем [13]. Таким образом, найдя SNP в промоторе, можно с легкостью модифицировать представленный выше неаллельспецифический подход в аллельспецифический (рис. 2в).

Также можно использовать 2 sgRNA: одна будет связываться с промотором, другая — с первым интроном, который идет вслед за первым экзоном; при этом важно, чтобы 1 из 2 sgRNA была еще нацелена и на SNP, характерный для мутантного аллеля. В результате происходит вырезание только мутантного первого экзона и остановка синтеза патологического белка [7, 13, 15, 16] (рис. 2, г). Описаны 3 наиболее распространенных SNP, которые позволяют отличать патологический аллель от нормального в гене *HTT*: в экзоне 39 — rs363125, в экзоне 57 — rs362273, в экзоне 6 — rs362307 [17]. Однако такие варианты SNPs встречаются примерно у 75 % пациентов, у остальных (представители азиатских популяций) выявляются менее распространенные SNPs, что значительно ограничивает возможность создания универсального, применимого ко всем пациентам аллельспецифического лекарства [7].

Подходы, влияющие на РНК. Стратегии, применяемые на посттранскрипционном уровне, подразделяют на 3 группы: терапия с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), РНК-интерференция и низкомолекулярные модуляторы сплайсинга [12]. В конечном счете все эти методы запускают усиленную деградацию или трансляционное подавление мутантной мРНК, приводя к уменьшению количества мутантного белка гентингина. В последние годы применение АСО становится все большей реальностью, поскольку было одобрено несколько препаратов, созданных на основе этой технологии, для лечения наследственных заболеваний у человека, а многие другие находятся на различных этапах разработки и клинических испытаний. Основу данного подхода составляют АСО — короткие одноцепочечные молекулы ДНК, состоящие из 15–40 нуклеотидов и связывающиеся в ядре с комплементарными последовательностями пре-мРНК, синтезированными на мутантном аллеле гена *HTT*. Существует несколько возможных вариантов такого

взаимодействия [6, 12]. Чаще всего образовавшийся гибрид пре-мРНК–АСО расщепляется особым ферментом организма — рибонуклеазой H1, которая разрывает фосфодиэфирную связь между нуклеотидами (рис. 3а, а1). Также АСО могут присоединяться к последовательности, содержащей старт-кодон AUG, с которого начинается процесс трансляции, создавая тем самым пространственные препятствия для действия рибосом, что приводит к невозможности синтеза патологического гентингина на матрице мРНК (рис. 3, а, а2). Также АСО могут модулировать сплайсинг, препятствуя встраиванию мутантного 1-го экзона в зрелую мРНК (рис. 3, а, а3).

Сайленсинг, т.е. подавление экспрессии генов, можно осуществить и с помощью методов, базирующихся на РНК-интерференции. В их основе лежит введение в организм двухцепочечных молекул РНК, которые связываются с РНК-индуцируемым комплексом сайленсинга (RISC) в цитоплазме. Затем в этом комплексе двойная цепочка разделяется на две, и одна из образовавшихся цепей соединяется с мРНК-мишенью. RISC, обладая эндонуклеазной активностью, расщепляет мРНК-мишень. Такими двухцепочечными молекулами РНК являются малая интерферирующая РНК (siRNA), микроРНК (miRNA) и короткая шпильчатая РНК (shRNA), из которой путем ферментативного преобразования формируется siRNA [6, 12, 14] (рис. 3б). Таким образом, применяя данный подход при БГ, можно добиться снижения уровня патологического белка. В методах, использующих АСО и РНК-интерференцию, так же как и в подходах на основе CRISPR/Cas9-системы, можно выделить неаллель- и аллельспецифические стратегии, основанные на SNPs, отличающих мутантные и нормальные пре-мРНК и мРНК друг от друга [7, 12].

Также для снижения уровня мутантной мРНК применяют низкомолекулярные модуляторы сплайсинга. Результатом их влияния является разрушение мРНК за счет NMD. На роль таких молекул в основном претендуют производные кумарина и мирицетин, которые обладают относительно высокой чувствительностью к CAG-повторам, однако нецелевые эффекты (т.е. взаимодействие с другими пре-мРНК) наблюдаются довольно часто [8, 12, 18]. Большим преимуществом данного подхода перед всеми остальными будет возможность принимать такие препараты перорально, в отличие от других методов, при которых лекарства вводятся в субарахноидальное пространство либо непосредственно в паренхиму мозга.

Подходы, непосредственно снижающие уровень мутантного гентингина. В дополнение к терапевтическим подходам, которые снижают уровень mHTT, нацеливаясь либо на ДНК, либо на РНК, существуют технологии снижения содержания гентингина, основанные на увеличении клеточного клиренса белка mHTT. В клетке имеется 2 основные системы, которые способ-

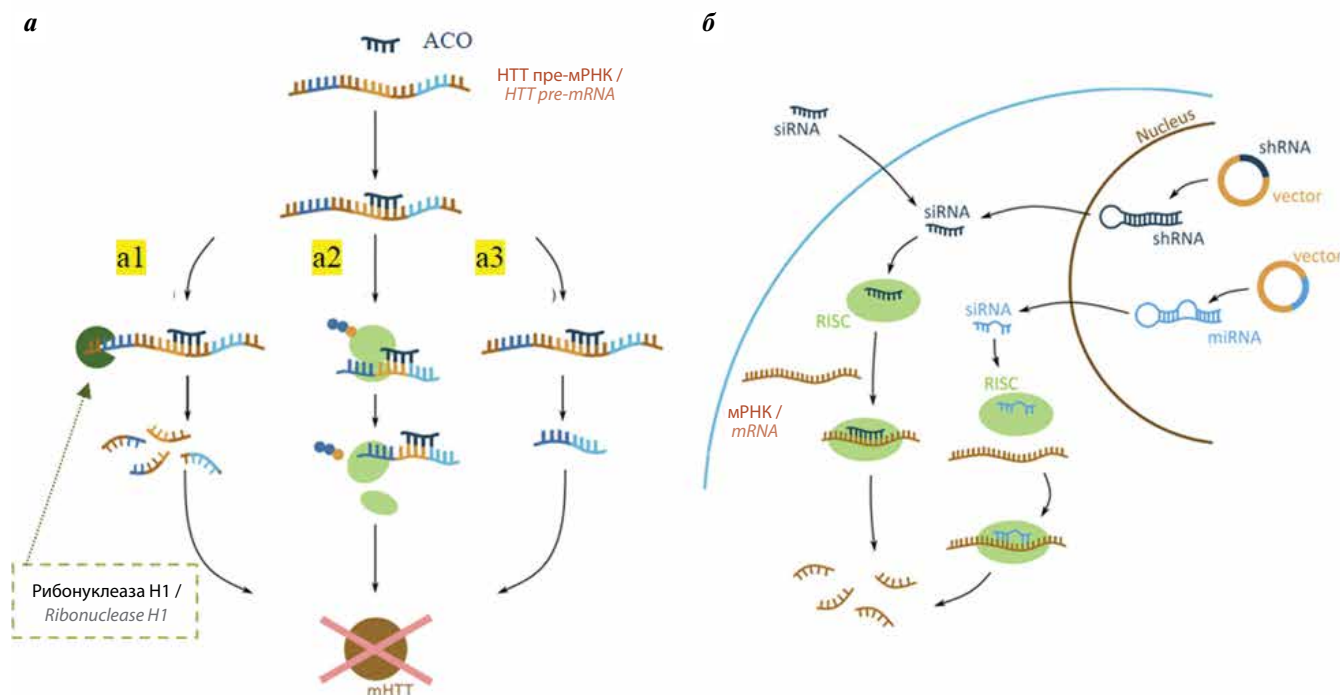


Рис. 3. Подходы, уменьшающие количество пре-мРНК и мРНК mHTT (адаптировано из [3]): а – основные виды взаимодействия АСО с пре-мРНК mHTT в ядре клетки (а1 – гибрид пре-мРНК:АСО расщепляется рибонуклеазой Н1; а2 – АСО создают пространственные препятствия для действия рибосом, что тормозит процесс трансляции, а3 – АСО модулируют сплайсинг пре-мРНК mHTT); б – РНК-интерференция: разрушение мРНК mHTT в цитоплазме клетки при помощи малых молекул РНК (siRNA, miRNA, shRNA) и комплекса RISC. mHTT – мутантный гентингтин; АСО – антисмысловые олигонуклеотиды; siRNA – малая интерферирующая РНК; miRNA – микроРНК; shRNA – короткая РНК, образующая шпильку

Fig. 3. Approaches that reduce mHTT pre-mRNA and mHTT mRNA (adapted from [3]): а – the main types of interaction of ASO with mHTT pre-mRNA in the cell nucleus (a1 – pre-mRNA hybrid: ASO is splitted by ribonuclease H1; a2 – ASO creates spatial obstacles to the action of ribosomes, which inhibits the translation process; a3 – ASO modulates pre-mRNA splicing of mHTT); б – RNA interference: destruction of mRNA of mHTT in the cytoplasm of a cell by small RNA molecules (siRNA, miRNA, shRNA) and RISC. mHTT – mutant huntingtin; ASO – ASO, antisense oligonucleotide; siRNA – small interfering RNA; miRNA – microRNA; shRNA – short hairpin RNA

ствуют распаду дефектных белков, а также их агрегатов: убиквитин-протеасомная система (УПС) и аутофаго-лизосомная система (АЛС). УПС удаляет растворимые и короткоживущие белки, маркируя их убиквитином и нацеливая на протеасому, что приводит к распаду на отдельные аминокислоты, а АЛС разрушает более крупные цитоплазматические структуры, такие как агрегированные белки и поврежденные органеллы, разрушая их в аутофагосомах и перенося в лизосому с образованием аутолизосомы [19]. Для запуска УПС и АЛС к белку-мишени должен присоединиться убиквитин, а процесс убиквитинирования осуществляется с помощью фермента убиквитинлигазы. Следует отметить, что данный фермент может присоединить убиквитин не только к мишени, но и к другой молекуле убиквитина через остаток лизина, создавая полиубиквитиновые цепи. И в зависимости от того, с каким остатком лизина произошло сцепление, а также от размера белка-мишени будет активизироваться либо убиквитин-протеасомная система, либо аутофаго-лизосомная система. Однако эти системы при БГ функционально снижены, поскольку инактивируются самим патологическим гентинггином, что еще больше обуславливает прогрессирование заболевания [7, 19].

Большой интерес представляют способы лечения, непосредственно воздействующие на УПС и АЛС. Самым известным из них является использование молекулы-химеры, нацеленной на протеолиз (PROTAC), которая сближает mHTT и убиквитинлигазу, способствуя тем самым убиквитинированию mHTT и его протеолизу через УПС (рис. 4, а, а1). Учитывая, что в организме человека существует много разновидностей убиквитинлигазы, для снижения системного эффекта PROTAC можно направить на убиквитинлигазы, специфичные для головного мозга, например TRIM9, что является преимуществом данного подхода [19].

Еще одним методом на основе УПС является технология Trim-Away, при которой используется антитело, связывающееся с mHTT, после этого соединение антитело-мишень распознается специальным рецептором антитела, объединенным с убиквитинлигазой TRIM21, происходит аутоубиквитинирование TRIM21 и разрушение протеасомой всего образовавшегося белкового комплекса [3, 19] (рис. 4а, а2).

Также существуют подходы, направленные на АЛС: разработана молекула-химера, нацеленная на аутофагию (AUTAC), которая по аналогии с PROTAC приводит к полиубиквитинированию mHTT (молекулы

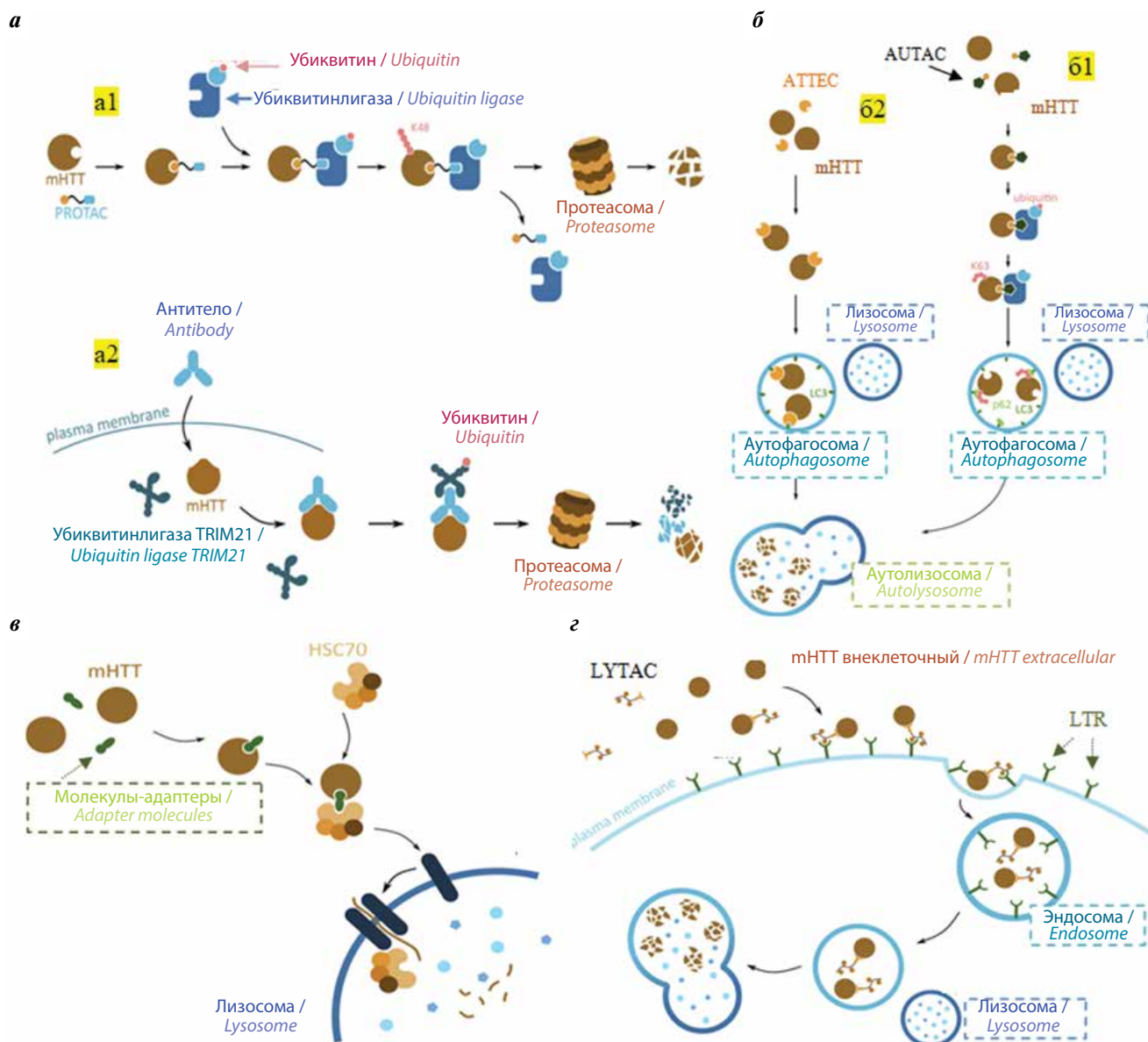


Рис. 4. Подходы, непосредственно снижающие уровень mHTT (адаптировано из [3]): а – подходы, действующие через убиквитин-протеасомную систему (a1 – молекула PROTAC сближает mHTT и убиквитинлигазу, способствуя полиубиквитинированию mHTT и его протеолизу через УПС; a2 – метод Trim-Away: комплекс антитело-mHTT связывается с убиквитинлигазой TRIM21, что приводит к аутоубиквитинированию TRIM21 и разрушению протеасомой всего образовавшегося белкового комплекса); б – подходы, действующие через аутофаго-лизосомную систему (б1 – молекула AUTAC сближает mHTT и убиквитинлигазу, способствуя полиубиквитинированию mHTT и его протеолизу через АЛС; б2 – молекула ATTEC соединяет mHTT с мембранным белком аутофагосомы); в – метод СМА, при котором шаперон HSC70 обуславливает перемещение mHTT в лизосому; г – молекула LYTAC связывает внеклеточный mHTT с рецептором LTR, что приводит к эндоцитозу и разрушению mHTT. mHTT – мутантный гентингтин; УПС – убиквитин-протеасомная система; АЛС – аутофаго-лизосомная система; СМА – шаперон-опосредованная аутофагия

Fig. 4. Approaches that directly reduce mHTT (adapted from [3]): а – approaches operating through the ubiquitin-proteasome system (a1 – the PROTAC molecule brings mHTT and ubiquitin ligase closer together, promoting polyubiquitination of mHTT and its proteolysis via the ubiquitin-proteasome system; a2 – Trim-Away method: The antibody-mHTT complex binds to ubiquitin ligase TRIM21, leading to TRIM21 autoubiquitination and proteasome destruction of the entire resulting protein complex); б – approaches through the autophago-lysosomal system (б1 – the AUTAC molecule brings mHTT and ubiquitin ligase closer together, promoting polyubiquitination of mHTT and its proteolysis via ALS; б2 – the ATTEC molecule connects mHTT to the autophagosomal membrane protein); в – the chaperone-mediated autophagy method, in which the chaperone HSC70 causes the movement of mHTT into the lysosome; г – the LYTAC molecule binds extracellular mHTT to the LTR receptor, leading to endocytosis and destruction of mHTT. mHTT – mutant huntingtin; UPS – ubiquitin-proteasome system, ALS – autophago-lysosomal system, CMA – chaperone-mediated autophagy

убиквитина соединяются друг с другом через другие остатки лизина, в отличие от подходов, использующих PROTAC), что ведет к разрушению белка с помощью аутолизосомы (рис. 4б, 61). Близким, но все же отличающимся механизмом обладает соединение, связывающее аутофагосому (АТТЕС), которое соединяет мутантный гентингтин с белком, входящим в состав мембраны аутофагосомы, тем самым помещая агрегаты в полость пузырька [3] (рис. 4б, 62).

Помимо УПС и АЛС в деградации белков участвуют шапероны. Существует шаперон HSC70, который, присоединяясь к белку-мишени, обуславливает его перемещение в лизосому. Это привело к созданию еще одного подхода на основе шаперон-опосредованной аутофагии (СМА), в котором используются специальные молекулы, облегчающие взаимодействие между HSC70 и mHTT [3, 19] (рис. 4, в).

Внедряются подходы, которые влияют не только на внутриклеточно расположенный белок, но и на внеклеточный, что является довольно важным дополнением к терапии, поскольку в настоящее время считается, что mHTT может передаваться от клетки к клетке, подобно прионам, и запускать в соседних здоровых клетках процесс агрегации. Так, используется технология на основе молекулы-химеры, нацеленной на лизосому (LYTAC), которая связывает внеклеточный гентингтин с рецептором, нацеленным на лизосому (LTR), что приводит к эндоцитозу и дальнейшему разрушению патологического белка при слиянии эндосомы с лизосомой [3] (рис. 4, г).

Клеточная терапия. Целью клеточной терапии, основанной на использовании стволовых клеток, при БГ является восстановление поврежденных нервных структур и утраченных функций путем замены погибших нейронов на новые клетки. Учитывая, что при данном заболевании происходит преимущественная дегенерация средних шипиковых нейронов полосатого тела, подходы на основе стволовых клеток ориентированы на восполнение именно этих нейронов [10, 20]. Поскольку в патологический процесс вовлечены другие отделы головного мозга, клеточная терапия неприемлема в качестве единственно применяемой терапии. Проводятся исследования плюрипотентных стволовых клеток, которые могут превращаться в MSNs [10, 20].

Система восстановления несоответствия ДНК. В патогенезе экспансии тринуклеотидных повторов при БГ возможную роль играет система восстановления несоответствия ДНК (MMR). Эта система предназначена для распознавания и исправления ошибок во время репликации ДНК и рекомбинации. Благодаря 2 ее гетеродимерам — MutSβ, который состоит из белков MSH3 и MSH2 и распознает необходимый участок нуклеотидной цепочки, и MutLα, представленному белками MLH1 и PMS2 и осуществляющему разрезание ДНК — происходит восстановление нужной последовательности. Однако при БГ после действия комплекса MutLα в ДНК вставляются дополнительные триплеты CAG [6, 21] (рис. 5). Для функционирования MMR-системы необходимо, чтобы 2 этих димера взаимодействовали между

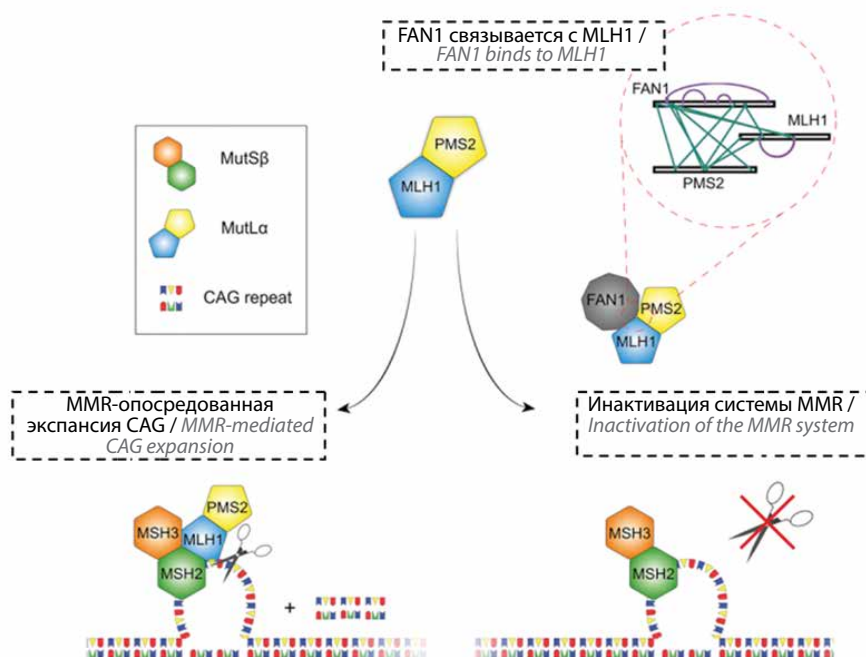


Рис. 5. Роль системы MMR (система восстановления несоответствий ДНК) в патогенезе болезни Гентингтона и взаимодействие фермента FAN1 с компонентами системы MMR (адаптировано из [21])

Fig. 5. The importance of MMR (DNA mismatch repair pathway) in the pathogenesis of Huntington's disease and the interaction of FAN1 with components of MMR (adapted from [21])

собой путем соединения белков MSH3 и MLH1 друг с другом. Но в организме человека существует особый фермент FAN1 (основная его функция — устранять межцепочечные сшивки ДНК), который конкурирует с MSH3 за MLH1. Связываясь с MLH1, FAN1 препятствует его соединению с MSH3 и инактивирует тем самым MMR-систему, что, в свою очередь, предотвращает экспансию CAG-триплета [21] (см. рис. 5). Таким образом, появляется новая мишень в терапии БГ, основанная на увеличении количества FAN1, стимулировании его связи с MLH1 и снижении уровня MSH3 [12, 21, 22].

Еще одним потенциальным подходом в лечении БГ может стать ингибирование депо-управляемых кальциевых каналов (SOC-каналов), а также снижение уровня белка, который их активирует, поскольку при данном заболевании наблюдается гиперактивация кальциевых каналов в нейронах [18].

При БГ также нарушается фосфорилирование некоторых белков нервной системы и самого mHTT, что приводит к его агрегации и извращает ответ нейронов полосатого тела на дофамин и глутамат, что, возможно, вносит свой вклад в симптоматику болезни. Нормализация процессов фосфорилирования и дефосфорилирования может стать еще одним подходом в лечении данного заболевания [23].

Обсуждение

Таким образом, в нашем обзоре мы попытались осветить новые подходы к этиотропной терапии БГ, направленные как на саму патологическую мутацию, так и на продукты патологического гена (пре-mРНК, зрелую мРНК и особенно mHTT).

Из подходов, влияющих на ДНК и РНК, наиболее перспективными представляются аллельспецифические методы, поскольку они не уменьшают количество неизмененного гентингина, играющего важную роль в нормальном функционировании организма. Минусом аллельспецифических подходов является невозможность создания универсального лекарства для всех пациентов.

В самой группе ДНК-направленных методов, на наш взгляд, предпочтение следует отдать CRISPR/Cas9-системе, поскольку это наиболее развивающаяся система редактирования генома, которая в последнее время подвергается различным модификациям, совершенствующим ее действие. Минусом подходов, влияющих на ДНК, является необратимое изменение генома, что требует от таких методов большой точности и гарантии их безопасности.

В группе РНК-направленных методов предпочтение следует отдать АСО, поскольку они уже испытываются на пациентах и имеют большее количество разнообразных механизмов действия, в отличие от других стратегий из данной группы, что делает возможным выбор оптимального механизма при создании лекарства. Также подходы, влияющие на РНК, требуют повторного

периодического введения, что, с одной стороны, создает неудобство в их применении, но с другой — позволяет вовремя прекратить терапию при появлении нежелательных лекарственных реакций.

В группе подходов, непосредственно снижающих уровень мутантного гентингина, предпочтение следует отдать методам, основанным на применении молекул-химер (PROTAC, AUTAC, LYTAC), поскольку с помощью химер можно связать 2 определенные молекулы, предотвращая неспецифическое действие лекарственного средства.

Также перспективен подход, основанный на использовании фермента FAN1, поскольку инактивирует систему MMR, предположительно участвующую в патогенезе заболевания.

Разработка новых методов лечения дает возможность начать терапию БГ на более ранних стадиях до развития тяжелых клинических проявлений, тем самым улучшая прогноз течения заболевания. Совершенствование доклинической диагностики позволяет лучше понять особенности манифестации определенных симптомов и варианты течения заболевания у пациентов с БГ. Диагностика продромального периода БГ, в свою очередь, имеет большое значение для начала патогенетической терапии, поскольку более 50 % клеток стриатума уже погибают на момент клинического диагноза. Ранней постановке диагноза способствуют генетическое тестирование лиц с положительным семейным анамнезом, оценка ранних двигательных, когнитивных и психических расстройств, методы структурной и функциональной нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография головного мозга, измерение биомаркеров заболевания в спинномозговой жидкости (mHTT, NF-L-белок (легкий белок нейрофиламентов), таубелок) [6, 24, 25].

В то же время установление диагноза у пресимптоматических пациентов поднимает множество этических вопросов. Особенно это актуально в тех случаях, при которых манифестация заболевания начинается не с двигательных, а с поведенческих нарушений. Поэтому ранняя диагностика, в том числе основанная на результатах молекулярно-генетического исследования, должна опираться на следующие этические принципы: информированность о заболевании, добровольность, автономность личности, справедливость и конфиденциальность. Право знать (автономия) и, в качестве альтернативы, не знать должно оцениваться по этическим принципам «не причинять вреда» и «обязанность заботиться» (благодеяние). Большое значение имеют степень осведомленности человека о признаках заболевания и готовность принять диагноз. Кроме того, следует учитывать, что в большинстве случаев человек ищет не клинический диагноз, а уверенность в том, что у него нет признаков заболевания. И в качестве альтернативы: отсрочка постановки диагноза уважает

право не знать, исключает потенциальную дискриминацию и позволяет человеку жить «нормальной» жизнью дольше, в контексте болезни без лечения [2, 26].

Еще более сложными нам представляются этические вопросы, связанные с проведением генотерапии. Вероятно, самой оптимальной стадией для начала терапии является продромальная стадия, поскольку на животных моделях показано, что изменения в мозге начинаются уже на эмбриональной стадии, а метаболические признаки и начальные дегенеративные изменения в мозге возникают за десятилетие до начала клинических симптомов [25].

Кроме того, остается ряд вопросов, требующих дальнейшего решения: относительная эффективность различных подходов, важность специфического нацеливания на мНТТ, оптимальное распределение лекарств (в мозге и на периферии), а также спектр побочных эффектов.

Заключение

На протяжении последнего десятилетия заметное развитие получили методы генотерапии ряда заболеваний с поражением центральной нервной системы, в том

числе БГ, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера. БГ является одной из самых удачных моделей нейродегенеративного заболевания для разработки и тестирования новых терапевтических подходов, основанных на результатах фундаментальных исследований.

Разработка новых методов терапии обосновывает необходимость ранней диагностики пресимптоматической и продромальной стадии БГ, особенно в семьях, отягощенных по заболеванию. Основные этические принципы, используемые при пресимптоматической диагностике и планировании лечения БГ, включают информированность о заболевании, добровольность, автономность личности, справедливость и конфиденциальность.

По нашему мнению, наиболее перспективными подходами к этиотропной терапии БГ являются ряд ДНК- (CRISPR/Cas9-система) и РНК-направленных методов (АСО, РНК-интерференция), методы, непосредственно снижающие уровень мутантного гентингтина (молекулы-химеры), а также подходы, основанные на инактивировании системы восстановления несоответствия ДНК с использованием фермента FAN1.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bakels H.S., Roos R.A.C., van Roon-Mom W.M.C. et al. Juvenile-onset huntington disease pathophysiology and neurodevelopment: a review. *Mov Disord* 2022;37(1):16–24. DOI: 10.1002/mds.28823
2. Ключников С.А. Болезнь Гентингтона. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2020;1(3):139–58. DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158
3. Klyushnikov S.A. Huntington's disease. *Mevrologicheskii zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal* 2020;1(3):139–58. (In Russ.). DOI: 10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158
4. Jarosińska O.D., Rüdiger S.G.D. Molecular strategies to target protein aggregation in Huntington's disease. *Front Mol Biosci* 2021;8:769184. DOI: 10.3389/fmolb.2021.769184
5. Sharon I., Sharon R., Wilkens J.P. et al. Huntington disease dementia. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/289706overview?reg=1&icd=login_success_email_match_norm#a6.
6. Caron N.S., Wright G.E.B., Hayden M.R. Huntington disease. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>.
7. Tabrizi S.J., Ghosh R., Leavitt B.R. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron* 2019;101(5):801–19. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.039
8. Fields E., Vaughan E., Tripu D. et al. Gene targeting techniques for Huntington's disease. *Ageing Res Rev* 2021;70:101385. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101385
9. Shannon K.M. Recent Advances in the treatment of Huntington's disease: targeting DNA and RNA. *CNS Drugs* 2020;34(3):219–28. DOI: 10.1007/s40263-019-00695-3
10. Świtońska-Kurkowska K., Krist B., Delimata J. et al. Juvenile Huntington's disease and other PolyQ diseases, update on neurodevelopmental character and comparative bioinformatic review of transcriptomic and proteomic data. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:642773. DOI: 10.3389/fcell.2021.642773
11. Beatriz M., Lopes C., Ribeiro A.C.S. et al. Revisiting cell and gene therapies in Huntington's disease. *J Neurosci Res* 2021;99(7):1744–62. DOI: 10.1002/jnr.24845
12. Kumar A., Kumar V., Singh K. et al. Therapeutic advances for Huntington's disease. *Brain Sci* 2020;10(1):43. DOI: 10.3390/brainsci10010043
13. Frank W., Lindenberg K.S., Mühlhäck A. et al. Krankheitsmodifizierende Therapieansätze bei der Huntington-Krankheit: Blicke zurück und Blicke voraus [Disease-modifying treatment approaches in Huntington disease : Past and future]. *Nervenarzt* 2022;93(2):179–90. DOI: 10.1007/s00115-021-01224-8
14. Vachey G., Déglon N. CRISPR/Cas9-Mediated genome editing for Huntington's disease. *Methods Mol Biol* 2018;1780:463–81. DOI: 10.1007/978-1-4939-7825-0_21
15. Marxreiter F., Stemick J., Kohl Z. Huntington lowering strategies. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):2146. DOI: 10.3390/ijms21062146
16. Dabrowska M., Juzwa W., Krzyzosiak W.J. et al. Precise excision of the CAG tract from the Huntingtin gene by Cas9 nickases. *Front Neurosci* 2018;12:75. DOI: 10.3389/fnins.2018.00075
17. Kolli N., Lu M., Maiti P. et al. CRISPR-Cas9 mediated gene-silencing of the mutant huntingtin gene in an *in vitro* model of Huntington's disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(4):754. DOI: 10.3390/ijms18040754
18. Pfister E.L., Kennington L., Straubhaar J. et al. Five siRNAs targeting three SNPs may provide therapy for three-quarters of Huntington's disease patients. *Curr Biol* 2009;19(9):774–8. DOI: 10.1016/j.cub.2009.03.030
19. Vigot V.A., Grekhnev D.A., Lebedeva O.S. et al. STIM2 mediates excessive store-operated calcium entry in patient-specific iPSC-derived neurons modeling a juvenile form of Huntington's disease. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:625231. DOI: 10.3389/fcell.2021.625231
20. Harding R.J., Tong Y.F. Proteostasis in Huntington's disease: disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39(5):754–69. DOI: 10.1038/aps.2018.11
21. Monk R., Connor B. Cell Replacement therapy for Huntington's disease. *Adv Exp Med Biol* 2020;1266:57–69. DOI: 10.1007/978-981-15-4370-8_5

21. Goold R., Hamilton J., Menneteau T. et al. FAN1 controls mismatch repair complex assembly via MLH1 retention to stabilize CAG repeat expansion in Huntington's disease. *Cell Rep* 2021;36(9):109649. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109649
22. Wheeler V.C., Dion V. Modifiers of CAG/CTG repeat instability: insights from mammalian models. *J Huntingtons Dis* 2021;10(1):123–48. DOI: 10.3233/JHD-200426
23. Fjodorova M., Louessard M., Li Z. et al. CTIP2-regulated reduction in PKA-dependent DARPP32 phosphorylation in human medium spiny neurons: implications for Huntington disease. *Stem Cell Rep* 2019;13(3):448–57. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.07.015
24. Paulsen J.S. Early detection of Huntington disease. *Future Neurol* 2010;5(1):10.2217/fnl.09.78. DOI: 10.2217/fnl.09.78
25. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2016;(1):3–11. Illarionov S.N. Huntington's disease as a model for the study of neurodegenerative diseases. *Byulleten Nacionalnogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy* = National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders Bulletin 2016;(1):3–11. (In Russ.)
26. Akrich M., Paterson F., Rabeharisoa V. Social and ethical issues regarding presymptomatic diagnosis: a literature review. Available at: <https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/hal-03040870/document>.

Вклад авторов

О.Б. Кондакова, С.В. Демьянов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи;
 А.В. Красивская, Е.Р. Радкевич, Г.В. Демьянов: концепция и дизайн исследования, написание статьи;
 Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин, А.А. Лялина: написание статьи, оформление демонстрационных материалов.
 К.В. Савостьянов: написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

O.B. Kondakova, S.V. Demyanov: concept and design of the study, writing and editing the article;
 A.V. Krasivskaya, E.R. Radkevich, G.V. Demyanov: concept and design of the study, writing the text;
 Yu.I. Davydova, D.I. Grebenkin, A.A. Lyalina: writing the article, design of demonstrating materials;
 K.V. Savostyanov: writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Кондакова / O.B. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>
 С.В. Демьянов / S.V. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198>
 А.В. Красивская / A.V. Krasivskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9971-8909>
 Е.Р. Радкевич / E.R. Radkevich: <https://orcid.org/0000-0003-0206-0114>
 Г.В. Демьянов / G.V. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0003-1584-4604>
 А.А. Лялина / A.A. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
 Ю.И. Давыдова / Yu.I. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>
 Д.И. Гребенкин / D.I. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>
 К.В. Савостьянов / K.V. Savostyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2023. Принята к публикации: 21.02.2023.

Article submitted: 13.01.2023. Accepted for publication: 21.02.2023.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43



Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории

Е.В. Зинина, М.В. Булах, О.П. Рыжкова, О.А. Щагина, А.В. Поляков

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

Контакты: Елена Витальевна Зинина zininalen@yandex.ru

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – тяжелая прогрессирующая форма мышечных дистрофий, проявляющаяся у детей в возрасте от 1 до 3 лет. Заболевание в основном характеризуется слабостью проксимальных мышц, что приводит к затруднениям при движении и в конечном итоге к полной инвалидизации. Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) – более мягкая аллельная форма болезни, для которой характерны поздняя манифестация и медленное прогрессирование. Причиной развития МДД/МДБ служат мутации в гене *DMD*, приводящие к дефициту продукции различных изоформ семейства белка дистрофина. Самыми распространенными мутациями при МДД/МДБ являются протяженные делеции (55–65 %) и дупликации (6–11 %) одного или нескольких экзонов. Остальные случаи МДД/МДБ обусловлены точечными мутациями (до 20–30 %). В зависимости от методических возможностей лаборатории менялось представление о спектре мутаций в гене *DMD*, что имеет значение при генетическом консультировании пациентов и планировании доступной в настоящее время терапии.

Цель исследования – анализ спектра мутаций в гене *DMD*, включающий 3 временных отрезка, в зависимости от методических возможностей лаборатории.

Материалы и методы. Проанализирован спектр мутаций в гене *DMD* для выборки из 2957 пациентов, исследованных в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с направляющим диагнозом МДД/МДБ. В зависимости от времени обращения и возможностей лаборатории пациенты были разделены на 3 группы: 2008–2015, 2016–2018 и 2019–2022 гг.

Результаты. В результате проведенного исследования проанализирован полный спектр мутаций в гене *DMD* за 3 временных отрезка, позволяющий получить представление о распределении типов мутаций в выборке среди российских пациентов. Независимо от методических возможностей лаборатории в разные временные периоды спектр мутаций в гене *DMD* остается смещенным относительно мировых данных. В настоящее время наблюдается значительное снижение доли протяженных делеций (50,7–59,6 %), в то время как доли протяженных дупликаций (11,8–17,2 %) и точечных мутаций (23,2–35,0 %) увеличены. Основной причиной таких особенностей спектра, мы предполагаем, являются этнические и популяционные различия.

Выводы. МДД/МДБ – наиболее частые формы мышечных дистрофий, на которые приходится более 50 % всех случаев. Определение спектра мутаций дает понимание об их частотах, что в будущем может помочь пациентам в назначении терапии, специфичной для конкретного типа мутаций.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера, ген *DMD*, спектр мутаций, ДНК-диагностика

Для цитирования: Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43

Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory

E.V. Zinina, M.V. Bulakh, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov

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

Contacts: Elena Vitalyevna Zinina zininalen@yandex.ru

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe, progressive form of muscular dystrophy that occurs in children between one and three years of age. The disease is mainly characterized by weakness of the proximal muscles, which leads to difficulty in movement, and ultimately to complete disability. Becker muscular dystrophy (BMD) is a milder allelic form of the disorder characterized by late onset and slow progression. The cause of the development of DMD/BMD is mutations in the *DMD* gene, leading to a deficiency in the production of various isoforms of the dystrophin protein family. The most common mutations in case of DMD/BMD are gross deletions (55–65 %) and duplications (6–11 %) of one or several exons. The remaining cases of DMD/BMD are due to small mutations (approximately 20–30 %). Depending on the methodological capabilities of the laboratory, the idea of the spectrum of mutations in the *DMD* gene changed, which is important in genetic counseling of patients and planning the therapy available today.

Aim. To analyze the spectrum of mutations in the *DMD* gene, including three time slices, depending on the methodological capabilities of the laboratory.

Materials and methods. We analyzed the spectrum of mutations in the *DMD* gene for a sample of 2957 patients admitted to the laboratory of DNA diagnostics of the Research Centre for Medical Genetics with a referral diagnosis of DMD/BMD. Depending on the time of treatment and the capabilities of the laboratory, patients were divided into three groups: 2008–2015, 2016–2018, 2019–2022.

Results. As a result of the study, the full range of mutations in the *DMD* gene was analyzed over three-time intervals, which makes it possible to get an idea of the distribution of mutation types in the sample among Russian patients. Regardless of the methodological capabilities of the laboratory, the spectrum of mutations in the *DMD* gene remains biased relative to world data. At the moment, there is a significant decrease in the proportion of extended deletions (50.7–59.6 %), while the proportion of extended duplications (11.8–17.2 %) and small mutations (23.2–35.0 %) increased. We assume that the main reason for such features of the spectrum is ethnic and population differences.

Conclusion. Duchenne/Becker muscular dystrophy (DMD/BMD) is the most common form of muscular dystrophy, accounting for more than 50 % of all cases. Determination of the spectrum of mutations provides an understanding of their frequencies, which in the future may help patients in the appointment of therapy specific to a particular type of mutation.

Keywords: Duchenne/Becker muscular dystrophy, gene *DMD*, mutation spectrum, DNA diagnostics

For citation: Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — X-сцепленное рецессивное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутациями в гене, кодирующем белок дистрофин [1]. К основным проявлениям МДД относят мышечную слабость и задержку моторного развития в раннем возрасте, и уже ко 2-му десятилетию жизни большинство пациентов оказываются полностью прикованы к инвалидному креслу [2]. Кроме того, у пациентов на поздних стадиях болезни часто наблюдаются сердечные и респираторные осложнения, что приводит к ранней смерти [3]. Существует более легкая аллельная форма — мышечная дистрофия Беккера (МДБ), характеризующаяся поздним дебютом и широким диапазоном клинических проявлений. Симптомы могут варьировать от слабости проксимальных мышц, приводящей к потере способности к самостоятельному передвижению, вплоть до таких неспецифических симптомов, как миалгия, тахикардия, одышка и т.п., мало влияющих на двигательную активность до позднего возраста [4].

К причинам развития МДД/МДБ относят патогенные варианты в гене *DMD*. Ген дистрофина является самым протяженным белок-кодирующим геном в геноме человека, размером около 2200 т.н.п., что составляет примерно 0,1 % всего генома. Размер гена *DMD*, а также особенности его структуры (наличие транспозонподобных элементов в интронах) обуславливают

высокую частоту спонтанных мутаций в нем. Мутации в гене *DMD* приводят к полному или частичному прекращению синтеза различных изоформ семейства белка дистрофина — основного структурного белка мышечных клеток [5], который является составляющей частью дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Данный комплекс обеспечивает структурную поддержку плазматической мембраны и защищает ее от механического перенапряжения вследствие сокращения. При отсутствии функционального дистрофина происходит дестабилизация мембран и, как следствие, повреждение и дегенерация мышечных клеток [6].

Впервые ген *DMD* был идентифицирован на X-хромосоме в 1986 г. в лаборатории Льюиса Кункеля [7]. Исследование положило начало проекту по изучению генома человека, поскольку удалось определить хромосомное расположение гена на Хр21. Кроме того, был предложен механизм, объясняющий различия в клинических проявлениях между МДД и МДБ. Для МДД характерен полный дефицит дистрофина вследствие мутаций, нарушающих открытую рамку считывания мРНК, в то время как при МДБ, как правило, обнаруживаются мутации, не приводящие к сдвигу рамки считывания, в результате чего вырабатывается укороченный, но частично функционально активный белок. Также был определен спектр мутаций в гене *DMD*, впоследствии имеющий огромное значение для диагностики заболевания [8].

Первоначально в гене *DMD* были найдены протяженные делеции, затрагивающие от 1 до нескольких экзонов. Доля делеций среди всех пациентов с МДД/МДБ составляла примерно 65 %. Большинство мутаций возможно было обнаружить при помощи стандартного Саузерн-анализа, и основным направлением диагностики являлся поиск наиболее распространенных делеций [9]. В настоящее время делеции также остаются самыми частыми мутациями в гене *DMD*, составляя 55–65 % всех выявленных патогенных вариантов [10]. Вторым этапом развития молекулярно-генетической диагностики МДД/МДБ было появление возможности поиска протяженных дупликаций в гене *DMD* с помощью метода мультиплексной лигазозависимой реакции с последующей амплификацией проб (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). На долю таких мутаций приходится 6–11 % всех случаев заболевания [11]. Также тогда возникло предположение, что оставшиеся 20–30 % больных МДД/МДБ могут иметь точечные мутации, поиск которых долгое время был затруднен в связи с ограниченными диагностическими возможностями лабораторий. В первую очередь это было связано с тем, что секвенирование по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена дистрофина — долгий, затратный и трудоемкий процесс, который для поиска точечных мутаций в гене *DMD* использовать было нецелесообразно. И только после внедрения методов массового параллельного секвенирования для широкой группы пациентов стало доступно проведение полного анализа последовательности гена *DMD*, за исключением глубоко интронных вариантов.

В связи с расширением методических возможностей лаборатории менялось представление о спектре мутаций в гене *DMD*, что имеет значение при генетическом консультировании пациентов и планировании доступной на сегодняшний день терапии.

Цель настоящего исследования — анализ спектра мутаций в гене *DMD*, включающий 3 временных отрезка, различающихся основными методами, используемыми в тот период для диагностики МДД/МДБ.

Материалы и методы

Исследована группа из образцов ДНК 2957 пациентов, поступивших в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с направляющим диагнозом МДД/МДБ. В зависимости от времени обращения и возможностей лаборатории группа была разделена на 3 выборки.

Первой является выборка пациентов ($n = 973$), сформированная до широкого внедрения MLPA в процесс диагностики. Обследование пациентов производилось в 2008–2015 гг. (подгруппа 1). Поиск мутаций заключался в первую очередь в поиске крупных делеций методом мультиплексной амплификации, наиболее часто встречающихся у больных экзонов гена дистрофина.

Вторая выборка включала образцы ДНК 708 пациентов, поступившие на молекулярно-генетическую диагностику в период 2016–2018 гг., когда всем пациентам проводился поиск не только экзонных делеций в «горячих» участках гена, но и делеций и дупликаций всех экзонов с использованием MLPA (подгруппа 2). Кроме того, некоторым пациентам подгрупп 1 и 2 проводился поиск точечных мутаций методом секвенирования по Сэнгеру.

Третья выборка ($n = 1276$) была сформирована уже после внедрения массового параллельного секвенирования (2019–2022 гг.) в диагностику. Пациентам при отрицательном результате MLPA проводился последующий поиск точечных мутаций во всех экзонах и прилегающих интронных областях гена *DMD*. Данные по всем выборкам использовались для определения спектров мутаций в гене *DMD* (подгруппа 3). Медианы возраста установления молекулярного диагноза представлены в табл. 1.

Четвертая выборка включала образцы ДНК плодного материала, поступавшего в лабораторию на диагностику в период 2008–2015 гг. В этот период пренатальная диагностика в первую очередь была направлена на выявление протяженных делеций и осуществлялась доступными на тот момент методами. Всего было проанализировано 78 плодов.

Часть пациентов 1-й и 2-й выборок при неустановленном молекулярном диагнозе повторно обращались в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» для проведения ДНК-диагностики, данный реанализ осуществлялся методами, доступными на момент повторного обращения.

Забор биологического материала проводился в лабораторных кабинетах медико-генетических консультаций и лечебно-профилактических учреждений разных регионов РФ. От всех пациентов получено информированное согласие на проведение исследования, а в случае несовершеннолетних пациентов — от их родителей или законных представителей. Для исследования использовали цельную венозную кровь, собранную в одноразовые пластиковые пробирки с консервантом (ЭДТА). Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью готового набора реактивов для выделения Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя [12].

Для выборки больных из подгруппы 1 поиск делеций осуществлялся при помощи мультиплексной амплификации, позволяющей одновременно амплифицировать несколько фрагментов разной длины, наличие или отсутствие которых регистрировалось с помощью электрофореза. Первоначально мультиплексную реакцию проводили с использованием 20 пар олигопраймеров (экзоны 3, 4, 6, 8, 13, 17, 19, 32, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53 и 60, а также промотор гена *DMD*). Таким же методом проводилась и дородовая диагностика в данный временной период. Поиск точечных

Таблица 1. Медианы возраста установления молекулярного диагноза мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера в разные временные периоды по типам мутаций

Table 1. Median age at molecular diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy in different time periods by mutation type

Тип мутации Type of mutation	2008–2015 (n = 466)	2016–2018 (n = 500)	2019–2022 (n = 871)
Делеции Deletions	7 лет 7 years	7 лет 7 years	7 лет 7 years
Дупликации Duplications	7 лет 7 years	6 лет 5 мес 6 years 5 months	8 лет 8 years
Точечные мутации Point mutations	7 лет 7 years	6 лет 6 years	8 лет 8 years

мутаций в некоторых случаях проводился секвенированием по Сэнгеру кодирующих экзонных и прилегающих интронных последовательностей гена *DMD*.

Для пациентов подгрупп 2 и 3 проводился поиск протяженных делеций и дупликаций 1 или нескольких экзонов гена *DMD* при помощи MLPA с использованием коммерчески доступных наборов (MLPA SALSA P034 и P035 *DMD* probemix, MRC-Holland, Нидерланды). Реакции проводились в соответствии с рекомендациями производителя [13]. Продукт реакции детектировался методом фрагментарного анализа на приборе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Coffalyser.Net™. В случае делеции 1 экзона проводили подтверждение результата с помощью полимеразной цепной реакции согласно данным ранее рекомендациям [14].

Далее для пациентов подгруппы 3 проводился поиск точечных мутаций с использованием кастомной NGS-панели, включающей 31 ген пояснично-конечностных мышечных дистрофий. Данная панель позволяет анализировать кодирующие последовательности и экзон-интронные области гена *DMD*, а также генов, ассоциированных с генетическими формами пояснично-конечностных мышечных дистрофий разных типов (*CAPN3*, *EMD*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *ANO5*, *FKTN*, *ISPD*, *LMNA*, *CAV3*, *DAG1*, *POPDC3*, *FHL1*, *GAA*, *PLEC*, *POMGNT1*, *POMGNT2*, *GMPPB*, *HNRNPDL*, *GNE*, *FKBP14*, *DYSF*, *DNAJB6*, *BVES*, *TRIM32*). Панельное секвенирование проводили на секвенаторе нового поколения Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США).

Для наименования выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, v.20.05 [15]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием программного обеспечения ngs-data.ru [16]. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов» и Genome Aggregation Database (gnomAD v.2.1.1). Для оценки клинической релевантности выявленных

вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v.2021.4, специализированная база данных LOVD (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/DMD>) и «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)» [17].

Результаты

В результате исследования ДНК 973 неродственных пробандов (выборка до внедрения MLPA и массового параллельного секвенирования — 2008–2015 гг. — подгруппа 1) с направляющим диагнозом МДЦ/МДБ диагноз был подтвержден молекулярно-генетическими методами у 466 (48 %) из 973 больных (рис. 1). Среди всех 973 обследованных 399 (41 %) имели протяженные делеции, 55 (6 %) — протяженные дупликации. У 507 (52 %) обратившихся пациентов мы не смогли идентифицировать причинные варианты, связанные с болезнью. Часть неподтвержденных случаев была обусловлена тем, что первоначально диагностика была направлена на поиск только протяженных делеций, причем не во всем гене, а в участках, наиболее подверженных крупным перестройкам.

С 2016 г. в России в диагностическую практику вошла MLPA, позволяющая провести количественный анализ. Впервые этот метод в диагностике МДЦ был использован в 2004 г. и с тех пор остается «золотым стандартом» для скрининга крупных делеций/дупликаций гена *DMD* у пациентов мужского пола, а также у женщин-носительниц во всем мире [18, 19]. Среди 708 исследованных пациентов мужского пола подгруппы 2 у 500 (71 %) была выявлена молекулярная причина заболевания. На рис. 2 показано распределение типов мутаций у российских пациентов с МДЦ/МДБ, поступивших на диагностику в 2016–2018 гг. Протяженные делеции и дупликации были выявлены у 298 (42 %) и 86 (12 %) пациентов соответственно. Доля точечных мутаций составила 17 % (116 пациентов из 708). Также необходимо отметить, что с расширением возможностей лаборатории число неподтвержденных случаев уменьшилось практически

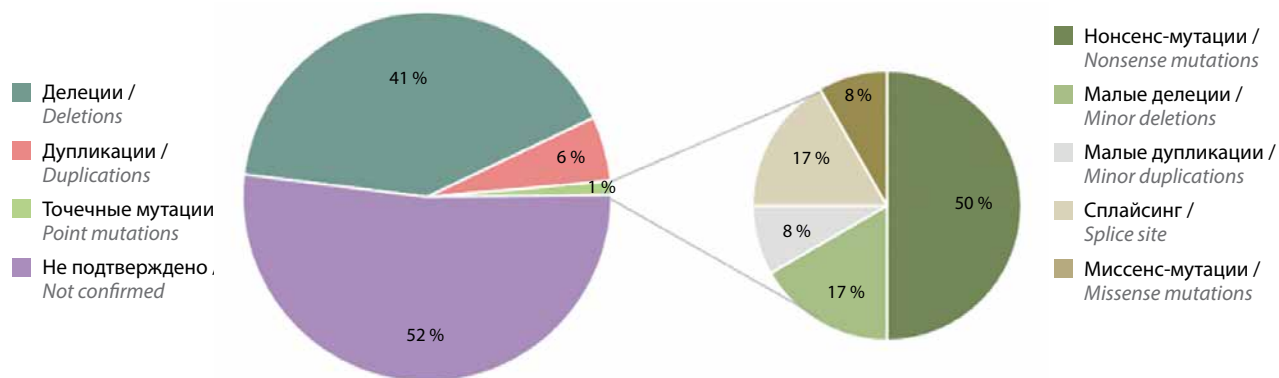


Рис. 1. Спектр мутаций в гене DMD у российских пациентов, поступивших на диагностику в 2008–2015 гг.

Fig. 1. Mutation spectrum of the DMD gene in Russian patients admitted for diagnostics in 2008–2015

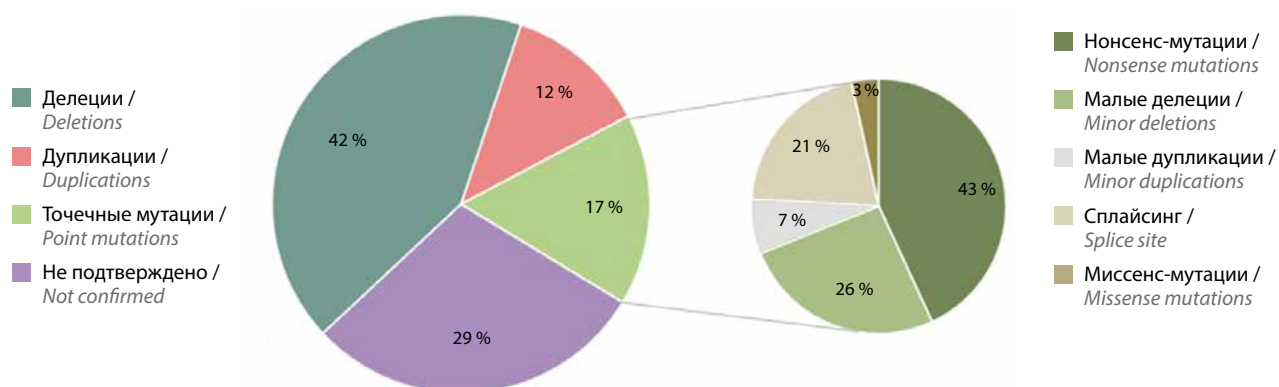


Рис. 2. Спектр мутаций в гене DMD у российских пациентов, поступивших на диагностику в 2016–2018 гг.

Fig. 2. Mutation spectrum of the DMD gene in Russian patients admitted for diagnostics in 2016–2018

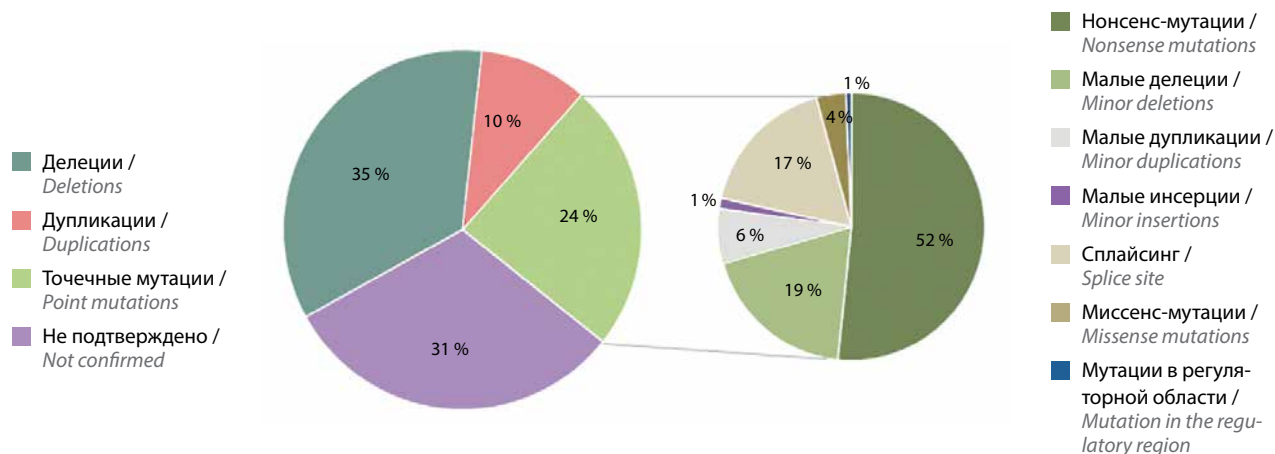


Рис. 3. Спектр мутаций в гене DMD у российских пациентов, поступивших на диагностику в 2019–2022 гг.

Fig. 3. Mutation spectrum of the DMD gene in Russian patients admitted for diagnostics in 2019–2022

в 1,8 раза относительно подгруппы 1 – 29 % (208 из 708) против 52 %.

Для пациентов подгруппы 3 также был проведен анализ спектра мутаций в гене *DMD* (рис. 3). В исследуемой выборке из 1276 пациентов у 869 (68,6 %) были найдены варианты в гене *DMD*, доля делеций составила 35 % (441 пациент), дупликаций – 10 % (124 пациента), точечных мутаций – 24 % (304 пациента). По срав-

нению с подгруппой 2 доля пациентов, у которых не было найдено вариантов в гене *DMD*, изменилась незначительно и составила 31 % (396 из 1276). Кроме того, необходимо отметить, что у 7 % (91 из 1276) пациентов были найдены варианты в других генах, ответственных за развитие различных форм пояснично-конечностных мышечных дистрофий, благодаря таргетной панели, состоящей из 31 гена.

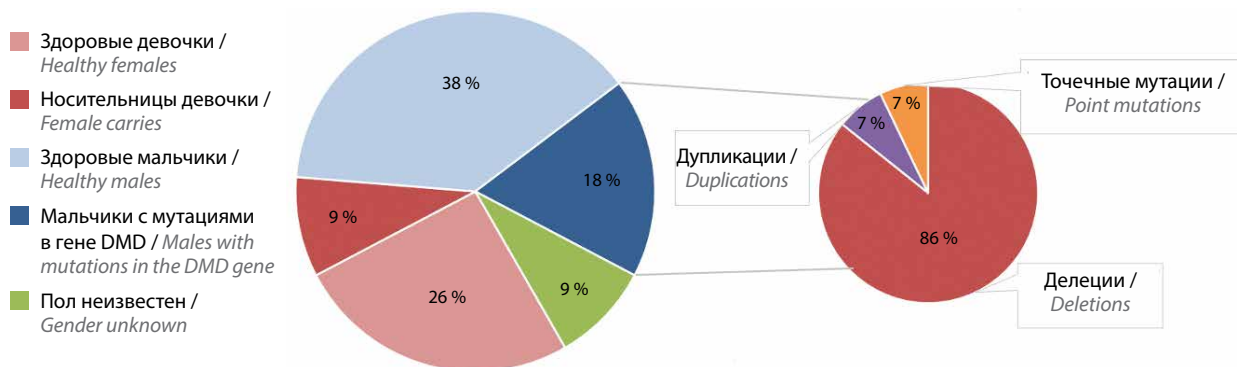


Рис. 4. Результаты пренатальной диагностики в период 2008–2015 гг.

Fig. 4. Results of prenatal diagnosis in the period 2008–2015

По результатам исследования был проанализирован спектр точечных мутаций в гене *DMD* за 3 временных периода. В 2008–2015 гг. у пациентов из подгруппы 1 обнаружение точечных мутаций было затруднено из-за большой протяженности гена. Кроме того, согласно данным литературы, «горячие регионы» точечных мутаций не были идентифицированы, и варианты могли возникать в любой области гена [20]. Начиная с 2016 г. данный метод был внедрен в диагностику МДЦ/МДБ, в результате чего у 24 % (304 из 1276) пациентов (подгруппа 3) были обнаружены точечные мутации. Среди всех обнаруженных точечных мутаций в исследуемой выборке вне зависимости от временного периода наблюдалась большая доля нонсенс-мутаций (43–52 % всех малых мутаций). Также были выявлены мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания (малые делеции, дупликации, инсерции) (5,3–6,0 %), мутации сайтов сплайсинга (3,4–4,2 %) и миссенс-мутации (0,6–0,9 %).

Также для 4-й подгруппы в ходе проведенной работы был проанализирован спектр мутаций гена *DMD* среди плодов мужского пола, что позволило оценить направленность пренатальной диагностики в период 2008–2015 гг. и ее влияние на спектр мутаций в целом (рис. 4).

Как следует из рис. 4, за все время проведенной пренатальной диагностики доля плодов мужского пола с патогенными вариантами в гене *DMD* составила 18 % (14 из 78), среди которых большинство имели протяженные делеции (86 %; 12 из 14). У 7 % (1 из 14) были обнаружены протяженные дупликации, и у 7 % (1 из 14) – точечные варианты.

Обсуждение

Среди пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом МДЦ/МДБ был проанализирован спектр мутаций в гене *DMD*. В подгруппе 1 диагноз был подтвержден у 48 % (466 из 973). Среди обследованных пациентов подгруппы 2 у 71 % (500 из 708) были обнаружены варианты в гене *DMD*, а среди обра-

тившихся из подгруппы 3 – у 68,6 % (869 из 1276). Суммарно у 1835/2957 (62 %) больных мужского пола была найдена молекулярная причина заболевания. В табл. 2 приведены сводные данные по 3 выборкам. Необходимо отметить, что с расширением методических возможностей лаборатории спектр менялся: доля делеций снижалась (с 85,6 до 50,7 %), в то время как доля точечных мутаций значительно увеличилась (с 2,6 до 35,0 %). При сопоставлении спектра мутаций в гене *DMD* с данными, представленными базой данной TREAT-NMD, видно, что протяженные делеции и дупликации являются наиболее частыми мутациями, особенно в период с 2008 по 2018 г., до внедрения в практику массового параллельного секвенирования. Также при сравнении спектра мутаций с мультиэтнической выборкой было обнаружено, что количество протяженных дупликаций больше среди российских пациентов, в то время как протяженных делеций меньше вне зависимости от периода и возможностей лаборатории, за исключением раннего периода, когда диагностика была преимущественно направлена на выявление делеций. Кроме того, за период с 2019 г. по настоящее время (подгруппа 3) возросла доля точечных мутаций (35,0 %; 304 из 869) относительно 20,5 %, представленных в мировой выборке [21].

Учитывая наличие доступных и эффективных методов терапии МДЦ/МДБ, идентификация типа мутаций необходима для точного диагноза, прогноза и индивидуального лечения пациентов, а также для медико-генетического консультирования их семей в дальнейшем. Ретроспективный характер исследования позволяет проанализировать спектр мутаций больных МДЦ/МДБ, поступающих на диагностику в разные годы. Благодаря этому было выявлено, что в изученной выборке наблюдается смещенный относительно мировых данных мутационный спектр. В первую очередь необходимо обратить внимание на то, что в исследуемой выборке количество протяженных делеций значительно меньше, в то время как крупных дупликаций и точечных мутаций представлено больше (см. табл. 2).

Таблица 2. Сравнение спектров мутаций гена DMD в разные временные периоды у больных мышечной дистрофией Дюшенна/Беккера
Table 2. Comparison of various DMD mutation rates in Duchenne/Becker muscular dystrophy patients at different time periods

Тип мутации Type of mutation	2008–2015 (n = 466), N (%)	2016–2018 (n = 500), N (%)	2019–2022 (n = 869), N (%)	Всего (n = 1835), N (%) All (n = 1835), N (%)	2018–2022 гг. рождения (n = 91), N (%) 2018–2022 yy of birth (n = 91), N (%)	TREAT-NMD [21] (n = 7145), N (%)	K. Kong et al. [22] (n = 1028), N (%) X. Kong et al. [22] (n = 1028), N (%)	M. Neri et al. [23] (n = 1902)*, N (%)
Делеции Deletions	399 (85,6 %)	298 (59,6 %)	441 (50,7 %)	1138 (62,0 %)	45 (49,5 %)	4894 (68,5 %)	740 (72,0 %)	65,2 %
Дупликации Duplications	55 (11,8 %)	86 (17,2 %)	124 (14,3 %)	265 (14,4 %)	13 (14,3 %)	784 (11,0 %)	87 (8,4 %)	9,9 %
Все точечные мутации All point mutations	12 (2,6 %)	116 (23,2 %)	304 (35,0 %)	432 (23,5 %)	33 (36,2 %)	1467 (20,6 %)	201 (19,6 %)	24,7 %
Нонсенс-мутации Nonsense mutations	6 (1,4 %)	50 (10,0 %)	158 (18,2 %)	214 (11,6 %)	23 (25,3 %)	726 (10,2 %)	101 (9,8 %)	10,5 %
Точечные мутации со сдвигом рамки считывания Point mutations, frameshift	3 (0,6 %)	38 (7,6 %)	77 (8,8 %)	118 (6,4 %)	5 (5,5 %)	490 (6,9 %)	58 (5,6 %)	7,3 %
Точечные мутации без сдвига рамки считывания Point mutations, in-frame	—	—	5 (0,6 %)	5 (0,3 %)	—	—	—	—
Сплайсинг Splice site	2 (0,4 %)	24 (4,8 %)	53 (6,1 %)	79 (4,3 %)	4 (4,4 %)	199 (2,8 %)	29 (2,8 %)	4,6 %
Миссенс-мутации Missense mutations	1 (0,2 %)	4 (0,8 %)	9 (1,1 %)	14 (0,8 %)	1 (1,0 %)	30 (0,4 %)	13 (1,4 %)	2,0 %
Интронные мутации Intronic mutations	—	—	2 (0,2 %)	2 (0,1 %)	—	22 (0,3 %)	—	—

Примечание. N — число больных с подтвержденным молекулярным диагнозом.
* Исследователи не приводят точное число больных с определенным типом мутаций, только доли типов мутаций.
Note. N — number of patients with confirmed molecular diagnosis.
* Researchers do not give the exact number of patients with a particular type of mutation, only the proportion of mutation types.

При этом такие изменения в спектре наблюдаются в разные временные периоды, вне зависимости от методических возможностей лаборатории. Различия количества делеций относительно представленных в мире 60 % [24] было отмечено еще в 1997 г. А.Л. Чухровой в диссертационной работе «Анализ мутаций в гене дистрофина». Доля найденных делеций в проведенной работе составила 42 %, что не противоречит сведениям в настоящем исследовании. В настоящее время обнаруженное снижение доли выявляемых делеций по сравнению с мировыми выборками объяснить достаточно сложно.

Впервые данные о спектре мутаций в мультиэтнической выборке, на которую мы ссылаемся при сравнении, были собраны благодаря глобальной базе данных TREAT-NMD DMD в 2013 г. Данные загружались из национальных реестров (более 20 стран), и сегодня это самая большая когорта пациентов с подтвержденным диагнозом МДД/МДБ, которая была создана для сбора и сравнения типов мутаций [25]. Но так как выборка формировалась долгое время, а исторически обнаружение делеций и дупликаций было проще, возможно, существует систематическая ошибка зарегистрированных мутаций, и в выборке может наблюдаться сдвиг в пользу протяженных делеций, аналогичный полученному нами в подгруппе 1 (период обращения 2008–2015 гг.). Однако исследователи утверждают, что такой проблемы нет благодаря современным широкодоступным диагностическим методам во многих странах мира, а их ранние данные — это только наиболее часто встречающиеся мутации [21]. Но при сопоставлении суммарных данных за все годы диагностики МДД/МДБ в РФ, вне зависимости от доступных методов, с мультиэтнической выборкой результаты практически идентичны: доля делеций составляет 62,0 %, дупликаций — 14,5 %, точечных мутаций — 23,5 %, в то время как в мировой выборке — 68,5; 11,0 и 20,6 % соответственно. Поэтому можно предположить, что в выборке базы данных TREAT-NMD также имеется смещение спектра. Это обусловлено тем, что выборка может включать пациентов того периода, когда молекулярная диагностика была направлена только на выявление делеций, как в нашем случае. В связи с этим мы сравнили спектр мутаций в РФ со спектрами, представленными Китаем [22] и Италией [23], выборки которых формировались после 2018 г. И также были выявлены различия в спектре в РФ, такие как сниженное число делеций относительно представленных 72,0 и 65,2 % и повышенные доли дупликаций и точечных мутаций.

Мы предполагаем 3 возможные причины различий спектра мутаций: направленность пренатальной ДНК-диагностики в 1990–2000 гг. на выявление только протяженных делеций (это могло привести к снижению доли больных мальчиков с делециями), предвзятость отбора пациентов (в поле зрения врачей попадают в первую очередь самые тяжелые пациенты, и доля

мальчиков с делециями, не приводящими к сдвигу рамки считывания, может быть занижена) и различия в структуре гена *DMD* (например, в изученной выборке интроны гена могут содержать меньшее число мобильных элементов генома) в различных популяциях.

Длительное время до развития таких современных методов диагностики, как MLPA и NGS-секвенирование, пренатальная ДНК-диагностика была направлена на выявление только протяженных делеций методом мультиплексного анализа, который позволял обнаружить до 10 разных экзонов в 1 реакции. Использование этого метода в РФ могло выявить делецию в 19 экзонах и промоторе дистрофина. Согласно данным литературы, по крайней мере 1 из этих экзонов отсутствует более чем в 95 % делеций [26]. Данный метод использовался для пренатальной диагностики в том случае, если в семье у больного МДД/МДБ известна делеция. Также дородовая диагностика проводилась с помощью анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, который помимо всего позволял определить статус носительства у матери. Такой косвенный метод ДНК-диагностики информативен в 79 % случаев [27]. Поэтому было предположено, что именно благодаря пренатальной диагностике, которая длительный промежуток времени была направлена только на выявление делеций, произошло смещение спектра мутаций в гене *DMD* в пользу дупликаций и точечных мутаций. В связи с этим мы проанализировали результаты пренатальной диагностики, проведенной в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» в период 2008–2015 гг. (см. рис. 4).

Как следует из рис. 4, за все время проведения пренатальной диагностики число плодов мужского пола с патогенными вариантами в гене *DMD* составило 18 % (14 из 78), среди которых большинство имели протяженную делецию (86 %; 12 из 14). Таким образом, проведение дородовой диагностики, направленной на выявление преимущественно делеций, не могло существенно повлиять на спектр мутаций, поскольку число больных плодов с делециями (12) относительно всей выборки больных весьма мало.

Второе возможное объяснение различий в спектре мутаций состоит в том, что долгое время ДНК-диагностика МДД/МДБ в РФ заключалась только в поиске протяженных делеций. Таким образом, определенная доля пациентов оставалась без подтвержденного молекулярно-генетическими методами диагноза. Только после 2015 г., с появлением в практике методов MLPA и массового параллельного секвенирования возросло число пациентов с протяженными дупликациями и точечными мутациями. В результате этого произошло изменение спектра в сторону точечных мутаций, так как большинство пациентов с делециями в РФ были продиагностированы ранее и повторно не поступали. Соответственно, в 3-й выборке следует ожидать большую долю пациентов более старшего возраста с подтвержденными

точечными мутациями. В табл. 1 представлены медианы возраста установления молекулярного диагноза МДД/МДБ в выборках в разные временные периоды по типам мутаций. Медианный возраст пациентов составил 6–8 лет. Таким образом, отбор пациентов в какой-то степени мог влиять на смещение спектра, но незначительно, так как отличие по медиане возрастов отмечается не более чем на 1 год.

Кроме того, для проверки истинности снижения доли делеций в изученной выборке в исследовании был проанализирован спектр мутаций в гене *DMD* среди пациентов 2018–2022 г.г. с подтвержденным диагнозом МДД/МДБ, которые впервые обратились за молекулярно-генетической диагностикой (3,1 %; 91 из 2957). Среди этой группы на долю делеций приходится 49,6 % (45 из 91), дупликаций – 14,3 % (13 из 91), точечных мутаций – 36,2 % (33 из 91). Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что различие в спектре мутаций никак не связано с процессом отбора пациентов в исследование, и доля экзонных делеций в гене дистрофина в изученной выборке объективно составляет около 50 %.

Возможные различия в структуре гена *DMD* в различных популяциях мира пока полностью не исследованы. Ранее С. Sun и соавт. было высказано предположение о том, что частота мутаций варьирует в зависимости от этнической группы. Исследователями также были проанализированы данные, представленные выборками различных стран (китайская, испанская и итальянская), и отмечены изменения в спектрах мутаций среди различных популяций. Примечательно то, что протяженные делеции являются наиболее распространенным типом мутаций в мире (64–88 %) [28]. Кроме того, ранее итальянскими учеными были представлены данные, свидетельствующие о различиях в распределении мутаций в зависимости от географии и места рождения пациентов с МДД/МДБ, что подчеркивает существование этнических различий [23].

Отличия в спектре наблюдались и в выборках, представленных США [20] и Японией [29]. Доля делеций в американской выборке была значительно снижена относительно мировых данных и составляла 42,9 %, что можно соотнести с данными РФ. Основным объяснением такого изменения доли делеций в США служили особенности отбора пациентов [20]. Как показано нами, процесс отбора пациентов в проведенном исследовании не влиял на спектр мутаций. Кроме того, ранее G. Zamani и соавт. было проведено сравнение долей делеций в гене *DMD* среди разных популяций.

Частота делеций сильно варьировала. Например, доля делеций в европейских странах оценивается в 60–80 %, в то время как в азиатских странах диапазон их частоты выше (28–80 %) [30]. В выборке, представленной Японией, так же как и в настоящем исследовании, доля точечных мутаций составила около 30 %, что больше среднего показателя по миру, составляющего 20 %. В первую очередь такое изменение спектра объяснялось подходом к диагностике в Японии – анализ мРНК позволял обнаружить многие пропущенные малые мутации, а также интронные варианты. Но исследователи не отвергают и влияние этнических различий в мутагенных факторах и особенностей структуры хроматина на спектр мутаций [29]. И именно поэтому в настоящее время этнические особенности остаются наиболее вероятным объяснением наличия различий в спектре мутаций в исследуемых выборках по всему миру.

Выводы

Точная характеристика типа мутаций при МДД/МДБ, а также точные методы диагностики крайне важны для генетического консультирования пациентов и применения персонализированной медицины в настоящем и ближайшем будущем. Метод мультиплексной полимеразной цепной реакции долгое время являлся «золотым стандартом» диагностики МДД/МДБ. Однако у метода были свои ограничения, такие как невозможность определить точные границы делеции и обнаружить дупликации. Появление уже MLPA и NGS-секвенирования дало возможность изучить ген полностью, в связи с чем большинству пациентов был установлен молекулярно-генетический диагноз.

В результате проведенного исследования был проанализирован полный спектр мутаций в гене *DMD* за 3 временных отрезка, позволяющий получить представление о распределении типов мутаций в выборке среди российских пациентов. Вне зависимости от методических возможностей лаборатории спектр мутаций в гене *DMD* остается смещенным относительно мировых данных. В настоящее время наблюдается значительное снижение доли протяженных делеций (50,7–59,6 %), в то время как доли протяженных дупликаций (14,3–17,2 %) и малых мутаций (23,2–35,0 %) увеличены. Основной причиной таких особенностей спектра, как мы предполагаем, являются этнические и популяционные различия. Таким образом, определение спектра мутаций дает понимание об их частотах, что в будущем может помочь пациентам в назначении терапии, специфичной для конкретного типа мутаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arora H. Duchenne muscular dystrophy: still an incurable disease. *Neurol Ind* 2019;67(3):717–23. DOI: 10.4103/0028-3886.263203
- Sinha R., Sarkar S., Khaitan T., Dutta S. Duchenne muscular dystrophy: case report and review. *J Family Med Prim Care* 2017;6(3):654. DOI: 10.4103/2249-4863.222015
- Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
- Waldrop M.A., Flanigan K.M. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Cur Opin Neurol* 2019;32(5):722–7. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000739
- Iskandar K., Dwianingsih E.K., Pratiwi L. et al. The analysis of *DMD* gene deletions by multiplex PCR in Indonesian DMD/BMD patients: the era of personalized medicine. *BMC Res Notes* 2019;12(1):704. DOI: 10.1186/s13104-019-4730-1
- Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 2002;82(2):291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
- Koenig M., Hoffman E.P., Bertelson C.J. et al. Complete cloning of the duchenne muscular dystrophy (*DMD*) cDNA and preliminary genomic organization of the *DMD* gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50(3):509–17. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90504-6
- Chamberlain J.R., Chamberlain J.S. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Mol Ther* 2017;25(5):1125–31. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.019
- Beggs A.H., Kunkel L.M. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1990;85(3):613–9. DOI: 10.1172/JCI114482
- Falzarano M., Scotton C., Passarelli C., Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules* 2015;20(10):18168–84. DOI: 10.3390/molecules201018168
- Hu X.Y., Ray P.N., Murphy E.G. et al. Duplicational mutation at the Duchenne muscular dystrophy locus: its frequency, distribution, origin, and phenotype/genotype correlation. *Am J Hum Genet* 1990;46(4):682–95.
- Wizard® Genomic DNA Purification Kit. Available at: https://worldwide.promega.com/-/media/files/resources/protcards/wizard-genomic-dna-purification-kit-quick-protocol.pdf?rev=4cc2e14ff84c4281a97eb50b32755c33&sc_lang=en.
- MRC Holland: Confidence in Copy Number Determination. Available at: <https://www.mrcholland.com>.
- Fratte C., Dagleish R., Allen S.K. et al. EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. *Eur J Hum Genet* 2020;28(9):1141–59. DOI: 10.1038/s41431-020-0643-7
- Sequence Variant Nomenclature. Available at: <http://varnomen.hgvs.org>.
- NGSDData. Available at: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2021614055&TypeFile=html.
- 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):3–24. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-2318
- Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v.2). *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2019;18(2):3–24. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-2318
- Schwartz M., Dunø M. Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. *Genet Test* 2004;8(4):361–7. DOI: 10.1089/gte.2004.8.361
- Ji X., Zhang J., Xu Y. et al. MLPA application in clinical diagnosis of DMD/BMD in Shanghai: MLPA application in clinical diagnosis of DMB/BMD. *J Clin Lab Anal* 2015;29(5):405–11. DOI: 10.1002/jcla.21787
- Flanigan K.M., Dunn D.M., von Niederhausern A. et al. Mutational spectrum of *DMD* mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat* 2009;30(12):1657–66. DOI: 10.1002/humu.21114
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mut* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Kong X., Zhong X., Liu L. et al. Genetic analysis of 1051 Chinese families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *BMC Med Genet* 2019;20(1):139–45. DOI: 10.1186/s12881-019-0873-0
- Neri M., Rossi R., Trabarelli C. et al. The genetic landscape of dystrophin mutations in Italy: a nationwide study. *Front Genet* 2020;11:131. DOI: 10.3389/fgene.2020.00131
- Okubo M., Minami N., Goto K. et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of *DMD* mutations. *J Hum Genet* 2016;61(6):483–9. DOI: 10.1038/jhg.2016.7
- Bushby K., Lynn S., Straub T. Collaborating to bring new therapies to the patient – the TREAT-NMD model. *Acta Myol* 2009;28(1):12–5.
- Dunnen J.T., Beggs A.H. Multiplex PCR for identifying *DMD* gene deletions. *Curr Protoc Hum Genet* 2006;49(1). DOI: 10.1002/0471142905.hg0903s49
- Gilberto F., Ferreira V., Massot F. et al. Prenatal diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy by short tandem repeat segregation analysis in Argentine families: DMD molecular prenatal diagnosis. *Muscle Nerve* 2011;43(4):510–17. DOI: 10.1002/mus.21904
- Sun C., Shen L., Zhang Z., Xie X. Therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: an update. *Genes* 2020;11(8):837. DOI: 10.3390/genes11080837
- Takeshima Y., Yagi M., Okizuka Y. et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J Hum Genet* 2010;55(6):379–88. DOI: 10.1038/jhg.2010.49
- Zamani G., Bereshneh A.H., Malamiri A.R. et al. The first comprehensive cohort of the Duchenne muscular dystrophy in Iranian population: mutation spectrum of 314 patients and identifying two novel nonsense mutations. *J Mol Neurosci* 2020;70(10):1565–73. DOI: 10.1007/s12031-020-01594-9

Вклад авторов

А.В. Поляков, О.А. Шагина, О.П. Рыжкова: разработка дизайна исследования, разработка концепции исследования, редактирование статьи;

Е.В. Зинина, М.В. Булах: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Polyakov, O.A. Shchagina, O.P. Ryzhkova: study design development, development of the research concept, editing the article;

E.V. Zinina, M.V. Bulakh: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, analysis of results obtained, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Зинина / E.V. Zinina: <https://orcid.org/0000-0001-5017-7996>

М.В. Булах / M.V. Bulakh: <https://orcid.org/0000-0002-8674-7230>

О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

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

А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (протокол № 2021-3 от 12.03.2021). Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 2021-3 dated 12.03.2021). Legal representatives of patients signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patients' anonymized data.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51



Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали

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

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Введение. Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – группа генетически гетерогенных заболеваний, манифестирующих в возрастном диапазоне от раннего детского до взрослого возраста. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют поясно-конечностные, дистальные, окулофарингеальные, лице-плече-лопаточно-перонеальные варианты ПМД.

Цель работы – создание алгоритмов дифференциальной диагностики ПМД с различной топографией мышечного поражения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 192 пациента в возрасте от 1,5 до 66 лет с ПМД с дебютом после периода нормального моторного развития. Диагноз установлен на основании результатов генеалогического анализа, неврологического осмотра, оценки внемышечных проявлений, инструментальных, биохимических молекулярно-генетических исследований.

Результаты. Выделено 4 группы пациентов, различающихся по топографии поражения мышц, и диагностировано 19 генетических вариантов ПМД. Предложен алгоритм диагностики ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в основу которого положены частоты встречаемости отдельных генетических вариантов и их долевая представленность в анализируемой выборке, наличие мажорных мутаций в каузальных генах, особенности фенотипических характеристик, пол больного и возможности проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для некоторых генетических вариантов.

Выводы. Использование предложенного алгоритма в клинической практике позволяет значительно снизить экономические и временные затраты на проведение подтверждающей молекулярно-генетической диагностики и своевременно рекомендовать проведение этиопатогенетической терапии при некоторых генетических вариантах этой группы заболеваний.

Ключевые слова: алгоритм диагностики, прогрессирующие мышечные дистрофии, поясно-конечностная мышечная дистрофия, окулофарингеальная мышечная дистрофия, лице-плече-лопаточно-перонеальная миодистрофия, дистальная миопатия, миодистрофия Дюшенна/Беккера

Для цитирования: Шаркова И.В., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики и алгоритм дифференциальной диагностики прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):44–51. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51

Clinical and genetic characteristics and an algorithm for the differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development

I.V. Sharkova, E.L. Dadali

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

Contacts: Inna Valentinovna Sharkova sharkova-inna@rambler.ru

Background. Progressive muscular dystrophies (PMD) are a group of genetically heterogeneous diseases that manifest in the age range from early childhood to adulthood. Depending on the predominant topography of the muscular lesion, there are: limb-girdle, distal, oculopharyngeal, facial-shoulder-scapular-peroneal variants of PMD.

Aim. Creation of algorithms for the differential diagnosis of PMD with multiple topography of muscle lesions.

Materials and methods. We observed 192 patients aged 1.5 to 66 years with PMD with a debut after a period of normal motor development. The diagnosis was established on the basis of genealogical analysis, neurological examination, assessment of non-muscular manifestations, results of instrumental, biochemical molecular genetic studies.

Results. Four groups of patients were identified, differing in the topography of muscle damage and 19 genetic variants of PMD were diagnosed. An algorithm for diagnosing PMD that manifest after a period of normal motor development is proposed, which is based on the frequency of occurrence of individual genetic variants and their proportion in the analyzed sample, the presence of major mutations in causal genes, the features of phenotypic characteristics, the gender of the patient and the possibility of conducting etiopathogenetic therapy developed by for some genetic variants.

Conclusion. The use of the proposed algorithm in clinical practice can significantly reduce the economic and time costs for confirmatory molecular genetic diagnosis, and promptly recommend etiopathogenetic therapy for some genetic variants of this group of diseases.

Keywords: diagnostic algorithm, progressive muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, oculopharyngeal muscular dystrophy, facial-shoulder-scapular-peroneal muscular dystrophy, distal myopathy, Duchenne/Becker myodystrophy

For citation: Sharkova I.V., Dadali E.L. Clinical and genetic characteristics and an algorithm for the differential diagnosis of progressive muscular dystrophies that manifest after a period of normal motor development. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):44–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-44-51

Введение

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний, сопровождающихся первичным поражением мышц, их слабостью различной степени тяжести и распределения, повышением уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови в большинстве случаев. В зависимости от возраста дебюта первых симптомов выделяют врожденные мышечные дистрофии, структурные миопатии и ПМД, возникающие в период от раннего детского до взрослого возраста [1–3].

В настоящее время описано несколько десятков генетических вариантов ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным и материнским типами наследования. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют поясно-конечностные, дистальные, окулофарингеальные, лице-плече-лопаточно-перонеальные варианты ПМД [4].

Наиболее широко представлены поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД), обусловленные мутациями более чем в 30 генах. В каждой из прочих групп ПМД описано не менее 10 генетических вариантов с разным возрастом дебюта и типом наследования [4]. Белковые продукты этих генов участвуют в реализации мышечного сокращения, что приводит к значительному сходству клинических проявлений различных генетических вариантов ПМД [1, 5]. Это затрудняет их дифференциацию на клиническом уровне и требует использования высокочувствительных молекулярно-генетических методов диагностики для выявления этиологической причины и проведения профилактических мероприятий в отягощенной семье. По этой причине

актуально создание алгоритмов дифференциальной диагностики, в основу которых могут быть положены данные генеалогического анализа, частоты встречаемости отдельных генетических вариантов, наличие мажорных мутаций в генах, ответственных за их возникновение и особенности клинических проявлений.

Создание подобных алгоритмов позволяет оптимизировать процесс диагностического поиска, сократить временные и финансовые затраты на проведение дорогостоящих методов молекулярно-генетического анализа и повышает эффективность медико-генетического консультирования отягощенных семей.

Целью настоящей работы явилось создание алгоритмов дифференциальной диагностики ПМД с различной топографией мышечного поражения, дебютирующих после периода нормального моторного развития.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование выборки из 192 (98 (51 %) мужского и 94 (49 %) женского пола) пациентов в возрасте от 1,5 до 66 лет с ПМД, манифестирующей после периода нормального моторного развития.

Клинико-генеалогическое обследование включало сбор генеалогических и анамнестических данных, неврологический осмотр по общепринятой в клинической нейромииологии методике, оценку немускульных проявлений (состояние опорно-двигательного аппарата, зрения, внутренних органов, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), оценку представленных результатов 16 инструментальных методов обследования (электронейромиография, электрокардиография, эхокардиография, исследование функции внешнего дыхания, транскраниальная магнитная стимуляция, исследования соматосенсорных, слуховых и зрительных вызванных

потенциалов, электроретинография, ультразвуковое исследование мышц и нервов, щитовидной железы, внутренних органов, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, мышц), показателей биохимического анализа (уровень лактата натощак и через 40 мин после нагрузки глюкозой, активность сывороточной КФК, трансаминаз, кислой мальтазы). Диагностика ПМД проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского консорциума по изучению нервно-мышечных болезней [6].

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось в лабораториях ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с использованием прямых методов ДНК-анализа отдельных генов (МЛРА, полимеразная цепная реакция, ПДАФ-анализ), массового параллельного секвенирования (МПС) на разных платформах, прямого секвенирования по Сэнгеру, определения числа повторов *D4Z4* хромосомы 4, поиска крупных единичных делеций и частых точковых мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), хромосомного микроматричного анализа.

От всех пациентов (либо их родителей или законных представителей) получено информированное согласие на проведение исследования и представление результатов обследования, за исключением случаев анализа архивного материала.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования диагностировано 19 генетических вариантов и выделено 4 подгруппы пациентов, различающихся по топографии поражения: с преимущественным вовлечением поясно-конечностных мышц, дистальных мышц конечностей, окулофарингеальных и лице-плече-лопаточно-перонеальных групп мышц (рис. 1).



Рис. 1. Доли 4 групп прогрессирующих мышечных дистрофий, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в анализируемой выборке российских больных

Fig. 1. Proportions of four groups of progressive muscular dystrophies manifesting after a period of normal motor development in the analyzed sample of Russian patients

У 77,6 % (149/192) больных выявлены признаки ПДМ с преимущественным поражением проксимальных отделов и поясов конечностей, причем в 92 % (137/149) случаев к развитию болезни приводили мутации в 4 генах: *CAPN3* (51/149), *FKRP* (25/149), *SGCA* (16/149) и *DMD* (45/149), ответственных за развитие ПКМД P1/2A, ПКМД P9/2I, ПКМД P3/2D и миодистрофии Дюшенна/Беккера (МДД/Б) соответственно. В 6,3 % (12/192) случаев пациенты имели лице-плече-лопаточно-перонеальную локализацию патологического процесса, обусловленного уменьшением длины макросателлитных повторов *D4Z4* на хромосоме 4, что является причиной развития миодистрофии Ландузи–Дежерина 1-го типа (МДЛД-1). Окулофарингеальная локализация патологического процесса установлена в 8,8 % (17/192) случаев, причем у 35,3 % (6/17) пациентов с окулофарингеальной мышечной дистрофией выявлены изменения мтДНК. Преимущественное поражение дистальных групп мышц обнаружено у 7,3 % (14/192) больных, причем в 85,7 % (12/14) случаев идентифицированы мутации в 2 генах: *GNE* и *DYSF*, приводящие к развитию дистальной миопатии Нонака и миопатии Миоши 1-го типа.

В группе ПКМД преобладали пациенты с ауто-сомно-рецессивными ПКМД (63,7 % (95/149)), представленными в 96,8 % (92/95) случаев 3 генетическими вариантами, обусловленными мутациями в генах *CAPN3* (55,4 %; 51/92), *FKRP* (27,2 %; 25/92) и *SGCA* (17,4 %; 16/92), ответственных за развитие ПКМД P1/2A, ПКМД P9/2I и ПКМД P3/2D соответственно. Кроме того, для каждого типа миопатии обнаружены частые замены:

- в группе ПКМД P1/2A выявлены 2 мажорные мутации: с.550delA (p.Thr184ArgfsX36), которая была идентифицирована хотя бы на 1 хромосоме у 80 % пациентов с этим генетическим вариантом, и с.598_612del (p.Phe200_Leu204del);
- в группе ПКМД P9/2I мутация с.826C>A (p.Leu276Ile) встречалась в гомозиготном состоянии у половины больных;
- в группе ПКМД P3/2D наиболее часто диагностировались замены с.229C>T (p.Arg77Cys), которая считается самой распространенной в мире, и с.271G>A (p.Gly91Ser).

Полученные данные согласуются с результатами популяционных исследований [7–20].

Таким образом, при уточнении причины возникновения ауто-сомно-рецессивных ПКМД МПС по панели ПКМД следует назначать лишь после получения отрицательного результата при тестировании частых мутаций в генах *CAPN3*, *FKRP* и *SGCA*.

В 30,9 % (46/149) случаев в группе ПКМД установлен рецессивный X-сцепленный тип наследования, в 97,8 % случаев связанный с мутациями в гене *DMD*, ответственными за развитие МДД/Б. При этом в 71,1 % случаев заболевание было обусловлено крупными перестройками в гене дистрофина, из которых 57,8 % составили делеции и 13,3 % — дупликации. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей,

свидетельствующими, что большие делеции являются наиболее частым типом мутаций при дистрофинопатиях [21–24].

Таким образом, при уточнении причины возникновения ПКМД у мальчиков МПС по панели ПКМД следует назначать лишь после получения отрицательного результата при тестировании крупных перестроек гена *DMD*.

С учетом потребности в наиболее быстром уточнении причины развития заболевания для проведения возможной этиопатогенетической терапии, разработанной для некоторых генетических вариантов, нами предпринята попытка выявления ядра клинических признаков, характерных для распространенных генетических вариантов ПКМД с рецессивным типом наследования: ПКМД P1/2A, ПКМД P3/2D, ПКМД P9/2I и МДД/Б. Для статистической обработки полученных данных пациентов этих 4 групп использовались пакеты программ Statistica 10.0 и GraphPad Prism 6.0. Сравнение фенотипов проводилось по количественному признаку «концентрация КФК» и 36 фенотипическим характеристикам (отобраным на основе анализа данных осмотра пациентов, из источников литературы и базы ОММ). Анализ качественных признаков в изучаемых группах ПКМД осуществлялся с использованием нулевой гипотезы при отсутствии различий, которую проверяли с помощью точного критерия Фишера при уровне значимости $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$ принят достаточным для признания различий достоверными). При сравнении по количественному признаку применялись непараметрические критерии Краскела–Уоллиса для анализа множественных различий и Манна–Уитни–Уилкоксона для парных сравнений. Однако на основании проведенного исследования частот встречаемости клинических признаков показано отсутствие специфического симптомокомплекса, позволяющего проводить дифференциацию этих генетических вариантов только на клиническом уровне, поскольку большинство анализируемых фенотипических проявлений в группах отличались лишь частотой встречаемости. По значениям уровня КФК были выявлены статистически значимые различия между группами ПКМД P1/2A и МДД/Б, ПКМД P9/2I и МДД/Б. Показано, что по мере увеличения возраста пациента и прогрессирующей гибели мышечных волокон отмечается снижение уровня активности фермента, что не позволяет использовать данный показатель в качестве диагностического маркера конкретного генетического варианта ПКМД, что совпадает с данными литературы [25–28].

При выполнении дифференциальной диагностики в группе ПКМД следует учитывать возможность проведения ферментной заместительной терапии болезни Помпе, обусловленной мутациями гена *GAA*. Этот генетический вариант гликогеноза связан с возникновением дефицита фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) в лизосомах, что приводит к

избыточному накоплению гликогена нормальной химической структуры в том числе и в скелетных мышцах и к развитию прогрессирующей мышечной слабости с преимущественным поражением мышц проксимальных отделов и поясов конечностей [29].

Таким образом, при формировании алгоритма диагностики ПКМД и выборе метода молекулярно-генетического исследования можно ориентироваться на доли генетических вариантов в структуре анализируемой группы, наличие частых мутаций, пол больного и возможность проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для отдельных генетических вариантов.

В анализируемой группе пациентов с преимущественным поражением мышц дистальных отделов конечностей заболевание дебютировало с жалоб на похудание голени, слабость стоп, трудность ходьбы на носках. В 85,7 % (12/14) случаев с течением времени присоединялись слабость проксимальных отделов ног и мышц тазового пояса и трудность ходьбы на пятках. Уровень активности КФК колебался в широком диапазоне от нормальных значений до значительного повышения в 50–100 раз у пациентов с ПМД, обусловленной мутациями в гене *DYSF*. У 63,3 % (9/14) пациентов этой группы выявлены мутации в гене *GNE*, приводящие к развитию дистальной миопатии Нонака, клиническими характеристиками которой (как и по данным других исследователей) являлись незначительное повышение уровня активности сывороточной КФК и минимальная заинтересованность четырехглавой мышцы бедра даже на поздних стадиях заболевания [30–34]. Наличие таких фенотипических особенностей может в значительной степени облегчить работу биоинформатика при обработке данных, полученных при секвенировании экзона, но не позволяет рекомендовать таргетное тестирование этих генов.

При формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением дистальных отделов конечностей и выборе метода молекулярно-генетического исследования следует сразу рекомендовать проведение МПС экзона или генома.

В группе пациентов с преимущественным поражением лице-плече-лопаточно-перонеальных мышц у всех была диагностирована МДЛД-1, обусловленная уменьшением длины макросателлитных повторов *D4Z4* на хромосоме 4. Независимо от возраста манифестации и длительности течения болезни у 75 % пациентов уровень активности сывороточной КФК находился в пределах 241–463 Ед/л. Кроме того, фенотипической особенностью группы оказалась асимметрия поражения, различная степень выраженности которой отмечена у 100 % обследованных пациентов, что было выше, чем по данным литературы (72–85 %) [35, 36].

При формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением лице-плече-лопаточно-перонеальных мышц молекулярно-генетическое исследование следует начинать с тестирования длин массива *D4Z4* на хромосоме 4.

В группе пациентов с преимущественным поражением окулофарингеальных групп мышц в 35,3 % случаев диагностированы мутации мтДНК, из них в 29,4 % случаев выявлена крупная перестройка в регионе m.6380—m.16567 (del4977) и в 5,9 % — точковая замена m.3243A>G. В остальных 64,7 % случаев выявлены мутации в 3 ядерных генах: *POLG*, *TWINK*, *PABPN1*. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей о том, что самыми частыми причинами возникновения окулофарингеальной мышечной дистрофии являются мутации, нарушающие функционирование ДНК митохондрий [37–40]. У всех пациентов этой группы заболевание манифестировало со слабости круговой мышцы глаз. По мере прогрессирования в большинстве случаев присоединялась слабость не только мышц глотки, но и проксимальных отделов конечностей; присоединялись и такие внемышечные симптомы, как нистагм и/или атаксия. У 66,7 % (4/6) пациентов с мутациями в митохондриальном геноме выявлено повышение уровня лактата до 2,3–2,5 ммоль/л (норма 1,8–2,2 ммоль/л) в сыворотке крови через 40 мин после нагрузки глюкозой.

Таким образом, при формировании алгоритма диагностики в группе ПМД с преимущественным поражением окулофарингеальных мышц при дифференциальной диагностике и планировании этапов клиничко-молекулярно-генетического исследования рекомендуется учитывать распространенность патологического процесса и показатели уровня лактата в плазме крови через 40 мин после нагрузки глюкозой.

Выводы

На основании полученных результатов обследования обширной выборки больных ПМД с использованием современных методов клиничко-параclinicalической и молекулярно-генетической диагностики, направленной на оптимизацию поиска этиологического фактора отдельного генетического варианта, предложен алгоритм дифференциальной диагностики ПМД, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в зависимости от топографии преимущественного поражения мышц (рис. 2).

В основу алгоритма положены частоты встречаемости отдельных генетических вариантов и их долевая пред-

ставленность в анализируемой выборке, наличие в их структуре мажорных мутаций, особенности фенотипических характеристик, пол больного и возможность проведения этиопатогенетической терапии, разработанной для отдельных генетических вариантов.

Так, при преимущественном поражении мышц проксимальных отделов и поясов конечностей у больных женского пола диагностический поиск следует начинать с одновременного анализа частых мутаций в генах *CAPN3*, *FKRP*, *SGCA* и определения уровня активности кислой мальтазы, а у больных мужского пола — с анализа делеций и дупликаций в гене *DMD*. При отрицательном результате или при преимущественном поражении дистальных групп мышц у больных обоего пола диагностический поиск следует проводить на основании использования различных платформ МПС.

При сочетании изменений мышц лица, лопаток, плеча и/или передней поверхности голени в первую очередь необходимо определить количество макросателлитных *D4Z4* повторов на хромосоме 4 и исключить наличие МДЛД-1. При нормальных значениях числа повторов (>11) следует рекомендовать проведение секвенирования нового поколения.

При наличии наружной офтальмоплегии поиск этиологического фактора следует начинать с анализа показателей уровня лактата в сыворотке крови натощак и через 40 мин после нагрузки глюкозой. При его повышении рекомендуется проведение первичной диагностики митохондриальной патологии путем исследования крупных перестроек, тестирования частых мутаций в мтДНК и в ядерных генах, участвующих в обеспечении матричных процессов в ДНК митохондрий. При изолированной слабости окулофарингеальных групп мышц с поздним дебютом и нормальных показателях уровня лактата в сыворотке крови диагностику следует начинать с анализа мутаций в гене *PABPN1* методом прямого автоматического секвенирования.

Использование предложенного алгоритма в практической работе врача позволяет оптимизировать процесс диагностики определенного генетического варианта и спланировать профилактические мероприятия в отягощенных семьях с использованием самых современных методов обследования.

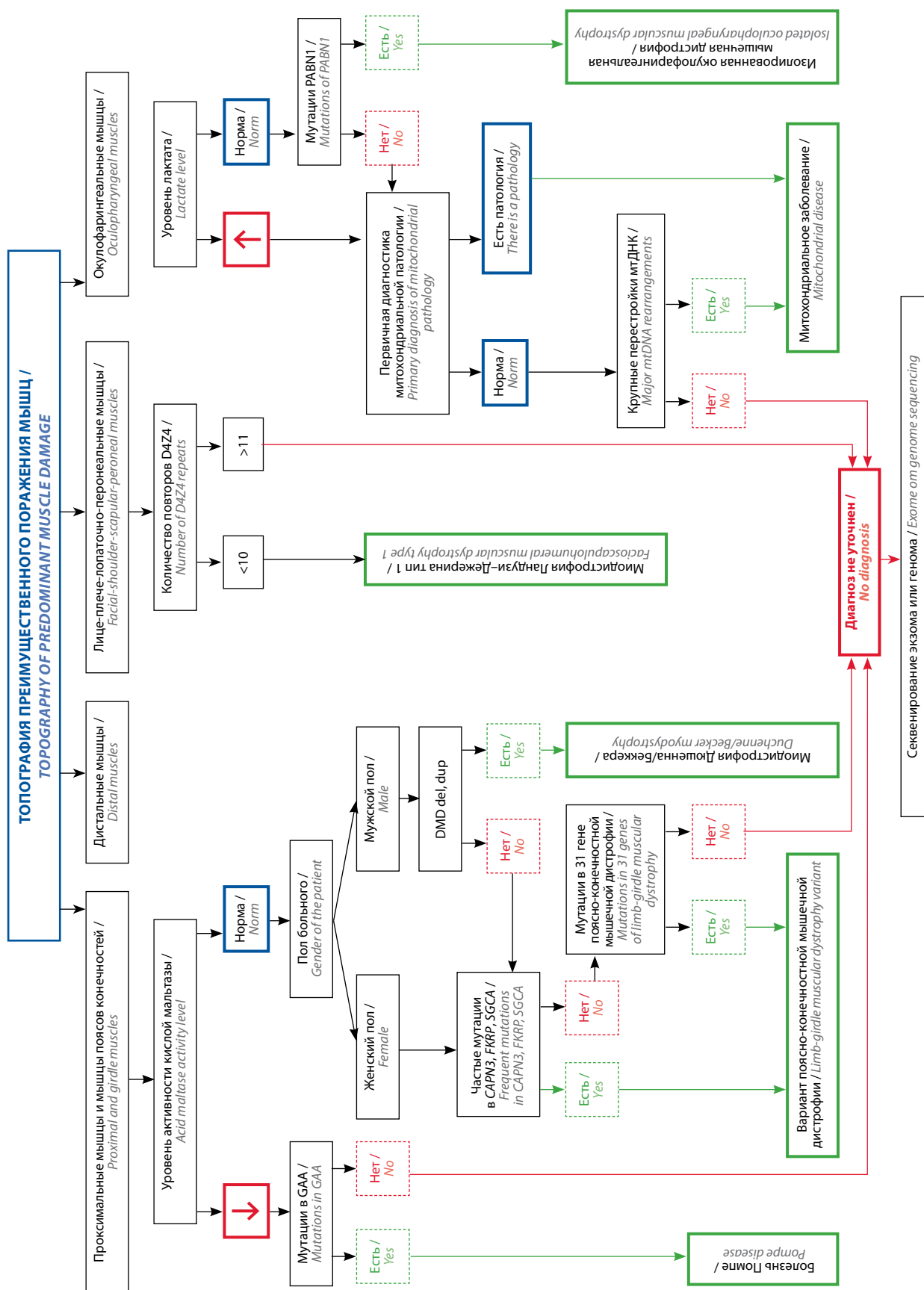


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной клинико-молекулярно-генетической диагностики миопатий, манифестирующих после периода нормального моторного развития, в зависимости от топографии преимущественного поражения мышц

Fig. 2. Algorithm for differential clinical-molecular-genetic diagnosis of myopathies that manifest after a period of normal motor development, depending on the topography of predominant muscle damage

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Emery A.E.H. Seminar: The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;359(9307):687–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7
- Sewry C.A. Pathological defects in congenital myopathies. *Cell Motil* 2008;29:231–8. DOI: 10.1007/s10974-008-9155-8
- Schorling D., Kirschner J., Bonnemann C.G. Congenital muscular dystrophies and myopathies: an overview and update. *Neuropediatrics* 2017;48(4):247–61. DOI: 10.1055/s-0037-1604154
- Muscular dystrophy syndromes. Available at: <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>.
- Anderson L.V., Harrison R.M., Pogue R. et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Disord* 2000;10(8):553–55. DOI: 10.1016/S0960-8966(00)00143-7
- Bushby K.M. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1995(5):71–4. DOI: 10.1016/0960-8966(93)00066-g
- Carrie A., Piccolo F., Leturcq F. et al. Mutational diversity and hot spots in the alpha-sarcoglycan gene in autosomal recessive muscular dystrophy (LGMD2D). *J Med Genet* 1997;34:470–5. DOI: 10.1136/jmg.34.6.470
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(9):1735–47. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735
- Pogoda T.V., Krakhmaleva I.N., Lipatova N.A. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mutat* 2000;15(3):295. DOI: 10.1002/(sici)1098-1004(200003)15:3<0.co;2-8
- Brockington M., Blake D.J., Prandini P. et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin $\alpha 2$ deficiency and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Gen* 2001;69(6):1198–209. DOI: 10.1086/324412
- De Paula F., Vainzof M., Passos Bueno M.R. et al. Clinical variability in calpainopathy – what makes the difference? *Eur J Hum Genet* 2002;10:825–32. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200888
- Poppe M., Cree L., Bourke J. et al. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003;60(8):1246–51. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058902.88181.3d
- Moreira E.S., Vainzof M., Suzuki O.T. et al. Genotype-phenotype correlations in 35 Brazilian families with sarcoglycanopathies including the description of three novel mutations. *J Med Genet* 2003;40(2):12–20. DOI: 10.1136/jmg.40.2.e12
- Canki-Klain N., Milic A., Kovac B. Prevalence of the 550delA mutation in calpainopathy (LGMD 2A) in Croatia. *Am J Med Genet* 2004;125(2):152–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.20408
- Walter M.C. *FKRP* (826C>A) frequently causes limb-girdle muscular dystrophy in German patients. *J Med Gen* 2004;41(4):e50. DOI: 10.1136/jmg.2003.013953
- Hackman P., Juvonen V., Sarparanta J. et al. Enrichment of the R77C alpha-sarcoglycan gene mutation in Finnish LGMD2D patients. *Muscle Nerve* 2005;31(2):199–204. DOI: 10.1002/mus.20267
- Balci B., Aurino S., Haliloglu G. et al. Calpain-3 mutations in Turkey. *Eur J Pediatr* 2006;165(5):293–8. DOI: 10.1007/s00431-005-0046-3
- Mercuri E., Topaloglu H., Brockington M. et al. Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and *FKRP* gene mutations. *Arch Neurol* 2006;63:251–7. DOI: 10.1001/archneur.63.2.251
- Sveen M.L., Schwartz M., Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59: 808–15. DOI: 10.1002/ana.20824
- Рыжкова О.П., Билева Д.С., Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной прогрессирующей мышечной дистрофии 2А типа. *Медицинская генетика* 2010;9(11):3–10.
- Ryzhkova O.P., Bileva D.S., Dadaly E.L. et al. Clinical and genetic characteristics of limb girdle muscular dystrophy type 2a. *Meditinskaya Genetika = Medical Genetics* 2010;9(11):3–10. (In Russ.)
- Trevisan C.P., Pastorello E., Tomelleri G. et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-DMD database: A model of nationwide knowledgebase. *Hum Mutat* 2009. DOI: 10.1002/humu
- Nallamilli B.R., Ankala A., Hegde M. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Curr Protocol Hum Genet* 2014;83(9):1–29. DOI: 10.1002/0471142905.hg0925s83
- Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD global database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
- Kumar S.H., Athimoolam K., Suraj M. et al. Comprehensive genetic analysis of 961 unrelated Duchenne muscular dystrophy patients: focus on diagnosis, prevention and therapeutic possibilities. *PLoS One* 2020;15(6):e0232654. DOI: 10.1371/journal.pone.0232654
- Rosalki S.B. Serum enzymes in disease of skeletal muscle. *Clin Lab Med* 1989;9(4):767–81.
- Zatz M., Rapaport D., Vainzof M. et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1991;102(2):190–6. DOI: 10.1016/0022-510x(91)90068-i
- Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Рыжкова О.П., Евдокименков В.Н. Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(2):39–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-49
- Sharkova I.V., Dadali E.L., Ryzhkova O.P., Evdokimenkov V.N. Comparative analysis of features phenotype limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2I types. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2013;(2):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-49
- Шаркова И.В., Дадали Е.Л., Угаров И.В. и др. Сравнительный анализ особенностей фенотипов двух распространенных генетических вариантов поясно-конечностной мышечной дистрофии. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(3):42–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-48
- Sharkova I.V., Dadali E.L., Ugarov I.V. et al. Comparative analysis of phenotypic traits in two common genetic variants of limb-girdle muscular dystrophy. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(3):42–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-42-48
- Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11
- Nikitin S.S., Kutsev S.I., Basargina E.N. et al. Clinical practice guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1): 11–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11
- Li H., Chen Q., Liu F. et al. Clinical and molecular genetic analysis in Chinese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Hum Genet* 2011;56:335–8. DOI: 10.1038/jhg.2011.15
- Mori-Yoshimura M., Oya Y., Yajima H. et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression. *Neuromuscul Disord* 2014;24(5):380–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.02.008
- Chamova T., Guergueltcheva V., Gospodinova M. et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder

- mutation. Neuromuscul Disord 2015;25(9):713–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.004
33. Pogoryelova O., Wilson I.J., Mansbach H. et al. GNE genotype explains 20 % of phenotypic variability in GNE myopathy. Neurol Genet 2019;5:e308. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000308
 34. Park Y.E., Kim D.S., Choi Y.C., Shin J.H. Progression of GNE-myopathy based on the patient-reported outcome. J Clin Neurol 2019;15(3):275–84. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.3.275
 35. Upadhyaya M., Cooper D.N. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: clinical medicine and molecular cell biology. Garland Science/BIOS Scientific, Abingdon Google Scholar 2004. DOI: 10.3109/9780203997352.086
 36. Nikolic A., Ricci G., Sera F. et al. Clinical expression of facioscapulohumeral muscular dystrophy in carriers of 1–3 *D4Z4* reduced alleles: experience of the FSHD Italian National Registry. BMJ 2016;6:e007798. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007798
 37. Fratter C., Gorman G.S., Stewart J.D. et al. The clinical, histochemical, and molecular spectrum of PEO1 (Twinkle)-linked adPEO. Neurology 2010;74(20):1619–26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181df099f
 38. Tang S., Wang J., Lee N.-C. et al. Mitochondrial DNA polymerase mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. J Med Genet 2011;48(10):669–81. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100222
 39. Orsucci D., Angelini C., Bertini E. et al. Revisiting mitochondrial ocular myopathies: a study from the Italian Network. J Neurol 2017;264(8):1777–84. DOI: 10.1007/s00415-017-8567-z
 40. Rodriguez-Lopez D., Garcia-Cardaba L.M., Blazquez A. et al. Clinical, pathological and genetic spectrum in 89 cases of mitochondrial progressive external ophthalmoplegia. J Med Genet 2020;57:643–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106649

Вклад авторов

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, разработка концепции исследования, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova, E.L. Dadali: study design development, development of the research concept, writing and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Государственное бюджетное финансирование.

Funding. State budget financing.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (протокол № 2021-3 от 12.03.2021). Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Medical Genetics (protocol No. 2021-3 dated 12.03.2021). Legal representatives of patients signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patients' anonymized data.

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-52-67



Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии

Д.А. Гришина, Н.А. Супонева

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

Контакты: Дарья Александровна Гришина dgrishina82@gmail.com

Введение. В настоящее время вопросы дифференциальной диагностики хронических наследственных и приобретенных демиелинизирующих нейропатий по-прежнему актуальны. Многообразие фенотипических вариантов хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления, их ремиттирующее течение и неспецифичность нейрофизиологических изменений обуславливают необходимость выделения четких маркеров, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе при обсуждаемых нейропатиях уже на этапе анализа данных электронейромиографического исследования.

Цель исследования – определить нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при манифестации хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных нейрофизиологического обследования 25 пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и 25 пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией.

Результаты. Сочетание таких показателей, как возраст дебюта болезни <33 лет, величина латентности М-волны с т.АДМ <3,7 мс и с т.АН <4,8 мс (AUROC >0,7), значение скорости проведения по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава <37,5 м/с (AUROC >0,8), скорости проведения по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти <48 м/с (AUROC >0,8), отсутствие моторного блока проведения по срединному нерву на любом участке и его наличие по локтевому нерву на уровне локтевого сустава, характерно для наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и позволяет исключить хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию.

Выводы. Определены нейрофизиологические маркеры, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе 2 хронических ремиттирующих демиелинизирующих нейропатий: хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии и наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления. Однако только совокупный анализ клинико-анамнестических и параклинических данных позволяет установить окончательный диагноз.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления, электронейромиография, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Гришина Д.А., Супонева Н.А. Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):52–67. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-52-67

Neurophysiological differential diagnostic markers in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

D.A. Grishina, N.A. Suponeva

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

Contacts: Darya Aleksandrovna Grishina dgrishina82@gmail.com

Background. Today, the issues of differential diagnosis of chronic hereditary and acquired demyelinating neuropathies are still relevant. The variety of phenotypic variants of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, their remitting course and the non-specificity of neurophysiological changes necessitate the identification of clear markers that can help in the differential diagnosis of the neuropathies under discussion already at the stage of the analysis of the electroneuromyographic study data.

Aim. To determine neurophysiological differential diagnostic markers in the manifestation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of neurophysiological examination of 25 patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and 25 patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Results. A combination of such indicators as the age of the onset of the disease <33 years, the latency of the dM-wave with m.ADM <3.7 ms and with m.AH <4.8 ms (AUROC >0.7), the value of the conduction velocity along of the motor fibers of the ulnar nerve at the level of the elbow joint <37.5 m/s (AUROC >0.8), the conduction velocity along of the sensory fibers of the median nerve at the level of the wrist <48 m/s (AUROC >0.8), absence of conduction block along the median nerve in any area, and also the presence along the ulnar nerve at the level of the elbow joint is characteristic of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and allows to exclude chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Conclusion. Neurophysiological markers have been identified that can help in the differential diagnosis of two chronic remitting demyelinating neuropathies: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. However, only a combined analysis of clinical, anamnestic and paraclinical data makes it possible to establish a final diagnosis.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, electroneuromyography, differential diagnosis

For citation: Grishina D.A., Suponeva N.A. Neurophysiological differential diagnostic markers in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):52–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-52-67

Введение

Вопросы дифференциальной диагностики хронических наследственных и приобретенных демиелинизирующих нейропатий, несмотря на совершенствование параклинических методов обследования и диагностических критериев, в настоящее время по-прежнему актуальны [1–4].

Из приобретенных хронических нейропатий с первично демиелинизирующим поражением периферических нервов самой распространенной является хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (ХВДП) – типичная ХВДП и ее варианты [5], из наследственных форм – наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1А типа (НМСН 1А) и наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления (ННСПС) [6, 7]. Проблеме дифференциальной диагностики ХВДП и НМСН 1А в литературе уделено достаточно внимания [8–10], но при этом отличительные особенности ХВДП и ННСПС четко не обозначены. Кажущиеся на первый взгляд очевидными дифференциально-диагностические различия

между ХВДП и ННСПС на практике вызывают большие трудности [4, 11]: для обсуждаемых нозологических форм характерно ремиттирующее течение, наследственный анамнез ННСПС часто не прослеживается, а глюкокортикостероиды дают положительный эффект в обоих случаях (в той или иной степени). Многообразие фенотипических вариантов ХВДП и ННСПС, совпадение отдельных клинических характеристик и нейрофизиологических изменений [5, 12, 13] обуславливают необходимость определения более четких маркеров дифференциального диагноза уже на этапе анализа данных электронейромиографического (ЭНМГ) исследования.

Цель исследования – выявить значимые дифференциально-диагностические нейрофизиологические маркеры при манифестации ННСПС и ХВДП.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных нейрофизиологического обследования 25 пациентов с ННСПС и 25 пациентов с ХВДП, обратившихся в ФГБНУ

«Научный центр неврологии» в период развития симптоматики.

Критерии включения в исследование:

- возраст больше 18 лет;
- диагноз ННСПС, подтвержденный молекулярно-генетическим методом в период клинической манифестации болезни;
- ХВДП (типичный или мультифокальный вариант) с полным соответствием диагностическим критериям EAN/PNS 2021 в дебюте болезни или при обострении;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие иных причин поражения периферических нервов (сахарный диабет, прием нейротоксических препаратов, злоупотребление алкоголем и др.).

Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик включенных в исследование пациентов (пол, возраст дебюта и длительность

болезни на момент включения в исследование), а также ЭНМГ-параметров исследования моторных и сенсорных волокон длинных периферических нервов конечностей (табл. 1). Стимуляционная электронейромиография проводилась на приборе Dantec Keypoint G4 (Дания) по стандартной методике с 1 или 2 сторон [14]. Сенсорные волокна исследовались антидромным методом. В качестве референсных значений использовалась нормативная база, рекомендованная J. Kimura [14]. Расстояние между активным отводящим электродом (Е-1) и катодом стимулирующего электрода было строго фиксировано (см. табл. 1). Моторный блок проведения (БП) верифицировался согласно электродиагностическим критериям ХВДП [5]. Температура кожных покровов на уровне лучезапястного и голеностопного суставов во время исследования фиксировалась перед исследованием с одной стороны и была не ниже +35 °С.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016

Таблица 1. Протокол электронейромиографического исследования и анализируемые параметры

Table 1. The protocol of the electroneuromyographic study and the analyzed parameters

Исследуемые волокна периферического нерва (отведение) The studied fibers of the peripheral nerve (registration point)	Расстояние между катодом стимулирующего электрода и Е-1, см The distance between the cathode of the stimulating electrode and E-1, cm	Анализируемые параметры The analyzed parameters
Моторные волокна срединного нерва (m.APB) Motor fibers of the median nerve (m.APB)	8	— Латентность дМ-волны; The latency of the dM-wave; — амплитуда дМ-волны; the amplitude of the dM-wave; — длительность дМ-волны; the duration of the dM-wave; — СПм в дистальном отделе; the CVm in the distal part; — наличие и локализация блока проведения; the presence and localization of the conduction block; — наличие дисперсии М-волны the presence of dispersion of M-wave
Моторные волокна локтевого нерва (m.ADM) Motor fibers of the ulnar nerve (m.ADM)	8	
Глубокий малоберцовый нерв (m.EDB) Nervus peroneus profundus (m.EDB)	9	
Большеберцовый нерв (m.AH) Nervus tibialis (m.AH)	9	
Сенсорные волокна срединного нерва (II) Sensory fibers of the median nerve (II)	14	— Латентность ПДСН; The latency of SNAP; — амплитуда ПДСН; the amplitude of SNAP; — СПс в дистальном отделе the CVs in the distal parts
Сенсорные волокна локтевого нерва (V) Sensory fibers of the ulnar nerve (V)	14	
Поверхностный малоберцовый нерв Nervus peroneus superficialis	10	
Икроножный нерв Nervus suralis	10	

Примечание. дМ-волна — моторный ответ на стимуляцию дистальной точки; СПм — скорость проведения по моторным волокнам; СПс — скорость проведения по сенсорным волокнам; ПДСН — потенциал действия сенсорного нерва; m.APB — короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM — мышца, отводящая мизинец; m.EDB — мышца — короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH — мышца, отводящая большой палец стопы.

Note. dM-wave — the distal motor response; CVm — the conduction velocity along of motor fibers; CVs — the conduction velocity along of sensory fibers; SNAP — sensory nerve action potentials; m.APB — the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM — the muscle abductor digiti minimi; m.EDB — the muscle extensor digitorum brevis; m.AH — the muscle abductor hallucis.

и программного обеспечения SPSS Statistics 23 (IBM). Основной описательной статистикой были процентная доля, среднее и стандартное отклонение, минимум и максимум, медиана и квартили. Качественные данные описаны в виде частот и процентов. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку распределение анализируемых признаков во всех случаях отличалось от нормального, для сравнения 2 независимых выборок использовался метод непараметрической статистики – тест Манна–Уитни. Статистический уровень значимости (p) принимался равным $<0,01$. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов использовалась бинарная логистическая регрессия. Адекватность логистической модели оценивали ROC-анализом (Receiver Operator Characteristic) по предсказанным моделью вероятностям (бинарного исхода) с определением чувствительности, специфичности и площади под кривой.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии», протокол № 7-5/20 от 09.09.2020.

Результаты

В представленной выборке пациенты с ННСПС в дебюте болезни оказались достоверно моложе больных с манифестацией ХВДП (табл. 2).

С помощью ROC-анализа определен пороговый возраст, который может иметь значимость в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП: моделью с AUROC $>0,7$ оказалось значение ≤ 33 лет (AUROC = $0,728$). Данная модель продемонстрировала специфичность 72 % и чувствительность 60 % (рис. 1). Следует

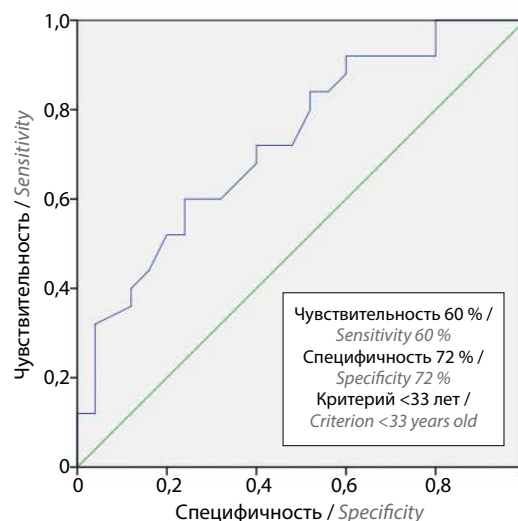


Рис. 1. ROC-кривая значимости возраста в дифференциальной диагностике наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Fig. 1. ROC-curve of the importance of age in the differential diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

подчеркнуть, что возрастной критерий является ориентировочным и должен учитываться в совокупности с другими клинико-параклиническими данными.

Выявленные при ЭНМГ-обследовании локальные нейрофизиологические изменения у пациентов с ННСПС представлены в табл. 3.

Таким образом, была верифицирована электрофизиологическая картина множественных туннельных мононейропатий. В 18 (72 %) случаях отмечалась клиничко-

Таблица 2. Клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 2. Clinical and epidemiological characteristics of the patients included in the study

Показатель Parameter	ННСПС HNPP	ХВДП CIDP	p^*
Число пациентов Number of patients	25	25	—
Соотношение женщины:мужчины Proportion women:men	13:12	13:12	—
Возраст дебюта болезни, лет Me [LQ; UQ] Age of disease onset, years Me [LQ; UQ]	28,5 [20; 37,7]	41 [30; 53,7]	0,002
Катамнез болезни на момент включения в исследование, лет Me [LQ; UQ] Catamnesis of the disease at the time of inclusion in the study, years Me [LQ; UQ]	6,5 [4; 13,3]	3 [2,7; 6,2]	0,015

Примечание. ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

*Здесь и далее p – критерий Манна–Уитни (сравнение показателей 2 групп).

Note. HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] – median [lower quartile; upper quartile].

*Here in after p – the Mann–Whitney U-test (comparison of the indicators between the two groups).

Таблица 3. Частота нарушений локального проведения возбуждения по периферическим нервам у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления

Table 3. Frequency of disturbance of local conduction of excitation along peripheral nerves in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies

Нерв, уровень локального нарушения проведения Nerve, the level of local conduction disturbance	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Срединный нерв, карпальный канал Median nerve, carpal canal	25 (100)
Локтевой нерв, канал Гийона Ulnar nerve, Guyon canal	6 (24,0)
Локтевой нерв, кубитальный канал Ulnar nerve, cubital canal	25 (100)
Малоберцовый нерв, фибулярный канал Peroneus nerve, fibular canal	18 (72,0)
Глубокий малоберцовый нерв, удерживатель сухожилий разгибателей пальцев стоп Peroneus profundus nerve, extensor retinaculum of the toes	19 (76,0)
Большеберцовый нерв, тарзальный канал Tibial nerve, tarsal canal	5 (20,0)

нейрофизиологическая диссоциация, когда симптоматика не соответствовала ЭНМГ-изменениям: нейрофизиологически обнаружено множественное поражение нервов (в ряде случаев достаточно выраженное), тогда как симптомы в зоне иннервации того или иного нерва отсутствовали или были выражены минимально.

При ЭНМГ-обследовании пациентов с ХВДП во всех случаях было получено соответствие электрофизиологическим критериям (EAN/PNS 2021) [6].

Сравнительный анализ параметров исследования моторных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП. В ходе сравнительного количественного анализа величин латентностей дМ-волн с мышц кисти и стоп установлено, что у пациентов с ННСПС величина латентности дМ-волны с m.ADM и m.AH достоверно ниже, чем при ХВДП (табл. 4).

С помощью ROC-анализа определены пороговые величины латентностей дМ-волн с m.ADM и с m.AH, имеющие значимость в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП: моделью с AUROC >0,7 оказалось значение величины латентности дМ-волны с m.ADM $\leq 3,7$ мс (AUROC = 0,724; специфичность 71 %, чувствительность 76 %); моделью с AUROC >0,7 оказалось значение величины латентности дМ-волны с m.AH $\leq 4,8$ мс (AUROC = 0,752; специфичность 85 %, чувствительность 62 %) (рис. 2).

В ходе сравнительного количественного анализа величин амплитуд дМ-волн с мышц кисти и стопы установлено, что амплитуды дМ-волн с мышц кисти и стоп при ННСПС достоверно выше, чем при ХВДП. Однако ROC-анализ не определил моделей с хорошей диагностической значимостью (табл. 5).

В ходе сравнительного количественного анализа величин длительностей негативной фазы дМ-волн с мышц

кисти и стопы установлено, что при ХВДП величины данного параметра были достоверно выше, чем при ННСПС. Однако ROC-анализ не определил моделей с хорошей диагностической значимостью (табл. 6).

В ходе сравнительного количественного анализа величин скорости проведения по моторным волокнам (СПм) в дистальных отделах нервов конечностей установлены следующие особенности распределения нарушений проведения: у пациентов с ХВДП по моторным волокнам срединного нерва на уровне предплечья и локтевого сгиба, по глубокому малоберцовому нерву на уровне голени СПм оказалась достоверно меньше, чем у пациентов с ННСПС. Напротив, у пациентов с ННСПС оказалась значимо меньше, чем при ХВДП, величина СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава (табл. 7). В остальных случаях значимых различий выявлено не было.

С помощью ROC-анализа определена единственная модель с хорошей диагностической значимостью (AUROC >0,8): значение величины СПм по моторным волокнам локтевого нерва на уровне локтевого сустава $\leq 37,5$ м/с (AUROC = 0,821) со специфичностью 73 % и чувствительностью 71 % указывает на ННСПС (рис. 3).

Анализ локализации и степени выраженности (%) БП у пациентов с ХВДП и ННСПС показал, что БП по моторным волокнам срединного нерва регистрируется у половины пациентов с ХВДП ($n = 18/36$; 50 %; из них в 89 % случаев на предплечье) и отсутствует у всех пациентов с ННСПС ($n = 0/34$); БП по локтевому нерву на уровне предплечья характерен для ХВДП ($n = 19/25$; 76 %), а на уровне локтевого сустава — для ННСПС ($n = 11/15$; 73 %). БП при исследовании двигательных нервов ног в обеих группах регистрировались менее чем в трети случаев (табл. 8).

Таблица 4. Сравнительный анализ латентностей дМ-волн с мышц кистей и стоп у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 4. Comparative analysis of the latencies of dM-wave from the muscles of the hands and foot in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (m.APB) N <3,5 (мс) N <3.5 (ms)	n. ulnaris (m.ADM) N <3,5 (мс) N <3.5 (ms)	n. peroneus (m.EDB) N <4,0 (мс) N <4.0 (ms)	n. tibialis (m.AH) N <4,0 (мс) N <4.0 (ms)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 34/34	n = 34/34	n = 33/34*	n = 34/34
Me [LQ; UQ]	5,0 [4,3; 6,5]	3,4 [2,8; 3,7]	5,0 [3,9; 6,8]	4,0 [3,4; 4,3]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	5,6 (3,3; 10,2)	3,5 (2,3; 6,4)	5,6 (3,3; 13,6)	4,2 (2,7; 7,0)
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 36/36	n = 36/36	n = 34/36*	n = 34/36*
Me [LQ; UQ]	6 [4; 7,8]	4,4 [3,275; 6]	5,0 [4,37; 9,4]	6,7 [3,97; 10,6]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	6,5 (3,5; 13,6)	4,6 (2; 7,2)	7,1 (2,4; 19,6)	7,4 (3,19; 16,2)
p	0,044	0,00006	0,03	0,000004

Примечание. ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; m.APB – короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM – мышца, отводящая мизинец; m.EDB – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH – мышца, отводящая большой палец стопы; Me [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; N – норма.

*Здесь и далее – количество зарегистрированных М-волн/количество исследованных волокон¹.

Note. HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; m.APB – the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM – the muscle abductor digiti minimi; m.EDB – the muscle extensor digitorum brevis; m.AH – the muscle abductor hallucis; Me [LQ; UQ] – median [lower quartile; upper quartile]; N – norm.

*Here in after – number of registered M-wave/number of fibers examined.

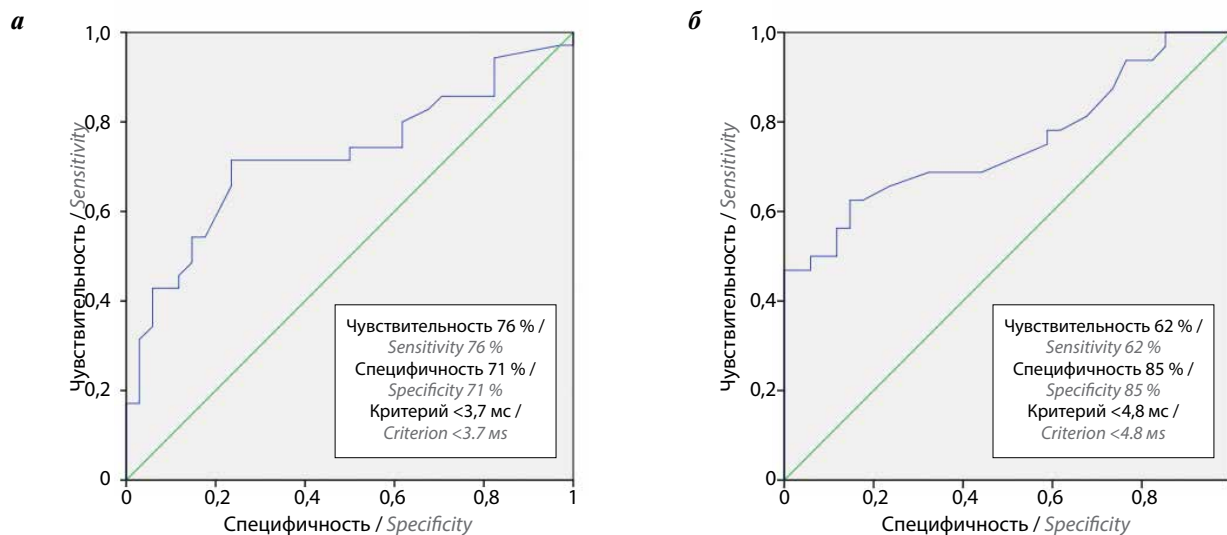


Рис. 2. ROC-анализ значимости величин латентностей дМ-волн с m.ADM (а) и m.AH (б) в дифференциальной диагностике наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Fig. 2. ROC analysis of the significance of latencies of dM-wave from m.ADM (a) and m.AH (b) in the differential diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

¹Здесь и далее по тексту: что подразумевается под количеством исследованных волокон и как оно определялось?

Исследование проводилось с 1 или 2 сторон у разных пациентов (анализ ретроспективный, объем разный). Так, у одного пациента исследование проводилось с 1 стороны в объеме 4 моторных и 4 сенсорных волокон (с 1 стороны срединный/локтевой/малоберцовый/большеберцовый + икроножный), у другого – в объеме 6 моторных и 6 сенсорных волокон (срединный с 2 сторон, остальные с 1 стороны), у третьего пациента все нервы были исследованы с 2 сторон – итого 8 моторных и 8 сенсорных. И таким образом проведен суммарный подсчет исследованных волокон.

Таблица 5. Сравнительный количественный анализ величин амплитуд дМ-волн с мышц кисти и стопы у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 5. Comparative quantitative analysis of the amplitudes of dM-wave from the muscles of the hand and foot in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (m.APB) N >5,0 (мВ) N >5.0 (mV)	n. ulnaris (m.ADM) N >6,0 (мВ) N >6.0 (mV)	n. peroneus (m.EDB) N >3,0 (мВ) N >3.0 (mV)	n. tibialis (m.AH) N >5,0 (мВ) N >5.0 (mV)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 34/34	n = 34/34	n = 33/34*	n = 34/34
Ме [LQ; UQ] Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	6,7 [6,0; 8,2] 6,3 (0,2; 11,0)	7,7 [6,2; 9,2] 7,3 (0,9; 10,2)	4,5 [2,6; 5,4] 4,0 (0,2; 9,2)	7,4 [5,0; 12,0] 8,2 (0,7; 16,0)
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 36/36	n = 36/36	n = 34/36*	n = 34/36*
Ме [LQ; UQ] Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	3,4 [2,2; 5,1] 3,87 (0,3; 8,6)	4,1 [2,8; 5,4] 4,3 (0,4; 9,0)	1,75 [0,75; 3,2] 2,42 (0,1; 8,6)	1,29 [0,58; 3,0] 2,4 (0,02; 10,2)
p	0,00005	0,0000003	0,002	0,0000000015
AUROC	0,245	0,175	0,285	0,109

Примечание. ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Ме [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; т.АРВ – короткая мышца, отводящая большой палец; т.АДМ – мышца, отводящая мизинец; т.ЕДВ – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; т.АХ – мышца, отводящая большой палец стопы; N – норма; AUROC – площадь под ROC-кривой.
Note. HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Ме [LQ; UQ] – median [lower quartile; upper quartile]; m.APB – the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM – the muscle abductor digiti minimi; m.EDB – the muscle extensor digitorum brevis; m.AH – the muscle abductor hallucis; N – norm; AUROC – area under receiver operating characteristic.

Таблица 6. Сравнительный количественный анализ величин длительностей негативной фазы дМ-волн с мышц кисти и стопы у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 6. Comparative quantitative analysis of the duration of the negative phase of dM-wave from the muscles of the hands and feet in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (m.APB) (мс) n. medianus (m.APB) (ms)	n. ulnaris (m.ADM) (мс) n. ulnaris (m.ADM) (ms)	n. peroneus (m.EDB) (мс) n. peroneus (m.EDB) (ms)	n. tibialis (m.AH) (мс) n. tibialis (m.AH) (ms)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 34/34	n = 34/34	n = 33/34*	n = 34/34
Ме [LQ; UQ]	6,7 [6,4; 6,8]	6,2 [6,1; 6,5]	5,9 [5,6; 6,0]	7,0 [6,0; 7,2]
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 36/36	n = 36/36	n = 34/36*	n = 34/36*
Ме [LQ; UQ]	8,3 [7,2; 8,4]	7,6 [7,5; 7,9]	7,7 [0,75; 3,2]	7,9 [7,6; 8,1]
p	0,0007	0,003	0,0002	0,02
AUROC	0,634	0,522	0,342	0,454

Примечание. ННСПС – наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Ме [LQ; UQ] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; т.АРВ – короткая мышца, отводящая большой палец; т.АДМ – мышца, отводящая мизинец; т.ЕДВ – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; т.АХ – мышца, отводящая большой палец стопы; AUROC – площадь под ROC-кривой.
Note. HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Ме [LQ; UQ] – median [lower quartile; upper quartile]; m.APB – the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM – the muscle abductor digiti minimi; m.EDB – the muscle extensor digitorum brevis; m.AH – the muscle abductor hallucis; AUROC – area under receiver operating characteristic.

Таблица 7. Сравнительный количественный анализ величин скоростей проведения по моторным волокнам у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 7. Comparative quantitative analysis of the conduction velocity along of motor fibers in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm						
	n. medianus (m.APB) N >50 (м/с) N >50 (m/s)		n. ulnaris (m.ADM) N >50 (м/с) N >50 (m/s)		n. peroneus (m.EDB) N >40 (м/с) N >40 (m/s)		n. tibialis (m.AH) N >40 (м/с) N >40 (m/s)
ННСПС HNPP	n = 34/34		n = 34/34		n = 33/34*		n = 34/34
М-волна зарегистрирована M-wave registered	Предплечье Forearm	Локтевой сгиб Elbow bend	Предплечье Forearm	Локоть Elbow	Голень Shin	Колено Knee	Голень Shin
Me [LQ; UQ]	52,0 [51,3; 54,0]	54,0 [54,0; 59,0]	54,5 [53,0; 59,8]	32,0 [24,5; 38,5]	42,0 [34,0; 45,0]	36,0 [29,0; 42,0]	43,0 [41,0; 44,0]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	53,1 (44,0; 66,0)	56,7 (51,0; 69,0)	56,2 (51,0; 65,0)	31,3 (12,0; 47,0)	41,0 (31,0; 56,0)	35,8 (15,0; 57,0)	41,6 (29,0; 49,0)
ХВДП CIDP	n = 36/36		n = 36/36		n = 34/36*		n = 34/36*
М-волна зарегистрирована M-wave registered	Предплечье Forearm	Локтевой сгиб Elbow bend	Предплечье Forearm	Локоть Elbow bend	Голень Shin	Колено Knee	Голень Shin
Me [LQ; UQ]	38 [29,5; 46,5]	42 [32; 53,5]	42 [34; 49,5]	45 [37; 51,5]	35 [26,75; 38,75]	39 [33,75; 43,25]	40,5 [34,75; 43]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	38,77 (20; 62)	43,54 (23; 66)	41 (15; 61)	43,77 (25; 61)	34,12 (20; 48)	38,12 (23; 48)	38,22 (20; 49)
p	0,000000003	0,0000002	0	0,0000003	0,0002	0,15	0,011
AUROC	0,145	0,197	—	0,821	0,284	—	—

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; m.APB — короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM — мышца, отводящая мизинец; m.EDB — мышца — короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH — мышца, отводящая большой палец стопы; N — норма; AUROC — площадь под ROC-кривой.

Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; m.APB — the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM — the muscle abductor digiti minimi; m.EDB — the muscle extensor digitorum brevis; m.AH — the muscle abductor hallucis; N — norm; AUROC — area under receiver operating characteristic.

Сравнительный анализ параметров исследования сенсорных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП. В ходе сравнительного количественного анализа величин латентностей потенциалов действия сенсорных нервов (ПДСН) установлено: у пациентов с ННСПС величина латентности ПДСН срединного нерва достоверно выше, чем при ХВДП. Однако ROC-анализ не определил модели с хорошей диагностической значимостью (табл. 9).

В ходе сравнительного количественного анализа величин амплитуд ПДСН достоверной разницы между пациентами с ННСПС и ХВДП выявлено не было (табл. 10).

В ходе сравнительного количественного анализа величин скорости проведения по сенсорным волокнам (СПс) в дистальных отделах сенсорных волокон нервов конечностей установлено, что у пациентов с ННСПС

по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти величина СПс оказалась достоверно меньше, чем у пациентов с ХВДП ($p < 0,05$). В остальных случаях значимых различий не выявлено (табл. 11).

С помощью ROC-анализа определена модель с хорошей диагностической значимостью ($AUROC > 0,8$): значение величины СПс по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти ≤ 48 м/с ($AUROC = 0,881$) со специфичностью 93 % и чувствительностью 68 % указывает на ННСПС (рис. 4).

Таким образом, в ходе проведенного сравнительного исследования были определены нейрофизиологические маркеры, которые могут помочь в дифференциальном диагнозе между ННСПС и ХВДП (табл. 12).

Совокупность таких параметров, как возраст дебюта болезни ≤ 33 лет, значение латентности дМ-волны с m.ADM $\leq 3,7$ мс и m.AH $\leq 4,8$ мс ($AUROC > 0,7$),

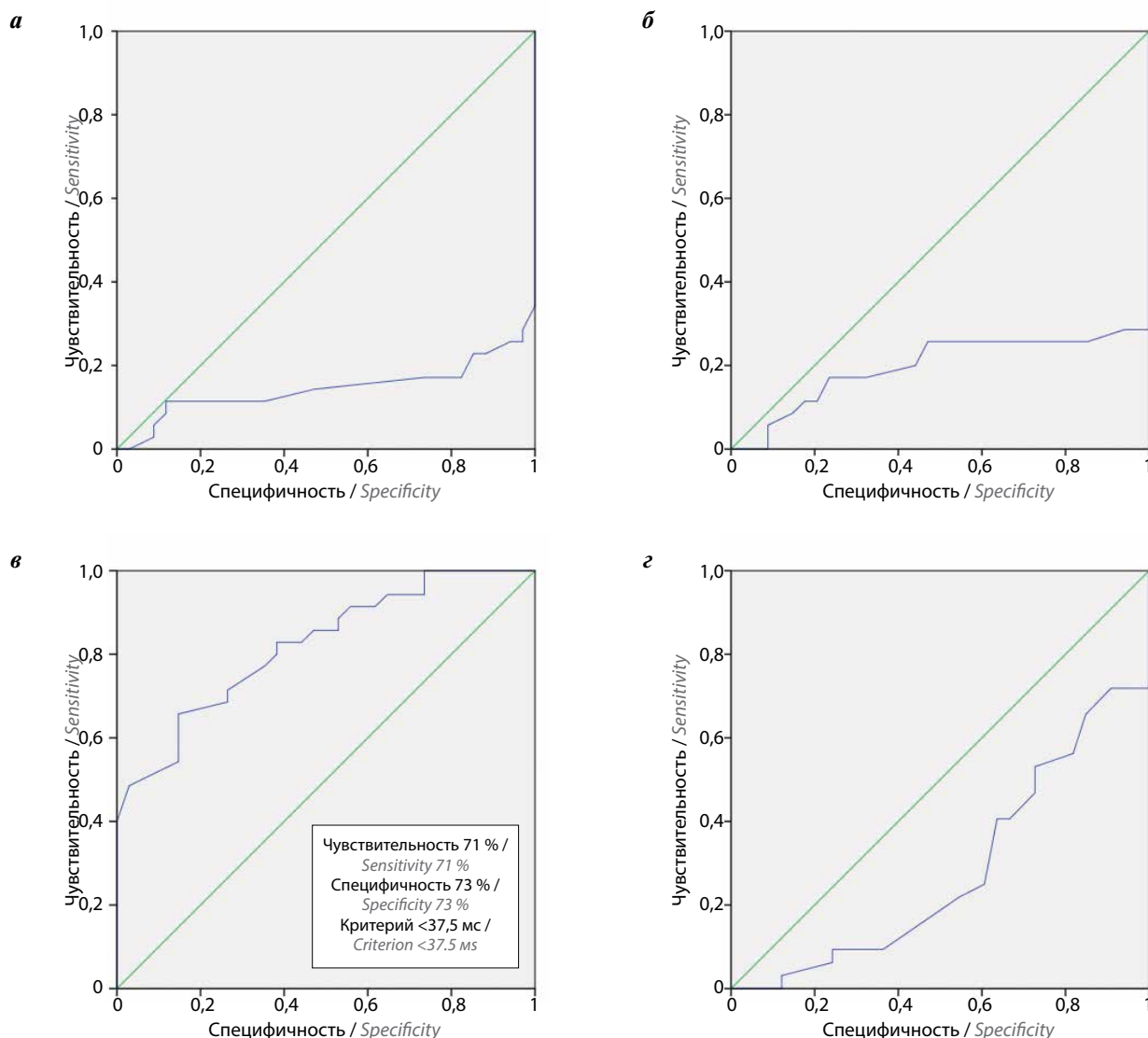


Рис. 3. ROC-кривые величин скоростей проведения по моторным волокнам (СПм), имеющие достоверные различия при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: а – СПм, n. medianus, предплечье; б – СПм, n. medianus локтевой сгиб; в – СПм, n. ulnar, локтевой сустав; г – СПм, n. peroneus, голень

Fig. 3. ROC-curves of the conduction velocity along of motor fibers (CVm) values with significant differences in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: а – CVm, n. medianus, forearm; б – CVm, n. medianus, elbow bend; в – CVm, n. ulnar, elbow; г – CVm, n. peroneus, leg

величины СПм по локтевому нерву на уровне локтевого сустава $\leq 37,5$ м/с (AUROC $> 0,8$), значение величины СПс по срединному нерву на уровне кисти ≤ 48 м/с (AUROC $> 0,8$), отсутствие БП по срединному нерву на любом участке, а также наличие БП по локтевому нерву на уровне локтевого сустава характерны

для ННСПС и позволяют ХВДП поставить под сомнение. Однако, учитывая наличие ограничений настоящей работы, а именно возможное влияние патогенетической терапии на нейрофизиологические параметры у пациентов с ХВДП, исследование планируется продолжить.

Таблица 8. Локализация и степень блока проведения (%) по моторным волокнам периферических нервов у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 8. Localization and degree of the conduction block (%) by motor fibers of peripheral nerve in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm					
	n. medianus (m.APB) N <30 %		n. ulnaris (m.ADM) N <30 %		n. peroneus (m.EDB) N <50 %	n. tibialis (m.AH) N <50 %
ННСПС HNPP						
Наличие БП Presence of CB	n = 0/34*		n = 15/34* (44 %)		n = 7/33* (20 %)	n = 0/34*
Локализация Localization пМ-волна/дМ-волна (%) Amp prM-wave/dM-wave (%) Me [LQ; UQ] Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	—		Предплечье The forearm n = 3/15 (20 %) 30 [30; 36] 34 (30; 42)	Локоть The elbow n = 11/15 (73 %) 40 [30,0; 54,5] 47 (30; 85)	Колено The knee n = 7/7 (100 %) 68 [59,0; 77,5] 69,1 (50; 93)	—
ХВДП CIDP						
Наличие БП Presence of CB	n = 18/36* (50 %)		n = 25/36* (70 %)		n = 12/34* (35 %)	n = 0/34*
Локализация Localization пМ-волна/дМ-волна (%) Amp prM-wave/dM-wave (%) Me [LQ; UQ] Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	Предплечье The forearm n = 16/18 (89 %) 44 [36; 51] 43,2 (30; 60)	Точка Эрба The Erb point n = 8/18 (45 %) 71 [50; 92,5] 71,87 (43; 100)	Предплечье The forearm n = 19/25 (76 %) 44 [36; 50] 45,8 (30; 80)	Точка Эрба The Erb point n = 9/25 (36 %) 50 [43; 88] 60,2 (30; 100)	Голень The leg n = 12/12 (100 %) 61,5 [58; 70] 63,3 (50; 80)	—

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; m.APB — короткая мышца, отводящая большой палец; m.ADM — мышца, отводящая мизинец; m.EDB — мышца — короткий разгибатель пальцев стопы; m.AH — мышца, отводящая большой палец стопы; N — норма; дМ-волна — моторный ответ на стимуляцию дистальной точки; пМ-волна — моторный ответ на стимуляцию проксимальной точки; БП — блок проведения.

Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; m.APB — the muscle abductor pollicis brevis; m.ADM — the muscle abductor digiti minimi; m.EDB — the muscle extensor digitorum brevis; m.AH — the muscle abductor hallucis; N — norm; dM-wave — the distal motor response; prM-wave — the proximal motor response; CB — the conduction block.

Таблица 9. Сравнительный количественный анализ величин латентностей потенциалов действия сенсорных нервов у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 9. Comparative quantitative analysis of the values of the latencies of sensory nerve action potentials in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (II) N <3,0 (мс) N <3.0 (ms)	n. ulnaris (V) N <3,0 (мс) N <3.0 (ms)	n. peron superfic N <4,0 (мс) N <4.0 (ms)	n. suralis N <4,0 (мс) N <4.0 (ms)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 31/34*	n = 29/34*	n = 12/34*	n = 25/34*
Me [LQ; UQ]	3,8 [3,5; 5,1]	2,9 [2,5; 3,0]	2,7 [2,2; 3,1]	3,0 [2,6; 3,8]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	4,5 (2,9; 13,0)	2,8 (2,0; 4,0)	2,8 (1,7; 5,0)	3,1 (1,8; 4,0)
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 16/36*	n = 14/36*	n = 8/36*	n = 11/36*
Me [LQ; UQ]	2,8 [2,4; 3,4]	2,5 [2,3; 2,6]	2,7 [1,6; 3,6]	3,0 [2,6; 3,9]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	2,9 (2,1; 4,3)	2,5 (2; 3)	2,7 (1,5; 4,4)	3,3 (2,0; 5,0)
p	0,001	0,216	0,178	0,451
AUROC	0,133	—	—	—

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; N — норма; AUROC — площадь под ROC-кривой.

*Здесь и далее — количество зарегистрированных ПДСН/количество исследованных волокон.

Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; N — norm; AUROC — area under receiver operating characteristic.

*Here in after — number of registered SNAP/number of fibers examined.

Таблица 10. Сравнительный количественный анализ величин амплитуд потенциалов действия сенсорных нервов у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 10. Comparative quantitative analysis of the values of the amplitudes of sensory nerve action potentials in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (II) N >15,0 (мкВ) N >15.0 (μV)	n. ulnaris (V) N >15,0 (мкВ) N >15.0 (μV)	n. peron superfic N >6,0 (мкВ) N >6.0 (μV)	n. suralis N >6,0 (мкВ) N >6.0 (μV)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 31/34*	n = 29/34*	n = 12/34*	n = 25/34*
Me [LQ; UQ]	10,0 [6,9; 15,2]	7,0 [5,0; 14,0]	5,2 [4,2; 8,4]	5,0 [4,0; 6,0]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	12,4 (1,9; 37,4)	9,4 (0,3; 24,0)	6,5 (2,0; 14,3)	5,4 (2,7; 10,0)
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 16/36*	n = 14/36*	n = 8/36*	n = 11/36*
Me [LQ; UQ]	8,0 [5,7; 9,2]	7,5 [4,3; 12,1]	4,0 [2,7; 5,2]	4,0 [3,0; 5,3]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	8,9 (1,6; 27,0)	9,2 (3,3; 21,0)	4,3 (1,4; 9,0)	4,1 (1,2; 7,0)
p	0,078	0,367	0,065	0,134

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; N — норма.

Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; N — norm.

Таблица 11. Сравнительный количественный анализ величин скоростей проведения по сенсорным волокнам у пациентов с наследственной нейропатией со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Table 11. Comparative quantitative analysis of the values of the conduction velocity along of sensory fibers in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Показатель Parameter	Нерв (отведение с мышцы), норма The nerve (recording from a muscle), the norm			
	n. medianus (кисть) N >50,0 (м/с) n. medianus (wrist) N >50.0 (m/s)	n. ulnaris (кисть) N >50,0 (м/с) n. ulnaris (wrist) N >50.0 (m/s)	n. peron superfic (голень) N >40,0 (м/с) n. peron superfic (leg) N >40.0 (m/s)	n. suralis (голень) N >40,0 (м/с) n. suralis (leg) N >40.0 (m/s)
ННСПС HNPP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 31/34*	n = 29/34*	n = 12/34*	n = 25/34*
Me [LQ; UQ]	37,8 [33; 42]	51 [45; 54]	46 [41; 55]	43 [42; 44]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	36,3 (11; 51)	50 (39; 65)	46 (31; 66)	44 (41; 54)
ХВДП CIDP				
М-волна зарегистрирована M-wave registered	n = 16/36*	n = 14/36*	n = 8/36*	n = 11/36*
Me [LQ; UQ]	55 [43; 55]	52 [51; 53]	46 [43; 52]	43 [41; 44]
Среднее (мин.; макс.) Average (min; max)	50 (32; 59)	51 (42; 61)	48 (42; 59)	41 (33; 46)
p	0,000003	0,124	0,237	0,178
AUROC	0,881	—	—	—

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Me [LQ; UQ] — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; N — норма; AUROC — площадь под ROC-кривой.

Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; Me [LQ; UQ] — median [lower quartile; upper quartile]; N — norm; AUROC — area under receiver operating characteristic.

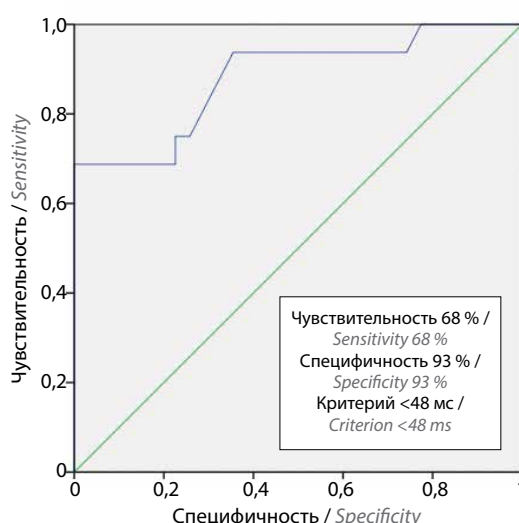


Рис. 4. ROC-анализ значимости величины скорости проведения по сенсорным волокнам срединного нерва на уровне кисти в дифференциальной диагностике наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Fig. 4. ROC-analysis of the values of the conduction velocity along of sensory fibers median nerve at the wrist in the differential diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Таблица 12. Нейрофизиологические дифференциально-диагностические маркеры при наследственной нейропатии со склонностью к параличам от сдавления и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии

Table 12. Clinical and neurophysiological differential diagnostic markers for hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Маркер в пользу ННСПС The marker in favor of HNPP	AUROC	Чувствительность, % The sensitivity, %	Специфичность, % The specificity, %
Возраст дебюта <33 лет Age of debut <33 years	0,728	60	72
Латентность дМ-волны с m.ADM <3,7 мс (дист. 8 см) Latency of the dM-wave with m.ADM <3.7 ms (dist. 8 cm)	0,724	76	71
Латентность дМ-волны с m.AH <4,8 мс (дист. 8 см) Latency of the dM wave, m.AH <4.8 ms (dist. 8 cm)	0,752	62	85
СПм по локтевому нерву на уровне локтя <37,5 м/с CVm along the ulnar nerve at the elbow <37.5 m/s	0,821	71	73
СПс по срединному нерву на уровне кисти <48 м/с (дист. 14 см) CVs along the median nerve on the wrist <48 m/s (dist. 14 cm)	0,881	68	93

Наличие БП по срединному нерву на любом участке характерно для ХВДП и исключает ННСПС. Наличие БП по локтевому нерву на уровне локтевого сустава характерно для ННСПС и исключает ХВДП
The presence of CB along the median nerve at any site is characteristic of CIDP and excludes HNPP. The presence of CB along the ulnar nerve at the level of the elbow joint is characteristic of HNPP and excludes CIDP

Примечание. ННСПС — наследственная нейропатия со склонностью к параличам от сдавления; AUROC — площадь под ROC-кривой; дМ-волна — моторный ответ на стимуляцию дистальной точки; m.ADM — мышца, отводящая мизинец; m.AH — мышца, отводящая большой палец стопы; СПм — скорость проведения по моторным волокнам; СПс — скорость проведения по сенсорным волокнам; БП — блок проведения; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.
Note. HNPP — hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; AUROC — area under receiver operating characteristic; dM-wave — the distal motor response; m.ADM — the muscle abductor digiti minimi; m.AH — the muscle abductor hallucis; CVm — the conduction velocity along of motor fibers; CVs — the conduction velocity along of sensory fibers; CB — the conduction block; CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Обсуждение

Электронейромиография является «золотым стандартом» диагностики при болезнях периферического нейромоторного аппарата и неотъемлемой частью дифференциально-диагностического алгоритма при хронических полинейропатиях. Нейрофизиологическое обследование может ответить на следующие вопросы врача: есть ли у пациента нарушения функции исследованных периферических нервов, какие волокна поражены: двигательные и/или чувствительные.

Результат нейрофизиологического обследования подтверждает вовлечение в процесс периферических нервов, но не позволяет определить нозологический вариант болезни. Однако информация о типе нарушения — аксональном или демиелинизирующем — сужает диагностический алгоритм. Среди хронических сенсомоторных полинейропатий ремиттирующего течения особого внимания заслуживают 2 нозологии: ХВДП и ННСПС, при которых верифицируется демиелинизирующий паттерн поражения периферических нервов. В настоящее время определены электродиагностические критерии ХВДП [5], без соотнесения с которыми невозможно финализировать диагноз и назначить патогенетическую терапию. Опубликовано достаточно исследований, посвященных ЭНМГ-изме-

нениям при ННСПС и ХВДП [12, 15–26]. Несмотря на это, сохраняется проблема интерпретации ЭНМГ-картины при этих 2 нозологиях. Даже строгое следование критериям диагностики не застраховывает от ошибок, в связи с чем обсуждение особенностей нейрофизиологической картины при указанных нозологиях по-прежнему остается актуальным.

В 2018 г. F. Robert-Varvat и соавт. обследовали 51 пациента с ННСПС и выявили следующие характерные изменения: замедление СПм на уровне локтевого сустава при исследовании по крайней мере 1 локтевого нерва (97,5 %), увеличение латентности дМ-волны при исследовании по крайней мере 1 малоберцового нерва (95,8 %) и увеличение латентности дМ-волны при исследовании срединных нервов с 2 сторон (89 %) [17]. Аналогичные результаты были получены другими авторами [12, 18–20, 23–26] и подтверждены в нашей работе. Во всех исследованиях продемонстрированы характерные для ННСПС нарушения с преимущественным вовлечением срединных, локтевых и малоберцовых нервов соответственно с локальным поражением на уровне лучезапястных, локтевых и голеностопных суставов. Однако коллеги из Италии [26], проанализировав фенотипическую и нейрофизиологическую гетерогенность у 39 пациентов с ННСПС из 16 семей, отметили, что по данным электрофизио-

логического обследования нарушения проводящей функции нервов могут варьировать от локальных, на уровне мест, типичных для их компрессии, до диффузных и достаточно равномерных, что характерно для полинейропатии. Этот факт, а также наличие вариантов ХВДП, различающихся по клинико-нейрофизиологическим признакам, по-прежнему определяют трудности дифференциальной диагностики ННСПС и ХВДП. В нашем исследовании ни у одного пациента с ННСПС при ЭНМГ-исследовании диффузных изменений, характерных для длиннозависимой демиелинизирующей полинейропатии, выявлено не было.

Сопоставление нейрофизиологических данных у пациентов с ННСПС и ХВДП проводилось и ранее, однако таких работ опубликовано немного. Заслуживает внимания выполненный в 2000 г. P.B. Andersson и соавт. ретроспективный анализ результатов ЭНМГ-обследования пациентов с ННСПС ($n = 9$) и ХВДП ($n = 22$) [21]. Несмотря на малое число включенных в исследование пациентов с ННСПС, авторы отметили, что среднее значение СПс составило $85,6 \pm 10,6 \%$ от нижней границы нормы и было значительно ниже, чем при ХВДП ($114,3 \pm 20,1 \%$; $p < 0,0001$). В отличие от коллег, в нашем исследовании, включающем большую по объему выборку, достоверно более низкая величина СПс у пациентов с ННСПС по сравнению с ХВДП была выявлена только при исследовании чувствительных волокон срединного нерва на уровне кисти ($p = 0,000003$).

Замедление СПм периферических нервов в дистальных участках (по срединному и локтевому нервам — на уровне предплечий, по малоберцовому и большеберцовому нервам — на уровне голени) отмечено P.B. Andersson и соавт. в 31 % (10/32) случаев ННСПС, при этом среднее значение СПм оказалось в пределах нормы ($106,4 \pm 12,9 \%$), в отличие от ХВДП ($86,2 \pm 23,2 \%$; $p < 0,001$). В нашем исследовании достоверно более низкие величины СПм также были получены при ХВДП в дистальных участках срединного и глубокого малоберцового нервов, однако величина СПм по локтевому нерву на уровне локтевого сустава, напротив, оказалась достоверно ниже при ННСПС, чем при ХВДП ($p = 0,0000003$). В ходе ROC-анализа нами была определена пороговая величина этого параметра — $< 37,5$ м/с, со специфичностью 73 % и чувствительностью 71 % указывающая на ННСПС.

Увеличение латентности дМ-волны при ННСПС было отмечено P.B. Andersson и соавт. в 78 % (25/32) случаев. Средние значения латентности дМ-волны при ННСПС оказались больше ($118,5 \pm 31,0 \%$ от верхней границы нормы), чем при ХВДП ($103,2 \pm 31,6 \%$; $p < 0,05$), кроме латентности дМ-волны с мышцы, отводящей большой палец стопы (m.АН). Достоверно более низкие величины латентностей дМ-волн при ННСПС по сравнению с ХВДП с m.АН, а также с m.ADM отмечены и в настоящем исследовании, что демонстрирует ROC-анализ пороговых значений этих величин.

Возможности ЭНМГ-исследования в дифференциальной диагностике ННСПС и ХВДП у детей до 18 лет представлены польскими исследователями в ретроспективном анализе, включившем 18 детей с ХВДП и 7 детей с ННСПС [22]. Показано, что критериям ХВДП (EFNS/PNS 2010) удовлетворяли протоколы 17 (94 %) из 18 детей с ХВДП и 3 (43 %) из 7 детей с ННСПС. Длительность негативной фазы дМ-волны с мышц кисти и стоп > 9 мс выявлена у 14 (78 %) из 18 пациентов с ХВДП и ни у одного пациента с ННСПС (в среднем 10,0 мс против 5,8 мс, $p < 0,05$). Несмотря на то, что в нашем исследовании обследованы взрослые, общая направленность изменений оказалась схожей, при этом значение медианы длительностей негативных фаз дМ-волн с мышц кисти и стопы при ХВДП оказалось меньше: $> 7,5$ мс при ХВДП и < 7 мс при ННСПС.

С нашей точки зрения, особого внимания заслуживают результаты анализа особенностей локализации БП при ХВДП и ННСПС. В обсуждаемом выше исследовании БП ($> 30 \%$) зарегистрирован у 16 (88 %) из 18 детей с ХВДП и у 2 (28 %) из 7 детей с ННСПС, в последнем случае при исследовании локтевого и малоберцового нервов в местах, типичных для их компрессии [22]. В нашем исследовании с большей выборкой пациентов получены аналогичные результаты, однако анализ локализации БП в исследованных нервах продемонстрировал отличие от данных, опубликованных ранее: БП по моторным волокнам срединного нерва регистрировался на предплечье и в точке Эрба у каждого 2-го пациента с ХВДП и ни в одном случае при ННСПС; наличие БП по моторным волокнам локтевого нерва на уровне предплечья было характерно для ХВДП ($n = 19/25$; 76 %), а на уровне локтевого сустава — для ННСПС ($n = 11/15$; 73 %).

Дополнительно упомянутые выше авторы отметили у 3 (43 %) из 7 пациентов с ННСПС и у 4 (22 %) из 18 пациентов с ХВДП наличие паттерна интактности икроножного нерва (“sural sparing pattern”) [22], однако в нашем исследовании указанный паттерн не выявлен ни в одном случае.

Выводы

В ходе настоящего исследования впервые на самой большой выборке пациентов проведен детальный сравнительный анализ нейрофизиологических параметров исследования моторных и сенсорных волокон периферических нервов у пациентов с ННСПС и ХВДП в период манифестации клинической симптоматики. Определены ЭНМГ-маркеры (см. табл. 12), помогающие в дифференциальной диагностике 2 выбранных хронических демиелинизирующих нейропатий: ХВДП и ННСПС. Следует учитывать невысокие значения чувствительности и специфичности данных маркеров, оценивать их в совокупности с клинико-анамнестическими и другими параклиническими данными у пациентов с хронической полинейропатией или множественной мононейропатией ремиттирующего течения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hauw F, Fargeot G., Adams D. et al. Charcot–Marie–Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol* 2021;28(9):2846–54. DOI: 10.1111/ene.14950
- Iijima M. Phenotypes of Charcot–Marie–Tooth syndrome and differential diagnosis focused in inflammatory neuropathies. *Brain Nerve* 2016;68(1):31–42. DOI: 10.11477/mf.1416200343
- Campagnolo M., Taioli F., Cacciavillani M. et al. Sporadic hereditary neuropathies misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Pitfalls and red flags. *J Peripher Nerv Syst* 2020;25(1):19–26. DOI: 10.1111/jns.12362
- Özel G., Maisonnobe T., Guyant-Maréchal L. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(7–8):575–7. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.11.012
- Van den Bergh P., van Doorn P., Hadden R. 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 Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455
- Xie Y., Lin Z., Liu L. et al. Genotype and phenotype distribution of 435 patients with Charcot–Marie–Tooth disease from central south China. *Eur J Neurol* 2021;28(11):3774–83. DOI: 10.1111/ene.15024
- Barreto L.C., Oliveira F.S., Nunes P.S. et al. Epidemiologic study of Charcot–Marie–Tooth disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2016;46(3):157–65. DOI: 10.1159/000443706
- Korinthenberg R., Trollmann R., Plecko B. et al. Differential diagnosis of acquired and hereditary neuropathies in children and adolescents–consensus-based practice guidelines. *Children (Basel)* 2021;8(8):687. DOI: 10.3390/children8080687
- Grimm A., Vittore D., Schubert V. et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2016;127(7):2618–24. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.009
- Буланова В.А., Дружинин Д.С. Рецидивирующая невропатия малоберцовых нервов у подростка: клиническое наблюдение. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(2):65–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-2-65-69
- Bulanova V.A., Druzhinin D.S. Recurrent peroneal neuropathy in adolescent: clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(2):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-2-65-69
- Felice K., Poole R., Blaivas M., Albers J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies masquerading as slowly progressive polyneuropathy. *Eur Neurol* 1994;34(3):173–6. DOI: 10.1159/000117033
- Pareyson D., Scaioni V., Taroni F. et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2–12 deletion. *Neurology* 1996;46(4):1133–7. DOI: 10.1212/wnl.46.4.1133
- Wong E., DeOrchis V., Stein B., Herskovitz S., Davidenkow syndrome: A phenotypic variant of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* 2018;57(3):E108–E110. DOI: 10.1002/mus.25985
- Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 4th edn. Oxford University Press, 2013. 1176 p.
- Савицкая Н.Г., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. и др. Клинико-электрофизиологический анализ семейных случаев наследственной невропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления. *Неврологический вестник* 2001;33(3–4):5–9. DOI: 10.17816/nb80835
- Savitskaya N.G., Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. et al. Clinical and electrophysiological analysis of family cases of hereditary neuropathy with a predisposition to paralysis from compression. *Nevrologicheskiy vestnik = Neurological Bulletin* 2001;33(3–4):5–9. (In Russ.). DOI: 10.17816/nb80835
- Dubourg O., Mouton P., Brice A. et al. Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 2000;10(3):206–8. DOI: 10.1016/s0960-8966(99)00103-0
- Robert-Varvat F., Jousserand G., Bouhour F. et al. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy in patients under 30 years old: Neurophysiological data and proposed electrodiagnostic criteria. *Muscle Nerve* 2018;57(2):217–21. DOI: 10.1002/mus.25666
- Gouider R., LeGuern E., Gugenheim M. et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995;45(11):2018–23. DOI: 10.1212/wnl.45.11.2018
- Hong Y., Kim M., Kim H. et al. Clinical and electrophysiologic features of HNPP patients with 17p11.2 deletion. *Acta Neurol Scand* 2003;108(5):352–8. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00132.x
- Takahashi S., Chum M., Kimpinski K. Electrodiagnostic characterization of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Clin Neuromuscul Dis* 2017;18(3):119–24. DOI: 10.1097/CND.0000000000000152
- Andersson P., Yuen E., Parko K., So Y. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* 2000;54(1):40–4. DOI: 10.1212/wnl.54.1.40
- Potulska-Chromik A., Ryniewicz B., Aragon-Gawinska K. et al. Are electrophysiological criteria useful in distinguishing childhood demyelinating neuropathies? *J Peripher Nerv Syst* 2016;21(1):22–6. DOI: 10.1111/jns.12152
- Luigetti M., Del Grande A., Conte A. et al. Clinical, neurophysiological and pathological findings of HNPP patients with 17p12 deletion: a single-centre experience. *J Neurol Sci* 2014;341(1–2):46–50. DOI: 10.1016/j.jns.2014.03.046
- Pabón Meneses R., Azcona Ganuza G., Urriza Mena J. et al. Clinical and neurophysiological findings in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and chromosome 17p11.2 deletion. *Neurologia* 2019;S0213-4853(19)30054-4. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.02.005
- Руденкова О.В., Шмидт И.Р., Скокова О.Н. и др. Алгоритм диагностики наследственных нейропатий со склонностью к параличам от сдавления. *Вертеброневрология. Актуальные проблемы вертеброневрологии. Приложение к журналу. Казань, 2003. С. 48–49.*
- Rudenkova O.V., Schmidt I.R., Skokova O.N. et al. Algorithm for the diagnosis of hereditary neuropathies with a tendency to compression paralysis. *Vertebroneurology. Actual problems of vertebroneurology. App. to the journal. Kazan, 2003. Pp. 48–49. (In Russ.)*
- Attarian S., Fatehi F., Rajabally Y., Pareyson D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol* 2020;267(8):2198–206. DOI: 10.1007/s00415-019-09319-8

Вклад авторов

Д.А. Гришина: сбор и анализ материалов, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Н.А. Супонева: научное руководство исследованием, редактирование статьи.

Authors' contributions

D.A. Grishina: collection and analysis of materials, writing the article, review of publications on the topic of the article;
N.A. Suponeva: scientific management of the research, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 7-5/20 от 09.09.2020).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 7-5/20 dated 09.09.2020).

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74



Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Н.А. Супонева¹, А.С. Арестова¹, Е.А. Мельник¹, А.А. Зимин¹, А.Б. Зайцев², А. Якубу³, Е.С. Щербакова¹, Д.Г. Юсупова¹, Д.А. Гришина¹, Е.В. Гнедовская¹, М.А. Пирадов¹

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

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

³Университет Колумбия; США, 10027 Нью-Йорк, 116-я улица

Контакты: Алина Сафоновна Арестова rizvanova.alina@gmail.com

Введение. Использование международных шкал и опросников является неотъемлемой частью работы с пациентами с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и позволяет объективно оценивать динамику состояния пациента, ответ на терапию, степень инвалидизации и качество жизни. Шкала Medical Research Council для оценки мышечной силы (MRC Muscle Scale) и ее модификация Medical Research Council sum score (MRCss) широко используются у пациентов с поражением периферического нейромоторного аппарата для оценки степени выраженности двигательного дефицита. Однако применение шкалы в Российской Федерации ограничено отсутствием русскоязычной, валидированной версии.

Цель исследования – провести валидацию шкалы MRCss у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией с разработкой русскоязычной версии.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (25 пациентов с типичным вариантом заболевания, 25 – с синдромом Льюиса–Самнера). Первым этапом проведена лингвистическая ратификация оригинальной англоязычной версии шкалы согласно общепринятым рекомендациям. На 2-м этапе валидации проведена оценка психометрических показателей разработанного русскоязычного варианта шкалы: надежности, содержательной валидности, чувствительности.

Результаты. Получена русскоязычная версия шкалы MRCss, которая продемонстрировала высокий уровень надежности, чувствительности и валидности.

Заключение. По результатам проведенной работы представлена валидированная, русскоязычная версия шкалы MRCss, рекомендованная для клинической и научно-исследовательской работы у русскоязычных пациентов.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, полинейропатия, валидация, лингвокультурная адаптация, MRCss

Для цитирования: Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74

Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

N.A. Suponeva¹, A.S. Arestova¹, E.A. Melnik¹, A.A. Zimin¹, A. B. Zaytsev², A. Yakubu³, E.S. Sherbakova¹, D.G. Yusupova¹, D.A. Grishina¹, E.V. Gnedovskaya¹, M.A. Piradov¹

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;

³Columbia University; 116th Street and Broadway, New York 10027, USA

Contacts: Alina Safovna Arestova rizvanova.alina@gmail.com

Background. The use of rating scales and questionnaires is essential in an evaluation of disease course, treatment response, the disability level and quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The Medical Research Council (MRC) scale and its modification Medical Research Council sum score (MRCss) are widely used for measurement of motor deficit in patients with neuromuscular disorders. However, its usage is limited by the absence of the validated version for Russian-speaking patients.

Aim. To validate MRCss scale in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with development of a Russian version.

Materials and methods. We enrolled 50 patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (25 with typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and 25 with Lewis–Sumner syndrome). At the first step we conducted linguocultural ratification according to the standard protocol. At the second step the psychometric parameters were evaluated, such as reliability, validity and sensitivity.

Results. The developed Russian version of MRCss scale demonstrated the high level of reliability, validity and sensitivity.

Conclusion. As a result, we developed a validated Russian version of MRCss scale, recommended for clinical practice and research.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, polyneuropathy, validation, linguocultural ratification, MRCss

For citation: Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74

Введение

Шкала Medical Research Council (MRC) для оценки мышечной силы была впервые опубликована в 1943 г. в документе «Руководство по исследованию поражений периферических нервов» (Военный меморандум № 7). В последующем публикация многократно переиздавалась и цитировалась, а общепринятая шкала MRC стала самой распространенной для оценки силы мышц [1]. Шкала представляет собой оценку силы 6 групп мышц с градацией в баллах от 0 (плегия) до 5 (норма).

В 1988 г. R.P. Kleweg и соавт. предложили проводить с использованием шкалы MRC суммарную оценку симметричных мышц у пациентов с синдромом Гийена–Барре для выявления ранних изменений и выраженности двигательного дефицита, где 60 баллов соответствовали норме, 0 – тетраплегии. Впоследствии модификация шкалы MRC получила название Medical Research Council sum score (MRCss) и продемонстрировала хорошую чувствительность и межэкспертную согласованность для пациентов не только с синдромом Гийена–Барре, но и с хроническими дизиммунными нейропатиями [2–4].

Цель работы – провести валидацию шкалы MRCss у пациентов с хроническими воспалительными демиелинизирующими полинейропатиями с разработкой русскоязычной версии.

Материалы и методы

Лингвокультурная адаптация и валидация шкалы были проведены в соответствии с Открытой лицензией правительства Великобритании ([https://www.national-](https://www.national-archives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/)

[archives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/](https://www.national-archives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/)), позволяющей использовать данную шкалу в том числе с целью ее валидации.

По доступным нам источникам, данных о ранее проведенной валидации шкалы MRCss в нашей стране найдено не было.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Процесс валидации состоял из 2 этапов: лингвистической ратификации оригинальной англоязычной версии шкалы, которая проводилась согласно общепринятым рекомендациям, и оценки психометрических свойств шкалы [5, 6].

На 1-м этапе оригинальная версия шкалы была переведена на русский язык 2 медицинскими переводчиками независимо друг от друга. Далее перевод был направлен на обратный перевод переводчику – носителю английского языка с медицинским образованием. После этого разработанная русскоязычная версия шкалы была обсуждена на заседании экспертной комиссии в составе переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участия в переводе, неврологов-специалистов в области нервно-мышечных болезней и медицинско-го статистика.

Следующим этапом было проведение пилотного тестирования утвержденной русскоязычной версии у 15 пациентов с хроническими воспалительными демиелинизирующими полинейропатиями: типичным

(тХВДП) и мультифокальным вариантом (синдром Льюиса–Самнера, СЛС). В пилотном исследовании все пациенты были носителями русского языка. Тестирование производилось 2 независимыми неврологами с интервалом оценки 30–40 мин. Сложностей при понимании и интерпретации шкалы у исследователей не возникло.

На 2-м этапе валидации проведена оценка психометрических показателей шкалы: надежности, содержательной валидности, чувствительности. Для этого 2 врача-невролога, специалисты в области нервно-мышечных болезней, проводили оценку по шкале MRCss. Оценки 1-го врача были обозначены как «А», 2-го — «В». В соответствии с хронологическим порядком полученные данные обозначались в следующем виде: «А₁» — 1-я оценка первым врачом, «В₁» — 1-я оценка вторым врачом, «А₂» — 2-я оценка первым врачом и «А₃» — 3-я оценка первым врачом.

Надежность шкалы отражает ее устойчивость к ошибкам измерения разного рода и включает ряд психометрических параметров [7], среди которых в данном исследовании оценивались следующие: надежность, валидность, внутренняя и межэкспертная согласованность и чувствительность.

С помощью метода тест–ретест оценивали устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени (А₁–А₂). В рамках данного метода изучали связь между оценками по шкале, полученными с интервалом 30–40 мин. При исследовании внутренней согласованности рассчитывали коэффициент альфа Кронбаха (пороговое значение ≥0,6). Межэкспертная согласованность характеризует степень расхождения в оценках 2 разных исследователей при тестировании одного и того же пациента при условии неизменной симптоматики. Для количественной оценки межэкспертной согласованности (А₁–В₁) проводилось повторное обследование

больного 2 врачами с интервалом 2 ч с последующим вычислением коэффициента каппа Коэна (пороговое значение ≥0,7).

Исследование **содержательной валидности** выполняли путем опроса 3 врачей-неврологов с опытом работы не менее 5 лет относительно того, насколько содержание шкалы соответствует задачам, для решения которых она используется. Оценка проводилась по 10-балльной шкале.

Исследование **чувствительности шкалы** включало сравнение оценки при первом и финальном визитах (А₁–А₃) и проверку гипотезы о том, что шкала эффективно выявляет динамику степени пареза с помощью непараметрических статистических критериев. С этой целью пациенты были осмотрены с интервалом 3 мес между визитами.

Во 2-м этапе валидации приняли участие 50 пациентов (из них 35 мужчин) с тХВДП ($n = 25$) и СЛС ($n = 25$). Медиана возраста пациентов во всей выборке составила 49,5 (40–59) года, в группах СЛС и тХВДП — 56 (48–60) и 47 (33,5–54,0) лет соответственно. Медиана оценки по шкале MRCss при 1-м визите составила 54,5 (46–59) балла в общей выборке, в группах СЛС и тХВДП — 59,5 (44–50) и 50 (44–58) баллов соответственно, без значимых различий (критерий Манна–Уитни, $p = 0,300$). Здесь и далее данные приведены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме (IQR). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистический анализ данных. Расчет достаточного объема выборки проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями [8]. Выборка 50 человек была достаточной при допущении отклонения выборочного среднего от среднего генеральной совокупности на 8 баллов (диапазон оценок по шкале 0–60 баллов).

Распределение данных не соответствовало нормальному, что определило использование непараметрических

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование на момент 1-го визита

Table 1. The patients' data at the first visit

Группа пациентов Patients' group	Оценка по шкале MRCss, баллы MRCss, points	Пол Sex		Возраст, лет Age, years
		Мужской Male	Женский Female	
СЛС ($n = 25$) LSS ($n = 25$)	59,5 (44–50)	19	6	56 (48–60)
тХВДП ($n = 25$) tCIPD ($n = 25$)	50 (44–58)	16	9	47 (33,5–54,0)
Вся выборка ($n = 50$) Total ($n = 50$)	54,5 (46–59)	35	15	49,5 (40–59)

Примечание. Данные представлены в виде Ме (IQR) — медиана и межквартильный размах. тХВДП — типичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; СЛС — синдром Льюиса–Самнера.

Note. Data are presented as Me (IQR) — median and interquartile range. tCIPD — typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; LSS — Lewis–Sumner syndrome.

методов статистического анализа. При исследовании психометрических параметров шкалы применяли следующие методы статистического анализа данных: ретестовую надежность оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена; внутреннюю и межэкспертную согласованность — посредством коэффициентов альфа Кронбаха и каппа Коэна соответственно; чувствительность — посредством критерия Уилкоксона. 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

После пилотного тестирования было проведено повторное заседание экспертной комиссии, на котором утверждена финальная русскоязычная версия шкалы (см. приложение).

Психометрические свойства русскоязычной версии шкалы MRCss. При исследовании ретестовой надежности (A_1-A_2) коэффициент корреляции Спирмена (r) составил 1 ($p < 0,0001$), что подтверждает устойчивость русскоязычной версии шкалы MRCss к ошибкам, связанным с фактором времени.

В ходе исследования внутренней согласованности шкалы MRCss показано, что коэффициент альфа Кронбаха (α) составляет 0,87 ($p < 0,001$), что подтверждает ее очень высокий уровень.

Анализ межэкспертной согласованности (A_1-B_1) выявил коэффициент каппа Коэна (κ) на уровне, равном

1 ($p < 0,0001$), что говорит о полном соответствии оценок 2 экспертов.

В ходе экспертной оценки, проведенной в рамках исследования **содержательной валидности**, получен высокий уровень показателя: 9,2 из 10 баллов.

Чувствительность шкалы. Медиана оценок по шкале при 1-м визите врача составила 56 (48–59) баллов, при последнем — 56,5 (51–59) балла. Их сравнение показало значимые изменения показателей (критерий Уилкоксона, $p = 0,0001$), что говорит о высокой чувствительности шкалы при оценке выраженности пареза.

Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы MRCss представлены в табл. 2.

Оценка в баллах по шкале MRCss при исследовании левой и правой половины тела в группе СЛС составила 28 (23,5–30) слева и 27,5 (24–30) справа, в группе тХВДП — 27 (22,5–30,0) слева и 27 (23,0–29,3) справа. При сравнении результатов оценки не выявлено значимых различий для выбранных нозологических форм ($p = 0,631$ и 0,769 соответственно) (табл. 3).

Обсуждение

Шкала MRCss заполняется врачом и включает оценку по 5-балльной шкале 6 групп мышц с двух сторон, на основании чего рассчитывается итоговый, суммарный балл, где значение 60 соответствует норме, 0 — тетраплегии. На этапе перевода текста сложностей не возникло. Шкала является простой, удобной в использовании и не требует от врача больших временных затрат. В результате 2-го этапа валидации продемон-

Таблица 2. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы MRCss

Table 2. Psychometric parameters of the Russian version of MRCss

Показатель Parameter		Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение показателя Treshold value	Результат Result	
				Значение Value	<i>p</i>
Надежность Reliability	Ретестовая (A_1-A_2) Test-retest (A_1-A_2)	Корреляция по Спирмену Spearman's correlation	$\geq 0,8$	1	0,0001
	Внутренняя согласованность (A_1) Internal consistency (A_1)	Альфа Кронбаха Cronbach's alpha	$\geq 0,8$	0,87	0,001
	Межэкспертная согласованность (A_1-B_1) Interrater Reliability (A_1-B_1)	Каппа Коэна Cohen's kappa	$\geq 0,7$	1	0,0001
Валидность Validity	Содержательная валидность Content validity	Экспертная оценка Expert assessment	$\geq 7/10$	9,2/10	
Чувствительность Sensitivity	Чувствительность (A_1-A_3) Sensitivity (A_1-A_3)	W-критерий Уилкоксона W-criteria	$p < 0,05$	-3,94	0,0001

Таблица 3. Разница баллов по шкале MRCss при исследовании каждой стороны по отдельности
Table 3. The difference of MRCss in assessment of each side

Заболевание Disease		Оценка по MRCss слева, баллы MRCss points, left side	Оценка по MRCss справа, баллы MRCss points, right side	p
СЛС LSS	25 %	23,5	24	0,631
	Медиана Median	28	27,5	
	75 %	30	30	
тХВДП tCIDP	25 %	22,5	23	0,769
	Медиана Median	27	27	
	75 %	30	29,3	

Примечание. Данные представлены в виде Me (IQR) – медиана и межквартильный размах. Для сравнения пациентов с СЛС и тХВДП применялся критерий Манна–Уитни. тХВДП – типичная хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; СЛС – синдром Льюиса–Самнера.
Note. Data are presented as Me (IQR) – median and interquartile range. The Mann–Whitney test was used to compare patients with LSS and tCIDP. tCIDP – typical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; LSS – Lewis–Sumner syndrome.

стрированы высокая надежность и чувствительность шкалы, несмотря на разнородность выборки. Сравнительный анализ разницы сторон по двигательному дефициту в группах тХВДП и СЛС не показал значимых различий. Наряду с тем фактом, что у 6 пациентов с СЛС с наличием двигательного дефицита суммарный балл по шкале составил 60 (норма), продемонстрировано ограничение ее использования у пациентов с СЛС, клиническая картина которых представлена асимметричным, мультифокальным двигательным де-

фицитом преимущественно дистальных отделов рук и ног [9].

Заключение

Проведена лингвокультурная адаптация шкалы MRCss с разработкой ее русскоязычной версии. Оценка психометрических свойств шкалы продемонстрировала ее высокую надежность, чувствительность и валидность. Данная версия рекомендована к использованию в научно-исследовательской и клинической работе.

Русскоязычная валидированная версия шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRCss)
Russian-language validated version of the Medical Research Council sum score (MRCss)

Суммарная оценка достигается путем тестирования силы 6 групп мышц с 2 сторон в соответствии со шкалой MRC (мышечная сила оценивается в баллах от 0 до 5). Суммарная оценка может составлять от 0 (полный паралич) до 60 баллов (нормальная сила).

Оценка мышечной силы Muscle strength assessment	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side
Отведение плеча Shoulder abductor		
Сгибание в локтевом суставе Elbow flexion		
Разгибание запястья Wrist extension		
Сгибание бедра Hip flexion		
Разгибание в коленном суставе Knee extension		
Тыльное сгибание стопы Ankle dorsiflexion		
Сумма баллов Sum score		

Движение и сокращение мышц отсутствуют = 0 / No movement, no contraction = 0

Видимое сокращение мышц без движения в суставе = 1 / Visible contraction without movement = 1

Движение возможно без преодоления силы тяжести = 2 / Movement, but only with gravity eliminated = 2

Движение возможно с преодолением силы тяжести = 3 / Movement against gravity = 3

Движение осуществляется при оказываемом сопротивлении, но мышечная сила снижена = 4 / Movement against resistance, but weaker than normal = 4

Нормальная сила мышц = 5 / Normal strength = 5

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. HM Stationery Office, 1976. P. 70.
2. Kleyweg R.P., Van der Meche F.G.A., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology* 1988;38(10):1639. DOI: 10.1212/WNL.38.10.1639
3. Kleyweg R.P., Van der Meche F.G.A., Schmitz P.I.M. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14(11):1103-9. DOI: 10.1002/mus.880141111
4. Merkies I.S.J., Schmitz P.I.M., van der Meche F.G.A. et al. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):596-601. DOI: 10.1136/jnnp.72.5.596
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. 320 с.
6. 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: 10.1016/08954356(93)90142-n
7. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Практическая медицина, 2018. 696 с.
Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 696 p. (In Russ.)
8. Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010;1(1):55. DOI:10.4103/0974-7788.59946
9. Fargeot G., Maisonnobe T., Psimaras D. et al. Comparison of Lewis-Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *Eur J Neurol* 2020;27(3):522-8. DOI: 10.1111/ene.14101

Вклад авторов

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина: разработка концепции и дизайна исследования, координация исследования, написание статьи;
 А.С. Арестова: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Е.А. Мельник: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

А.А. Зимин: статистический анализ данных;

А.Б. Зайцев, А. Якубу, Е.С. Щербакова: получение данных для анализа;

Д.Г. Юсупова, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов: координация исследования.

Authors' contributions

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

A.S. Arestova: development of design and coordination of the study, analysis of the data obtained, writing the article, review of publications on the topic of the article;

E.A. Melnik: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained;

A.A. Zimin: statistical analysis;

A.B. Zaytsev, A. Yakubu, E.S. Sherbakova: obtaining data for analysis;

D.G. Yusupova, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov: coordination of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

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

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

А. Якубу / A. Yakubu: <https://orcid.org/0000-0001-5434-4966>

Е.С. Щербакова / E.S. Sherbakova: <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>

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

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

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

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 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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Neurology. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.02.2023. **Принята к публикации:** 01.03.2023.

Article submitted: 01.02.2023. **Accepted for publication:** 01.03.2023.

Опыт применения нусинерсена в качестве патогенетической терапии у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Республике Башкортостан

С.В. Умутбаев¹, Л.Ш. Мурзабаева¹, М.А. Кутлубаев¹, А.В. Шишигин¹, Т.Н. Шарипов¹,
Е.В. Сайфуллина², Р.В. Магжанов¹

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава России; Россия, 450005 Уфа, ул. Достоевского, 132;

²ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74

Контакты: Лейсан Шарифулловна Мурзабаева murzabaevalsh@mail.ru

Введение. Спинальной мышечной атрофией (СМА) болеет 1 из 13 тыс. человек. До 2016 г. она считалась неизлечимым заболеванием, но после одобрения препарата нусинерсен ситуация изменилась. Эффективность терапии нусинерсеном известна как у взрослых пациентов, так и у детей. С 2021 г. нусинерсен включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.

Цель исследования – проанализировать опыт применения препарата нусинерсен в качестве патогенетической терапии у пациентов старше 18 лет со СМА 5q в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Нами были обследованы 8 пациентов, получающих патогенетическую терапию нусинерсеном (СМА 2-го типа – 34,5 %, СМА 3-го типа – 65,5 %). Для оценки эффективности терапии использовались Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSSE) и Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (Revised Upper Limb Module, RULM).

Результаты. Среднее количество инъекций – 7,25. Возрастание медианы по шкале HFMSSE составило +2 балла (7,5; при исходной 5,5 балла), а по шкале RULM – +4,5 балла (17; при исходной 12,5 балла). Клинически это выразилось в увеличении мышечной силы, повышении повседневной активности пациентов; также можно отметить уменьшение бульбарных, дыхательных и вегетативных нарушений. Субъективно положительная динамика выражалась в увеличении работоспособности, улучшении эмоционального фона.

Выводы. Применение препарата нусинерсен у взрослых пациентов со СМА 5q в ряде случаев обеспечивает клиническое улучшение. Наличие «ответа в целом» определяется как клинически значимое изменение 1 оцениваемого показателя двигательных функций.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q, нусинерсен, шкала HFMSSE, шкала RULM, взрослые пациенты со спинальной мышечной атрофией

Для цитирования: Умутбаев С.В., Мурзабаева Л.Ш., Кутлубаев М.А. и др. Опыт применения нусинерсена в качестве патогенетической терапии у взрослых пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q в Республике Башкортостан. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):75–80. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-75-80

Experience with nusinersen as a pathogenetic therapy in adult patients with spinal muscular atrophy 5q in the Republic of Bashkortostan

S.V. Umutbaev¹, L.Sh. Murzabaeva¹, M.A. Kutlubayev¹, A.V. Shishigin¹, T.N. Sharipov¹, E.V. Sayfullina², R.V. Magzhanov¹

¹Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ministry of Health of Russia; 132 Dostoevskogo St., Ufa 450005, Russia;

²Republican Medical Genetic Center; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Russia

Contacts: Leisan Sharifullova Murzabaeva murzabaevalsh@mail.ru

Background. Spinal muscular atrophy (SMA) affects 1 in 11,000 people. Until 2016, this was considered an incurable disease, but after the approval of nusinersen, the situation has changed. The efficacy of nusinersen therapy is also known in adult patients, although research is limited due to the majority of studies in infants and children. Nusinersen has been included in the list of “Vital and Essential Medicines” since 2021.

Aim. To analyze the experience of using nusinersen as a pathogenetic therapy for patients over 18 years of age with SMA 5q in the Republic of Bashkortostan.

Materials and methods. We examined eight patients receiving pathogenetic therapy with nusinersen (SMA type 2 – 34.5 %, SMA type 3 – 65.5 %). The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) and the Revised Upper Limb Module (RULM) were used for evaluating the effectiveness of therapy.

Results. The median increase on the HFMSE scale was +2 points (7.5, with the initial 5.5) and on the RULM scale – +4.5 points (17 points, with the initial 12.5). Clinically, this was expressed in an increase in muscle strength, an increase in daily activity; a decrease in bulbar, respiratory and vegetative disorders can also be noted. Subjectively, positive dynamics was noted in the increase in working capacity, improvement of the emotional background.

Conclusion. The use of the drug nusinersen in adult patients with SMA 5q in some cases provides clinical improvement. The presence of an “overall response” is defined as clinically significant change in one assessed measure of motor function.

Keywords: spinal muscular atrophy 5q, nusinersen, HFMSE score, RULM score, adult patients with spinal muscular atrophy

For citation: Umutbaev S.V., Murzabaeva L.Sh., Kutlubaev M.A. et al. Experience with nusinersen as a pathogenetic therapy in adult patients with spinal muscular atrophy 5q in the Republic of Bashkortostan. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):75–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-75-80

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — ауто-сомно-рецессивное наследственное нервно-мышечное заболевание, обусловленное делецией или точечной мутацией в гене *SMN1*, которое приводит к дефициту белка выживаемости и прогрессирующей дегенерации сегментарных мотонейронов [1], что клинически проявляется слабостью и атрофией мышц [2–4].

Выделяют 5 типов СМА: тип 0 — внутриутробный; тип I — с дебютом до 6 мес жизни (болезнь Верднига—Гофмана); тип II — с дебютом в 6–18 мес жизни (болезнь Дубовица); тип III — дебют в возрасте от 18 мес до 20 лет (юношеская форма, болезнь Кутельберга—Веландера); тип IV — поздняя форма. При этом прогрессирующее течение характерно для всех типов СМА независимо от возраста начала болезни.

До 2016 г. СМА считалась неизлечимым заболеванием, но после одобрения препарата нусинерсен ситуация изменилась [5]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендуют нусинерсен в качестве медикаментозной терапии 1-й линии СМА у пациентов всех возрастов, со всеми типами и стадиями болезни [6–9]. В 2019 г. препарат был зарегистрирован в РФ. Нусинерсен представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, способный модифицировать экспрессию гена *SMN2*, тем самым повышая продукцию белка SMN и улучшая двигательную функцию. На основании результатов 2 опорных исследований нусинерсен был одобрен для лечения и повышения качества жизни пациентов со СМА [6, 7]. В систематическом обзоре G. Coratti и соавт. (2021) показано, что нусинерсен обеспечивает улучшение двигательной функции у широкого круга пациентов со СМА 2-го и 3-го типов в течение периода наблюдения 10–14 мес [10].

Снижение активности креатинкиназы в сочетании с тенденцией к увеличению концентрации креатинина во время лечения нусинерсеном свидетельствует о снижении потери мышечной массы с улучшением метаболизма мышечной ткани [11].

Эффективность терапии нусинерсеном также доказана у взрослых пациентов со СМА [12–17], особенно за счет восстановления более «тонких» движений [18].

В настоящее время систематических данных о лабораторных показателях при лечении нусинерсеном по-прежнему недостаточно, и в основном они доступны в опорных исследованиях у младенцев и детей [19, 20]. Поскольку антисмысловые нуклеотиды не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, нусинерсен вводят интратекально. С точки зрения потенциальных побочных эффектов это может иметь значение по сравнению с антисмысловыми олигонуклеотидами, используемыми при других болезнях и применение которых сопровождается в ряде случаев органными токсическими эффектами в виде повышения активности печеночных трансаминаз, развития почечной недостаточности, нарушения коагуляции или развития тромбоцитопении [21, 22].

Нусинерсен был включен в раздел «Патогенетическая терапия» клинических рекомендаций «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q» (2021) и с 9 января 2021 г. — в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [23, 24]. Опыт применения данного препарата у взрослых пациентов со СМА в Российской Федерации ограничен.

Цель работы — проанализировать опыт применения препарата нусинерсен в качестве патогенетической терапии у пациентов старше 18 лет со СМА в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

В настоящее время в Республиканском медико-генетическом центре (г. Уфа) наблюдаются 29 взрослых пациентов со СМА, из которых 10 имеют СМА 2-го типа и 19 — СМА 3-го типа. Средний возраст пациентов — 31,6 года.

Клиническая картина во всех случаях характеризовалась нарастающей мышечной слабостью и атрофией, преимущественно в проксимальных отделах конечностей, и постепенным формированием контрактур из-за ограничения подвижности в суставах. У 7 па-

циентов отмечена деформация позвоночника, что в большинстве случаев требовало хирургической коррекции сколиоза. При естественном течении заболевания осложнялось слабостью дыхательной мускулатуры, вентиляционной недостаточностью, бульбарными нарушениями.

В соответствии с клиническими рекомендациями диагноз СМА во всех случаях подтвержден методом молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SMN1*, с выявлением делеции 7-го и 8-го экзонов [6].

Из 29 пациентов 8 (СМА 2-го типа — 3 пациента, СМА 3-го типа — 5; средний срок от дебюта болезни до начала терапии — 23,5 года) получают патогенетическую терапию препаратом нусинерсен. Ввиду выраженных деформаций и операционного вмешательства на позвоночник 7 пациентам из 8 на начальном этапе препарат вводился интратекально при стандартном люмбальном доступе под контролем мультисрезового компьютерного томографа Aquilion 64 (Toshiba, Япония).

Для оценки эффективности терапии использовались Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) [25] и Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (Revised Upper Limb Module, RULM) [26]. Оценку проводили в дни введения препарата.

Тест 6-минутной ходьбы не вошел в оценку, поскольку 7 из 8 включенных в исследование пациентов утратили способность самостоятельной ходьбы. Среднее количество инъекций по состоянию на март 2023 г. — 7,25.

В связи с гетерогенностью наблюдавшихся пациентов по возрасту дебюта и продолжительности болезни

к моменту начала терапии нусинерсеном, длительности применения препарата оценка эффективности проводилась в виде анализа клинических наблюдений.

Результаты

Препарат нусинерсен назначался в Республиканском медико-генетическом центре, по согласованию с главным внештатным специалистом-неврологом. Введение препарата осуществлялось в условиях отделения неврологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа).

Нусинерсен был назначен 8 пациентам. Первое введение осуществлено в марте 2021 г. По состоянию на март 2023 г. общее число введений составило 61 (от 1 до 8 введений на 1 пациента).

Введение проводилось под контролем мультисрезового компьютерного томографа Aquilion 64 (Toshiba, Япония). Осложнения введения препарата наблюдались у 2 пациентов и выражались в виде постпункционной головной боли, при 2-м введении у 1 пациента наблюдалась ликворея, потребовавшая ушивания постпункционной раны. В дальнейшем постпункционных осложнений удалось избежать благодаря использованию иглы 22G с меньшим калибром.

У 1 пациентки во время пребывания в стационаре была выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19, и 2-е введение препарата нусинерсен было отложено на 5 дней.

Оценка моторного статуса у пациентов со СМА 5q на фоне лечения показала стабилизацию состояния, увеличение мышечной силы, увеличение объема движений в верхних конечностях (см. таблицу).

Эффективность терапии нусинерсеном

Efficacy of nusinersen therapy

Пациент Patient	Возраст, лет Age, years	Пол Gender	Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy	Исходные дан- ные по мотор- ным шкалам Initial data on motor scales	Количество введений Number of injections	Динамика на момент последнего введения Dynamics at the time of the last introduction
I	22	Женский Female	3	HFMSE — 5 RULM — 10	6	HFMSE — 7 RULM — 20
II	35	Женский Female	3	HFMSE — 6 RULM — 29	6	HFMSE — 10 RULM — 36
III	37	Женский Female	2	HFMSE — 4 RULM — 14	5	HFMSE — 8 RULM — 19
IV	24	Женский Female	3	HFMSE — 8 RULM — 36	5	HFMSE — 16 RULM — 37
V	42	Мужской Male	2	HFMSE — 2 RULM — 4	4	HFMSE — 3 RULM — 7
VI	27	Мужской Male	2	HFMSE — 2 RULM — 5	4	HFMSE — 4 RULM — 10
VII	36	Мужской Male	3	HFMSE — 6 RULM — 11	3	HFMSE — 8 RULM — 15
VIII	39	Мужской Male	3	HFMSE — 54 RULM — 37	2	HFMSE — 56 RULM — 37

Примечание. HFMSE — Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит; RULM — Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей.

Note. HFMSE — Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM — Revised Upper Limb Module.

Возрастание медианы по шкале HFMSE составило +2 балла (7,5; при исходной 5,5 балла), а по шкале RULM — +4,5 балла (17; при исходной 12,5 балла).

Клинически это выражалось в увеличении мышечной силы, повышении повседневной активности; также можно отметить уменьшение бульбарных, дыхательных и вегетативных нарушений. Субъективно все пациенты отметили увеличение толерантности к нагрузкам, снижение утомляемости, а также улучшение фона настроения.

Обсуждение

Опыт применения препарата нусинерсен в Республике Башкортостан показал его эффективность при назначении пациентам старше 18 лет. Эндолумбальное введение не вызывает затруднений в случае использования методов лучевой диагностики.

Результаты исследований препаратов патогенетической терапии у взрослых пациентов со СМА 5q в целом согласованы.

Исследование в Германии взрослых пациентов со СМА, в которое были включены результаты наблюдения из 10 нервно-мышечных центров, продемонстрировало повышение показателя по шкале HFMSE по сравнению с исходным результатом на 1,73 балла через 6 мес, на 2,58 балла через 10 мес и на 3,12 балла через 14 мес [13].

В клиническом исследовании L. Maggi и соавт. среди 116 пациентов, 103 из которых имели СМА 3-го типа и 13 — СМА 2-го типа, по шкале HFMSE отмечено значительное улучшение у пациентов с СМА 3-го типа, особенно в пунктах «способность перевернуться с живота на спину через правый бок», «способность лечь из положения сидя», «способность сесть из положения лежа». По шкале RULM у пациентов со СМА 3-го типа значительное улучшение отмечено в пунктах «в плане входного тестирования» и «поднятия обеих рук над головой». А у пациентов со СМА 2-го типа достоверных различий не наблюдалось [14].

В другое исследование было включено 22 пациента, 10 из которых получали лечение нусинерсеном в течение 6–24 мес (в среднем 12 мес), 3 из них потребовалась костная ламинэктомия для интратекального доступа. У 1 пациента после процедуры развилось неддержание мочи. В группе пациентов, получавших лечение нусинерсеном, в среднем величина изменений составила 2,5 % через 12 мес и 3,9 % через 24 мес. Состояние большинства нелеченых пациентов оставалось стабильным; у 3 несколько ухудшилось. Пять пациентов, получавших терапию, субъективно отметили улучшение. Побочные эффекты эндолумбального введения включали головную боль после люмбальной пункции у 5 пациентов, 2 из которых нуждались в хирургическом ушивании постпункционного места введения ввиду ликвореи, а у 1 пациента развился бактериальный менингит, который в свою очередь потребовал стационарного лечения. Три пациента

прекратили лечение через 12–24 мес из-за отсутствия улучшения, рецидивирующей пневмонии или протеинурии [27].

В исследовании B. Stolte и соавт. (2021) были проанализированы лабораторные данные 50 взрослых пациентов со СМА 2-го и 3-го типа, получивших в сумме 404 инъекции нусинерсена. В спинномозговой жидкости (СМЖ) среднее количество лейкоцитов и концентрация лактата оставались стабильными с течением времени. Уровень общего белка СМЖ повысился на 2,9 мг/дл (до 29 мг/л). В среднем количестве тромбоцитов никаких изменений при терапии не наблюдалось. Только у 1 пациента наблюдалась спорадическая легкая тромбоцитопения. Показатели коагуляции и маркеры воспаления были стабильными. Средний уровень креатинина снизился на 0,09 мг/дл (до 0,9 мг/л). Анализ средних уровней печеночных ферментов не выявил существенных изменений во время лечения [12].

Исследование G. Milella и соавт. (2021) показало, что улучшения в тестах HFMSE, RULM и 6-минутной ходьбы наблюдались только после нагрузочной дозы нусинерсена. При сравнении пациентов со СМА и пациентов контрольной группы в СМЖ не было обнаружено существенных различий в рутинных параметрах и маркерах нейродегенерации. Уровень креатинина в сыворотке крови у пациентов со СМА был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы. Соотношение альбумин СМЖ/альбумин сыворотки значительно увеличивалось по сравнению с исходным уровнем до каждой временной точки, без какого-либо дальнейшего увеличения после поддерживающих доз. Признаки синтеза олигоклонального иммуноглобулина были обнаружены у 5 пациентов по сравнению с исходным уровнем. Еще у 3 пациентов признаки синтеза олигоклонального появились после нагрузочной дозы; у 1 пациента были обнаружены интратекальные олигоклональные полосы в период от исходного уровня до 4 поддерживающих доз. Уровень маркеров нейродегенерации не изменился за время наблюдения и не коррелировал с двигательными показателями в начале исследования и в каждый момент времени. Уровни креатинина в сыворотке значимо коррелировали с показателями по HFMSE и RULM в каждый момент времени [28].

G. Coratti и соавт. по результатам проведенного метаанализа обнаружили положительные изменения в ответ на терапию нусинерсеном независимо от типа СМА, возраста пациента или функциональных показателей. Более благоприятные результаты наблюдались у молодых пациентов со СМА 2-го и 3-го типа [10].

По данным, которыми мы располагаем сегодня, патогенетическую терапию нусинерсеном в Российской Федерации получают 78 пациентов старше 18 лет, однако исследований, описывающих эффективность терапии нусинерсеном у взрослых, не представлено. Ограничения могут быть связаны с тем, что препарат внесен в Перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов для медицинского применения только в 2021 г. [23].

Выводы

Таким образом, применение препарата нусинерсен у взрослых пациентов со СМА 5q в ряде случаев обеспечивает клиническое улучшение.

Применение патогенетического лечения у взрослых пациентов оказывает существенное влияние на естественное течение аутосомно-рецессивной СМА с разным возрастом манифестации болезни.

Наличие «ответа в целом» определяется как клинически значимое изменение 1 оцениваемого показателя двигательных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mercuri E., Bertini E., Iannaccone S.T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5):443–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3
2. Sansone V.A., Coratti G., Pera M.C. et al. Sometimes they come back: new and old spinal muscular atrophy adults in the era of nusinersen. *Eur J Neurol* 2021;28(2):602–8. DOI: 10.1111/ene.14567
3. 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
4. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71
5. Park J.M., Min Y.S., Park D., Park J.S. Effect of nusinersen in a late onset spinal muscular atrophy patient for 14 months: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(1):e24236. DOI: 10.1097/MD.00000000000024236
6. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
7. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A. et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504
8. Chiriboga C.A., Swoboda K.J., Darras B.T. et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2016;86(10):890–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002445
9. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J. et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016;388(10063):3017–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8
10. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z
11. Freigang M., Wurster C.D., Hagenacker T. et al. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(5):1049–63. DOI: 10.1002/acn3.51340
12. Stolte B., Nonnemacher M., Kizina K. al. Nusinersen treatment in adult patients with spinal muscular atrophy: a safety analysis of laboratory parameters. *J Neurol* 2021;268(12):4667–79. DOI: 10.1007/s00415-021-10569-8
13. Hagenacker T., Wurster C.D., Günther R. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):317–25. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5
14. Maggi L., Bello L., Bonanno S. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(11):1166–74. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323822
15. Stolte B., Totzeck A., Kizina K. al. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Dis* 2018;11:175628641880324. DOI: 10.1177/1756286418803246
16. Walter M.C., Wenninger S., Thiele S. et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – a prospective observational study. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(4):453–65. DOI: 10.3233/JND-190416
17. Wurster C.D., Winter B., Wollinsky K. et al. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol* 2019;266(1):183–94. DOI: 10.1007/s00415-018-9124-0
18. Yeo C.J.J., Simeone S.D., Townsend E.L. et al. Prospective cohort study of nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(3):257–68. DOI: 10.3233/JND-190453
19. Schneider C., Wassermann M.K., Grether N.B. et al. Motor unit number estimation in adult patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Neurol* 2021;28(9):3022–9. DOI: 10.1111/ene.15005
20. Darras B.T., Farrar M.A., Mercuri E. et al. An integrated safety analysis of infants and children with symptomatic spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen in seven clinical trials. *CNS Drugs* 2019;33(9):919–32. DOI: 10.1007/s40263-019-00656-w
21. Szabó L., Gergely A., Jakus R. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;27:37–42. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.05.002
22. Bennett C.F., Swayze E.E. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2010;50:259–93. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654
23. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. State register of medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.)
24. Клинические рекомендации по лечению заболевания «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. Clinical guidelines for the treatment of the disease “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/593_2. (In Russ.)
25. Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE). Доступно по: <https://ormiz.ru/adm/files/janssen/HFMSE.pdf>. Hammersmith Function Motor Function Scale Expanded (HFMSE). Available at: <https://ormiz.ru/adm/files/janssen/HFMSE.pdf>. (In Russ.)
26. Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (RULM) для использования при СМА. Доступно по: <https://ormiz.ru/adm/files/janssen/RULM.pdf>. Revised Upper Limb Motor Function Module (RULM) for use in SMA. Available at: <https://ormiz.ru/adm/files/janssen/RULM.pdf>. (In Russ.)

27. Moshe-Lilie O., Visser A., Chahin N. et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: observations from a single center. *Neurology* 2020;95(4):413–6. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009914

28. Milella G., Introna A., D'Errico E. et al. Cerebrospinal fluid and clinical profiles in adult type 2–3 spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen: an 18-month single-centre experience. *Clin Drug Investig* 2021;41(9):775–84. DOI: 10.1007/s40261-021-01071-0

Вклад авторов

С.В. Умутбаев: курирование пациентов, редактирование статьи;

Л.Ш. Мурзабаева: курирование пациентов, проведение оценки по шкалам, анализ полученных данных, написание статьи;

М.А. Кутлубаев: редактирование статьи, анализ полученных данных;

А.В. Шишигин, Т.Н. Шарипов: получение данных для анализа;

Е.В. Сайфуллина: курирование пациентов;

Р.В. Магжанов: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.V. Umutbaev: supervision of patients, editing the article;

L.Sh. Murzabaeva: supervising patients, assessing on scales, analyzing the data obtained, writing the article;

M.A. Kutlubaev: editing the article, analysis of the data obtained;

A.V. Shishigin, T.N. Sharipov: obtaining data for analysis;

E.V. Sayfullina: supervising patients;

R.V. Magzhanov: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ш. Мурзабаева / L.Sh. Murzabaeva: <https://orcid.org/0000-0002-4377-567X>

С.В. Умутбаев / S.V. Umutbaev: <https://orcid.org/0000-0002-1935-7232>

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. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава России. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ministry of Health of Russia. All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study and publish the data.

Статья поступила: 13.02.2023. **Принята к публикации:** 13.03.2023.

Article submitted: 13.02.2023. **Accepted for publication:** 13.03.2023.