

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Когнитивные и эмоциональные нарушения  
у взрослых пациентов с миотонической  
дистрофией 1-го типа**

**Расширение спектра клиничко-  
генетических характеристик  
дистального артрогрипоза 5-го типа,  
обусловленного гетерозиготными  
вариантами в гене *PIEZO2***

**Задержка моторного, психического  
и речевого развития и врожденные  
пороки головного мозга: первое описание  
синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким  
в России**

NEUROMUSCULAR

Том 14  
Vol. 14

2 0 2 4

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

www.neuromuscular.ru

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

2 <sup>ТОМ 14</sup>  
'24

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15

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

**Статьи направлять на e-mail:**  
neuromuscular.diseases@gmail.com

*Выпускающий редактор А.В. Лукина  
Корректор Н.А. Виленкина  
Дизайн и верстка Е.В. Степанова*

*Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru*

*Руководитель проекта  
А.Г. Прилепская, 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.  
2024. Том 14. № 2. 1–92.

© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Лайдер Принт».  
142104 Подольск,  
ул. Свердлова, 26.

Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Никитин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики нервных болезней ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. 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 им. акад. Н.П. Бочкова» (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» Минобороны России (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 им. акад. Н.П. Бочкова» (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)

**Кущев Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», 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

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

**Франссен Хессел**, доцент, невролог, отделение неврологии Университетского медицинского центра Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

## The journal of the Regional Public Organization “ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS”

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](http://www.neuromuscular.ru)

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

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

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

FOUNDED IN 2011

2<sup>Vol. 14</sup>  
'24

**Founder:**  
PH “ABV-Press”

**Publisher**  
PH “ABV-Press”, 24 Kashirskoe  
Shosse, Build. 15, Moscow 115478

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Send articles to e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

**Managing Editor A.V. Lukina**  
**Proofreader N.A. Vilenkina**  
**Designer and Maker-up E.V. Stepanova**  
**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Project Manager**  
**A.G. Prilepskaya, [alla@abvpress.ru](mailto: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.  
2024. Volume 14. No. 2. 1-92.

© Design, making-up.  
PH “ABV-Press”, 2024

Pressa Rossii catalogue index: 90986

Printed at the printing house  
“LIDER PRINT”, 26 Sverdlova St.,  
Podolsk 142104, Russia.  
7,500 copies. Free distribution.

[www.nmb.elpub.ru](http://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 the 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 the Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Director of the 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, Dmitriy 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 the European Sleep Research Society (ESRS), Head of the 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 the Research Centre for Medical Genetics, Chief Supernumerary Geneticist for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia (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, Dmitriy 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,** Neurologist, Assistant of the 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

**Urtizberea, Andoni, MD,** Pediatrician, Principal Consultant of the Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director of the 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, Netherlands)

## Содержание

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.К. Ерохина, К.В. Шамтиева, Е.А. Мельник, Д.О. Казаков, С.А. Курбатов, Е.П. Павликова, О.А. Тихонова, Е.А. Мершина, В.Е. Синецын, Д.В. Влодавец*  
**Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа** .....12
- Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, Е.А. Мельник, С.С. Никитин, И.В. Шаркова, О.В. Халанская, Л.А. Бессонова, Е.А. Шестопалова, О.П. Рыжкова, С.И. Трофимова, О.Е. Агранович, С.И. Куцев*  
**Расширение спектра клинико-генетических характеристик дистального артрогрипоза 5-го типа, обусловленного гетерозиготными вариантами в гене *PIEZO2*** .....25
- A. Soufla, M. Schmelz, R. Rukwied, P. Kokotis*  
**Calculating pain sensation in neuropathies** .....38

### ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- К.С. Кочергин-Никитский, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров*  
**Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть II: этиотропные подходы** .....44
- Д.С. Каньшина, Т.А. Ахадов, В.П. Зыков, С.А. Валлиулина, В.Н. Блохина, С.С. Никитин*  
**Транскраниальная магнитная стимуляция в оценке функциональной состоятельности кортикоспинального тракта у детей** .....53
- Н.В. Чебаненко*  
**Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии** .....62

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Л.З. Афандиева, Д.Д. Гайнетдинова, Д.В. И*  
**EBF3-ассоциированный синдром гипотонии, атаксии и задержки психического развития – маска церебрального паралича (описание клинического случая)** ... .68
- О.Б. Кондакова, А.П. Гудкова, С.В. Демьянов, Ю.И. Давыдова, А.А. Лялина, Д.И. Гребенкин, Е.А. Бакович, И.В. Канивец, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов*  
**Задержка моторного, психического и речевого развития и врожденные пороки головного мозга: первое описание синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким в России** .....78

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ..... 92

## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- E.K. Erokhina, K.V. Shamtieva, E.A. Melnik, D.O. Kazakov, S.A. Kurbatov, E.P. Pavlikova, O.A. Tikhonova, E.A. Mershina, V.E. Sinitsyn, D.V. Vlodayets*  
**Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1** .....12
- E.L. Dadali, T.V. Markova, E.A. Melnik, S.S. Nikitin, I.V. Sharkova, O.V. Khalanskaya, L.A. Bessonova, E.A. Shestopalova, O.P. Ryzhkova, S.I. Trofimova, O.E. Agranovich, S.I. Kutsev*  
**Expanding the spectrum of clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis type 5 caused by heterozygous variants in the *PIEZO2* gene** .....25
- A. Soufla, M. Schmelz, R. Rukwied, P. Kokotis*  
**Calculating pain sensation in neuropathies** .....38

### LECTURES AND REVIEWS

- K.S. Kochergin-Nikitskiy, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov*  
**Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part II: etiotropic approaches** .....44
- D.S. Kanshina, T.A. Akhadov, V.P. Zykov, S.A. Valliulina, V.N. Blokhina, S.S. Nikitin*  
**Transcranial magnetic stimulation in assessing the functional capacity of the corticospinal tract in children** .....53
- N.V. Chebanenko*  
**Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy** .....62

### CLINICAL CASE

- L.Z. Afandieva, D.D. Gaynetdinova, D.V. I*  
***EBF3*-associated hypotonia, ataxia and delayed development syndrome – the mask cerebral palsy (case report)** .....68
- O.B. Kondakova, A.P. Gudkova, S.V. Demyanov, Yu.I. Davydova, A.A. Lyalina, D.I. Grebenkin, E.A. Bakovich, I.V. Kanivets, D.S. Demyanov, I.S. Zhanin, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov*  
**Delayed motor, mental and speech development and congenital brain malformations: the first description of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome in Russia** .....78

### INFORMATION FOR AUTHORS..... 92

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

# Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа

Е.К. Ерохина<sup>1</sup>, К.В. Шамтиева<sup>2</sup>, Е.А. Мельник<sup>1, 3</sup>, Д.О. Казаков<sup>1</sup>, С.А. Курбатов<sup>4–6</sup>, Е.П. Павликова<sup>2</sup>, О.А. Тихонова<sup>7</sup>, Е.А. Мершина<sup>2</sup>, В.Е. Синицын<sup>2</sup>, Д.В. Володавец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 117997 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10;

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

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

<sup>6</sup>ООО «Здоровый ребенок»; Россия, 394077 Воронеж, ул. Генерала Лизюкова, 24;

<sup>7</sup>Университетская клиника ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; Россия, 236035 Калининград, ул. 9 Апреля, 60

**Контакты:** Елизавета Константиновна Ерохина [erokhina0310@gmail.com](mailto:erokhina0310@gmail.com)

**Введение.** Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) – наследственное, медленно прогрессирующее мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное экспансией тринуклеотидных (CTG)<sub>n</sub> повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*. Среди клинических проявлений МД1 важное место занимают симптомы поражения центральной нервной системы, в частности когнитивные и эмоциональные нарушения.

**Цель исследования** – оценить характер когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с разными формами МД1 и их влияние на качество жизни.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов с генетически подтвержденной МД1 (средний возраст пациентов – 37,0 ± 12,4 года; из них 36 (60,0 %) мужчин). Всем пациентам проводились нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, краткой шкалы оценки психического статуса, Адденбрукской шкалы III, тестов Векслера, построения пути, символьных и цифровых модальностей, 10 слов Лурии, батареи лобной дисфункции, оценка эмоциональных нарушений с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии, шкалы апатии, оценка качества жизни – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study. Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 53 пациентам с оценкой выраженности поражения белого вещества и атрофии серого вещества.

**Результаты.** В исследование включено 8 (13,3 %) пациентов с врожденной, 19 (31,7 %) – детской, 33 (55 %) – взрослой формой МД1. У группы пациентов с врожденной формой был самый грубый когнитивный дефицит, особенно в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие. Когнитивные нарушения были выявлены и у пациентов со взрослой формой МД1, но меньшей степени выраженности. По сравнению с контролем у пациентов с МД1 значимо чаще определялась апатия ( $p = 0,002$ ), а не тревога и депрессия. При МД1 установлено поражение как белого, так и серого вещества головного мозга, выявлена связь поражения серого вещества с депрессией ( $r = 0,296$ ) и апатией ( $r = -0,291$ ). На качество жизни в большей степени оказывали влияние эмоциональные нарушения (тревога,  $r = -0,577$ ; депрессия,  $r = -0,650$ ; апатия,  $r = -0,545$ ).

**Выводы.** У пациентов с МД1 не определен типичный паттерн когнитивных нарушений, страдают различные домены когнитивных функций. Наиболее выраженный когнитивный дефицит характерен для группы пациентов с врожденной формой заболевания. Выявлена связь поражения серого вещества головного мозга с эмоциональными нарушениями, наличие которых, в свою очередь, снижает качество жизни пациентов с МД1.

**Ключевые слова:** миотоническая дистрофия 1-го типа, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, нейровизуализация

**Для цитирования:** Ерохина Е.К., Шамтиева К.В., Мельник Е.А. и др. Когнитивные и эмоциональные нарушения у взрослых пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):12–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

## Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1

E.K. Erokhina<sup>1</sup>, K.V. Shamtieva<sup>2</sup>, E.A. Melnik<sup>1,3</sup>, D.O. Kazakov<sup>1</sup>, S.A. Kurbatov<sup>4-6</sup>, E.P. Pavlikova<sup>2</sup>, O.A. Tikhonova<sup>7</sup>, E.A. Mershina<sup>2</sup>, V.E. Sinitsyn<sup>2</sup>, D.V. Vlodavets<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Medical Scientific and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

<sup>5</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

<sup>6</sup>LLC "Healthy Child"; 24 Generala Lizyukova St., Voronezh 394077, Russia;

<sup>7</sup>University Clinic of the Immanuel Kant Baltic Federal University; 60 9 Aprelya St., Kaliningrad 236035, Russia

**Contacts:** Elizaveta Konstantinovna Erokhina [erokhina0310@gmail.com](mailto:erokhina0310@gmail.com)

**Background.** Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a hereditary slowly progressive multisystem disease with an autosomal dominant mode of inheritance, caused by the expansion of trinucleotide (CTG)<sub>n</sub> repeats in the 3' untranslated region of the *DMPK* gene. Among the clinical manifestations of DM1, an important place is occupied by symptoms of damage to the central nervous system, in particular cognitive and emotional disorders.

**Aim.** To evaluate the type of cognitive and emotional impairments in patients with different forms of DM1 and their impact on quality of life.

**Materials and methods.** 60 patients with genetically confirmed DM1 were examined (average age 37.0 ± 12.4 years; 36 (60.0 %) of them were men). All patients underwent neuropsychological testing using the Montreal Cognitive Rating Scale, Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's III, Wechsler tests, pathfinding, symbolic and numeric modalities, Luria's 10 Words, Frontal Dysfunction Battery; assessment of emotional disturbances using the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale and the Apathy Scale; quality of life assessment – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study. Brain magnetic resonance imaging was performed in 53 patients to assess the severity of white matter lesions and gray matter atrophy.

**Results.** The study included 8 (13.3 %) patients with congenital, 19 (31.7 %) – childhood, 33 (55 %) – adult forms of DM1. The group of patients with the congenital form had the most severe cognitive deficits, especially in tests of executive functions and visuospatial perception. Cognitive impairment was also characteristic of the adult form, but to a lesser extent. Compared to controls, patients with DM1 were significantly more likely to exhibit apathy ( $p = 0.002$ ) rather than anxiety and depression. In DM1, damage to both the white and gray matter of the brain was established, and a connection between damage to the gray matter and depression ( $r = 0.296$ ) and apathy ( $r = -0.291$ ) was revealed. The quality of life is largely influenced by emotional disorders (anxiety,  $r = -0.577$ ; depression,  $r = -0.650$ ; apathy,  $r = -0.545$ ).

**Conclusion.** In patients with DM1, a typical pattern of cognitive impairment has not been identified; different domains of cognitive functions are affected. The greatest cognitive deficit is typical for the group of patients with the congenital form. A connection between damage to the gray matter of the brain and emotional disorders has been revealed. The presence of the latter reduces the quality of life of patients with DM1.

**Keywords:** myotonic dystrophy type 1, cognitive impairment, emotional disturbances, neuroimaging

**For citation:** Erokhina E.K., Shamtieva K.V., Melnik E.A. et al. Cognitive and emotional disturbances in adult patients with myotonic dystrophy type 1. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-12-24>

### Введение

Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) – наследственное мультисистемное заболевание, для которого характерно поражение центральной нервной системы (ЦНС) с развитием когнитивных и эмоциональных нарушений. Заболевание вызвано экспансией тринуклеотидных (CTG)<sub>n</sub> повторов в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK* (dystrophia myotonica protein kinase) [1]. Увеличение количества повторов в мутантной пре-мРНК способствует ее накоплению в ядре клетки и образованию комплексов с РНК-связывающими белками, участвующими в регуляции альтер-

нативного сплайсинга других пре-мРНК, что в итоге приводит к aberrантной экспрессии ряда генов и нарушению важных внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия [2]. Изменение их функции ведет к нарушению синаптической активности (гены *RAB3A*, *SYN1*), нейрогенеза и синаптогенеза (ген *SLITRK*), работы глутаматергических рецепторов (ген *GRIN1*), агрегации тау-белка (ген *TAU*) [3].

Патоморфологически в головном мозге у пациентов с МД1 были обнаружены накопление и агрегация гиперфосфорилированного тау-белка, образование внутринейрональных нейрофибрилярных клубков

в телах нейронов, как при лобно-височной деменции, в связи с чем МД1 частично можно отнести к генетически детерминированным нейродегенеративным заболеваниям, таким как таупатии [2, 4]. Одновременно при МД1 были выявлены и такие морфологические изменения, как лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, что в большей степени характерно для цереброваскулярной патологии [2].

Полиморфизм генетических нарушений и патоморфологических находок обуславливает сложный паттерн клинической картины когнитивных нарушений при разных формах МД1. У пациентов с врожденной формой продемонстрировано нарушение глобальных когнитивных функций, что ряд авторов относят к нарушению развития [5, 6]. У пациентов же с началом болезни в детском и взрослом возрасте, а в некоторых случаях и в позднем, при проведении нейропсихологического тестирования определялись значительные нарушения памяти, зрительно-пространственного гнозиса, что напоминает проявления классических форм нейродегенеративных заболеваний, иногда развивался полноценный фенотип поведенческой формы лобно-височной деменции [5]. Пациенты с МД1 демонстрировали выраженную апатию, утрату способности к симпатии и эмпатии, расторможенность поведения, которые, в свою очередь, типичны для поведенческой формы лобно-височной деменции, однако у пациентов с МД1 не наблюдалось стереотипного и ритуального поведения, нарушений пищевого поведения, характерных для данной формы деменции [7, 8]. В то же время у пациентов с МД1 описаны нарушения памяти, которые не могут трактоваться вовлечением только лобных и височных долей, что свидетельствует о более гетерогенном характере поражения вещества головного мозга у данной группы больных [9].

На фоне имеющихся когнитивных нарушений, снижения инициативности, способности планирования и принятия решений у многих пациентов с МД1 прослеживаются черты избегающего расстройства личности, проявляющиеся нежеланием заводить новые знакомства, отсутствием интимных отношений из-за страха быть отвергнутыми, избеганием работы, основанной на межличностных взаимоотношениях [10]. В свою очередь личностные нарушения могут приводить к развитию аффективных расстройств, но в настоящее время предполагается, что тревожные и депрессивные симптомы у пациентов с МД1 чаще выражены незначительно, а эмоциональные нарушения могут быть как реакцией на само заболевание, так и следствием поражения ЦНС [11].

Наряду с когнитивно-эмоциональными нарушениями для пациентов с МД1 характерны невровизуализационные признаки поражения вещества головного мозга: генерализованное поражение белого вещества, атрофия серого вещества в различных корковых регио-

нах, базальных ядрах и таламусе [12, 13]. При оценке взаимосвязи невровизуализационных изменений в головном мозге с когнитивными и поведенческими нарушениями при МД1 за последние 20 лет получены противоречивые результаты. Y.G. Weber и соавт. (2010) отметили наличие взаимосвязи между поражением белого вещества головного мозга и нейрокогнитивными симптомами [13]. F. Caso и соавт. (2014) подтвердили связь между когнитивным дефицитом и поражением белого вещества головного мозга, но не серым веществом [14]. R. Levy и соавт. (2006) обнаружили связь между наличием депрессии и изменениями белого вещества в области моста головного мозга, апатией и объемом префронтальной коры и базальных ганглиев, что может свидетельствовать в пользу первичного характера данных нарушений при МД1 [15]. A. Vajrami и соавт. (2017) не обнаружили статистически значимой корреляции между результатами тестирования по Монреальской шкале, оценивающей общий когнитивный статус, и степенью поражения белого вещества по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [16]. Согласно данным литературы, российскими исследователями тоже проводилось тестирование когнитивных нарушений на небольшой выборке пациентов с МД1 ( $n = 20$ ). Констатировано нарушение различных доменов когнитивных функций, что указывает на заинтересованность различных структур головного мозга при МД1, но не было выявлено связи когнитивных нарушений с возрастом пациентов, степенью двигательных нарушений и невровизуализационными данными [17].

Таким образом, исследования, направленные на оценку когнитивно-эмоционального статуса больших выборок пациентов с учетом формы МД1, определение взаимосвязи эмоциональных нарушений с когнитивными, уточнение влияния тех и других на качество жизни больных, являются актуальными в связи с неоднозначностью ранее опубликованных результатов исследований, необходимостью раннего выявления и коррекции когнитивно-эмоциональных нарушений, что способствует улучшению качества жизни пациентов с МД1.

**Цель исследования** — оценить характер когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с разными формами МД1 и их влияние на качество жизни.

### Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов от 18 лет и старше, страдающих МД1. В зависимости от возраста дебюта заболевания пациенты были распределены на 3 группы:

- 1) пациенты с врожденной формой МД1 (дебют до 1 мес) ( $n = 8$ );
- 2) с детской формой МД1 (пациенты с инфантильной (дебют до 10 лет) ( $n = 8$ ) и ювенильной (дебют от 10 до 20 лет) ( $n = 11$ ) формами);

3) с взрослой формой МД1 (пациенты с классической (дебют после 20 лет) ( $n = 27$ ) и поздней (дебют после 40 лет) ( $n = 6$ ) формами) [18].

Критериями включения были генетически подтвержденная МД1 и отсутствие сопутствующих нейродегенеративных и других заболеваний ЦНС (инсульты, травмы, инфекции). Всем пациентам проведен качественный молекулярно-генетический анализ ДНК, в результате которого выявлено увеличение числа копий СТГ-повторов ( $>50$ ) в 3'-нетранслируемой области гена *DMPK*. Критерием исключения было наличие противопоказаний к проведению МРТ головного мозга.

Исследование одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, от всех испытуемых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Группу контроля составили 22 здоровых добровольца, которым проведено нейропсихологическое тестирование, аналогично выполненному пациентам с МД1.

Всем пациентам проведена оценка выраженности поражения мышц с помощью специализированной шкалы MIRS (Muscular Impairment Rating Scale – шкала оценки мышечных нарушений), где 1 – отсутствие мышечного повреждения, а 5 – выраженная дистальная и проксимальная слабость в конечностях.

**Нейропсихологическое тестирование.** Общий когнитивный статус оценивался с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), Адденбрукской шкалы III (Addenbrooke's Cognitive Examination III, ACE-III).

Использование одновременно шкал MoCA и MMSE обусловлено тем, что тесты могут обладать различной чувствительностью в выявлении когнитивных нарушений при разных заболеваниях. В MoCA больше заданий на зрительно-пространственные функции, но меньше заданий на ориентацию, чем в MMSE [19]. Так как на момент исследования не до конца был определен профиль когнитивных нарушений у пациентов с МД1, было неизвестно, какая из шкал оптимальнее в качестве скринингового инструмента.

Различные домены когнитивных функций также были оценены с помощью специализированных шкал. Внимание оценивалось с помощью подшкал внимания и ориентации ACE-III и теста Векслера, субтеста V «Повторение обратной последовательности цифр», теста построения пути (Trail Making Test A). Для исследования исполнительных функций применялись батарея лобной дисфункции, подшкала беглости речи ACE-III, тест построения пути (Trail Making Test B), тест символьных и цифровых модальностей. Память оценивалась с помощью подшкалы памяти ACE-III, теста заучивания 10 слов Лурии и теста Векслера, субтеста V «Повторение прямой последовательности

цифр». Зрительно-пространственные функции оценивались с помощью зрительно-пространственной подшкалы ACE-III, теста Векслера, VI субтеста «Воспроизведение геометрических фигур», теста рисования часов.

Выраженность апатии оценивалась с помощью шкалы апатии [20]. Для выявления тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД). Качество жизни оценивалось с помощью анкеты оценки качества жизни 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study (SF-36), состоящей из 2 блоков: психическое и физическое функционирование.

**Нейровизуализация.** МРТ головного мозга проводилась 53 пациентам с МД1 на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto Siemens Healthineers (Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Т с использованием головной катушки. Протокол МРТ включал T1-, T2- и T2-FLAIR-взвешенные изображения. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) оценивалась по шкале Fazekas (F): F0 (контроль) – отсутствие ГИБВ, F1 – единичные очаги, F2 – наличие как единичных, так и частично сливных очагов, F3 – сливные очаги [21], а также по представленности в различных областях мозга: лобной, теменной, височной, затылочной, перивентрикулярно. Количественная оценка атрофии коры головного мозга проводилась с помощью шкалы Global Cortical Atrophy (GCA), которая используется для оценки церебральной атрофии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и предусматривает оценку 13 разных зон головного мозга. Также в исследовании использовалась шкала атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal lobe Atrophy, MTA), включающая оценку от 0 до 4 баллов, а для оценки теменной атрофии – шкала Koedam (Posterior Atrophy Score of Parietal Atrophy), включающая оценку от 0 до 3 баллов. Пациентов оценивали по отсутствию или наличию атрофии любой степени. Контрольной группе МРТ головного мозга не проводилась.

**Дополнительное обследование.** Всем пациентам проведена лабораторная диагностика с определением уровня гликированного гемоглобина, холестерина, тиреотропного гормона и тироксина.

Результаты проведенного лабораторного тестирования продемонстрировали повышение уровня гликированного гемоглобина у 5 (8,3 %) пациентов, на основании чего им был диагностирован сахарный диабет 2-го типа. Уровень холестерина был повышен у 12 (20 %) пациентов. У 6 (10 %) пациентов в связи с низким уровнем тироксина и повышенным уровнем тиреотропного гормона был диагностирован гипотиреоз.

Результаты лабораторных тестов не имели статистически значимой взаимосвязи с результатами нейропсихологического тестирования (по MoCA, MMSE, ACE-III, ГШТД), с выраженностью атрофии серого вещества (по шкале GCA) и степенью поражения белого вещества (по шкале Fazekas) головного мозга.

На момент проведения нейропсихологического обследования у пациентов не было выраженных нарушений зрения, которые бы мешали тестированию.

**Статистический анализ данных.** Статистический анализ проведен с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных – медиана и квартили. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Качественные показатели по уровням группируемых переменных сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера, количественные показатели – при помощи критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, апостериорные попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Спирмена.

## Результаты

**Общая характеристика групп.** Обследовано 60 пациентов с МД1, из них 24 (40 %) женщины и 36 (60 %) мужчин, средний возраст пациентов составил  $37,0 \pm 12,4$  года. В группу контроля вошло 22 здоровых добровольца, из них 14 (63,6 %) женщин и 8 (36,4 %) мужчин, средний возраст –  $30,9 \pm 10,3$  года.

В рамках обследования были сформированы следующие группы: пациенты с врожденной формой заболевания – 8 (13,3 %), с детской формой – 19 (31,7 %), с классической формой – 33 (55 %). Средняя продолжительность от дебюта симптомов заболевания до включения в исследование составила  $16,6 \pm 10,8$  года. У пациентов с разными формами МД1 была определе-

на статистически значимая разница возраста и продолжительности симптомов заболевания при включении в исследование ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Пациенты с взрослой формой заболевания были статистически значимо старше пациентов с детской и врожденной формами, которые, в свою очередь, не различались между собой по возрасту на момент включения в исследование. Наибольшую продолжительность симптомов болезни имели пациенты с врожденной формой заболевания, которая была статистически значимо больше, чем у пациентов с детской и взрослой формами, однако между последними значимых различий выявлено не было.

При оценке выраженности поражения мышц с помощью шкалы MIRS 1 балл набрали 5 (8,4 %) пациентов, 2 балла – 14 (23,3 %), 3 балла – 21 (35 %), 4 балла – 8 (13,3 %), 5 баллов, свидетельствующих о выраженном двигательном дефиците, – 12 (20 %).

Менее половины (25 (41,7 %)) пациентов получили среднее специальное образование в общеобразовательной школе без дальнейшего обучения в учебных учреждениях, другие 25 (41,7 %) – высшее. Семь (11,7 %) пациентов на момент проведения исследования обучались в колледже или институте, а 3 (5 %) имели только среднее образование. На момент включения в исследование работали лишь 23 (38,3 %) пациента, из них 9 (39,1 %) занимали должности учителя, врача, инженера, юриста, управляющего. Четверо (17,4 %) пациентов имели дело с ремонтными работами, 3 (13,1 %) являлись сотрудниками библиотеки. Остальные 7 (30,4 %) пациентов были трудоустроены по следующим специальностям: водитель такси, охранник, оператор, лаборант. В браке состояли 19 (31,7 %) пациентов, из которых 17 – с дебютом МД1 во взрослом возрасте, 2 – с дебютом МД1 в детском возрасте. Стоит отметить, что ни один пациент с врожденной формой МД1 не был в брачных отношениях.

**Таблица 1.** Распределение по возрасту пациентов с различными формами миотонической дистрофии 1-го типа

Table 1. Age differences in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1

Показатель Parameter	Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1			p	p, post-hoc
	врожденная (n = 8) congenital (n = 8)	детская (n = 19) childhood-onset (n = 19)	взрослая (n = 33) adult-onset (n = 33)		
Возраст на момент тестирования (Me [Q1–Q3; мин.; макс.]), лет Age at time of testing (Me [Q1–Q3; min; max]), years	30 [24–36; 22; 36]	26 [21–34; 18; 50]	44 [39–50; 27; 68]	<0,001	$p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
Длительность симптомов заболевания на момент тестирования (Me [Q1–Q3]), лет Disease symptoms duration at time of testing (Me [Q1–Q3]), years	30 [23–36]	17 [8–22]	11 [9–17]	0,001	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,026$

Таблица 2. Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа  
Table 2. Results of cognitive assessment in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1

Шкала оценки Rating scale	Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1			p	p, post-hoc
	врожденная (n = 8) congenital (n = 8)	детская (n = 19) childhood-onset (n = 19)	взрослая (n = 33) adult-onset (n = 33)		
MoCA, Me [Q1; Q3]	17 [15; 20]	26 [25; 28]	27 [24; 27]	<0,001	$p_{1-2, 1-3} < 0,001$
MMSE, Me [Q1; Q3]	22 [17; 26]	28 [27; 30]	28 [27; 29]	0,009	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,003$
ACE-III, Me [Q1; Q3]	75 [52; 82]	92 [87; 95]	93 [86; 96]	<0,001	$p_{1-2, 1-3} < 0,001$

Примечание. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III.

Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke’s Cognitive Examination III.

**Результаты нейропсихологического тестирования.**

Пациенты во всех группах набрали более низкие баллы по сравнению с контрольной группой. При оценке общего когнитивного статуса определены различия между формами МД1 (табл. 2).

При балльной оценке выполнения когнитивных тестов наиболее выраженный когнитивный дефицит встречался в группе пациентов с врожденной формой МД1, в то время как группы пациентов с детской и взрослой формами МД1 не различались между собой.

Сравнение выявляемости когнитивного дефицита по разным шкалам ставило перед собой задачу опре-

делить, какая из них предпочтительнее для использования у пациентов с МД1 (рис. 1).

Результаты оценки когнитивного статуса с помощью шкал MoCA и MMSE у пациентов с разными формами МД1 были сопоставимы. С помощью ACE-III выраженный когнитивный дефицит, соответствующий стадии деменции (достоверность диагностики: общий балл <82 – чувствительность 84 %, специфичность 100 %, [22]), диагностирован у подавляющего большинства (6 (75 %)) пациентов с врожденной формой МД1, у 2 (10,5 %) пациентов с детской формой и у 4 (12,1 %) пациентов с взрослой формой. Таким образом, ACE-III

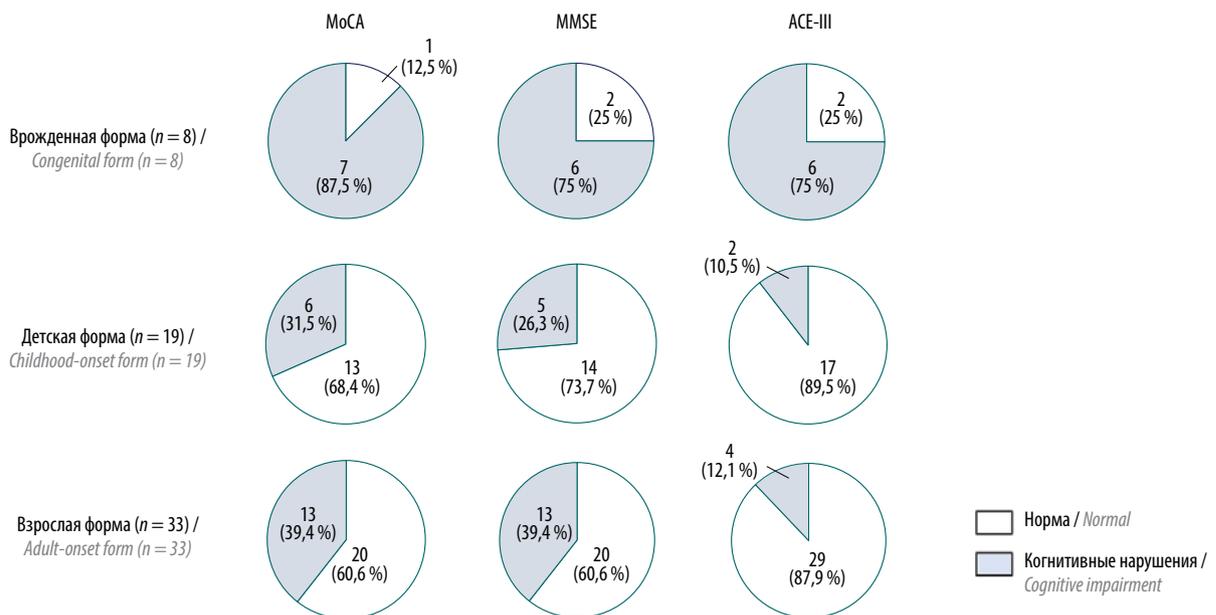


Рис. 1. Когнитивные нарушения у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III  
Fig. 1. Cognitive impairment in patients with various forms of myotonic dystrophy type 1, assessed with MoCA, MMSE, ACE-III. MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke’s Cognitive Examination III

**Таблица 3.** Сравнение разных доменов когнитивных функций у пациентов с разными формами миотонической дистрофии 1-го типа и пациентов группы контроля

**Table 3.** Comparison of different domains of cognitive function in patients with different forms of myotonic dystrophy type 1 and controls

Шкала оценки Rating scale	Форма миотонической дистрофии 1-го типа Form of myotonic dystrophy type 1			Контроль (n = 22) Control (n = 22)	p	p, post-hoc
	врожденная (n = 8) congenital (n = 8)	детская (n = 19) childhood-onset (n = 19)	взрослая (n = 33) adult-onset (n = 33)			
АСЕ-III (внимание и ориентация), Me [Q1; Q3] АСЕ-III (attention and orientation), Me [Q1; Q3]	13 [10; 17]	18 [18; 18]	18 [18; 18]	18 [18; 18]	<0,001	$p_{1-2, 1-3, 0-3} < 0,001$
Повторение обратной последовательности цифр, Me [Q1; Q3] Digit Span Backwards, Me [Q1; Q3]	3 [1; 4]	5 [4; 5]	5 [4; 6]	6 [6; 7]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,004$ $p_{0-3} = 0,007$
Повторение прямой последовательности цифр, Me [Q1; Q3] Digit Span Forward, Me [Q1; Q3]	6 [4; 6]	7 [6; 8]	7 [6; 8]	8 [7; 8]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$
Тест построения пути А, Me [Q1; Q3] Trail Making Test A, Me [Q1; Q3]	89 [51; 169]	32 [27; 49]	39 [28; 52]	27 [21; 32]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,007$
Тест построения пути В, Me [Q1; Q3] Trail Making Test B, Me [Q1; Q3]	161 [115; 266]	84 [71; 155]	110 [90; 174]	51 [40; 76]	<0,001	$p_{0-1, 0-3} < 0,001$
Батарея лобной дисфункции, Me [Q1; Q3] Frontal Assessment Battery, Me [Q1; Q3]	17 [15; 18]	18 [17; 18]	18 [16; 18]	18 [18; 18]	0,001	$p_{0-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,001$
Тест символьных и цифровых модальностей, Me [Q1; Q3] Symbol-Digit Modalities Test, Me [Q1; Q3]	15 [10; 26]	35 [26; 46]	31 [22; 37]	41 [35; 45]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,005$
АСЕ-III (беглость речи), Me [Q1; Q3] АСЕ-III (verbal fluency), Me [Q1; Q3]	8 [5; 11]	11 [9; 12]	11 [10; 12]	13 [13; 14]	<0,001	$p_{0-1, 0-3} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,001$
Тест 10 слов Лурия, Me [Q1; Q3] Luria's Memory Words test, Me [Q1; Q3]	7 [6; 9]	9 [8; 10]	9 [8; 9]	10 [9; 10]	0,053	—
АСЕ-III (память), Me [Q1; Q3] АСЕ-III (memory), Me [Q1; Q3]	18 [13; 21]	23 [20; 25]	23 [21; 25]	25 [24; 26]	<0,001	$p_{0-1, 0-3} < 0,001$ $p_{0-2} = 0,005$
Тест рисования часов, Me [Q1; Q3] Clock Drawing Test, Me [Q1; Q3]	7 [5; 8]	10 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [10; 10]	<0,001	$p_{1-0, 1-2, 1-3} < 0,001$
АСЕ-III (зрительно-пространственные функции), Me [Q1; Q3] АСЕ-III (visuospatial skills), Me [Q1; Q3]	10 [8; 13]	15 [14; 16]	15 [14; 16]	16 [15; 16]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{1-2} = 0,001$
Воспроизведение геометрических фигур, Me [Q1; Q3] Geometric Form-Copying Test, Me [Q1; Q3]	1 [0; 3]	4 [3; 4]	3 [3; 4]	4 [4; 4]	<0,001	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-3} = 0,003$

**Примечание.** АСЕ-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III.

**Note.** ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III.

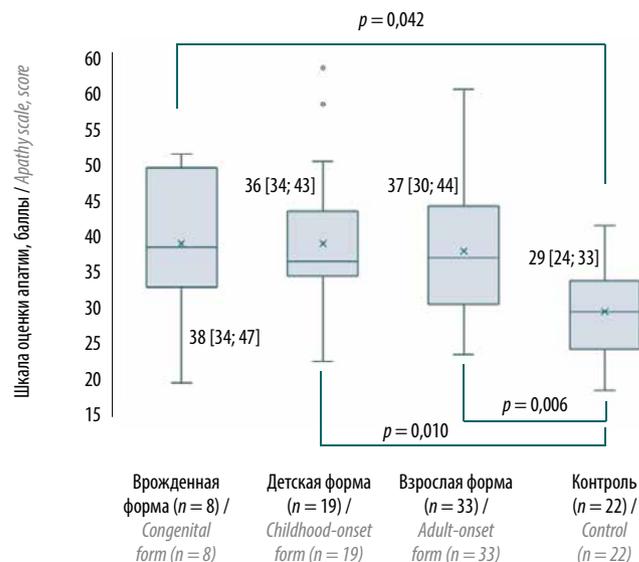


Рис. 2. Сопоставление разных форм миотонической дистрофии 1-го типа с контролем по шкале апатии

Fig. 2. Comparison of various forms of myotonic dystrophy type 1 with controls on the apathy scale

оказалась менее чувствительной шкалой у пациентов с дебютом МД1 в детском и взрослом возрасте по сравнению со шкалами MMSE и MoCa.

Различные домены когнитивных функций оценивались с помощью как подразделов ACE-III, так и отдельных тестов (табл. 3).

Не было выявлено различий между пациентами с разными формами МД1 и контрольной группой по тесту запоминания слов Лурия, по всем остальным тестам обнаружено статистически значимое отличие как между формами МД1, так и по сравнению с контролем, в том числе другим, оценивающим нарушения памяти.

Пациенты со всеми формами заболевания отличались от пациентов группы контроля в субтестах на память и беглость речи ACE-III и тесте повторения обратной последовательности чисел, требующих одновременно вовлечения в процесс выполнения памяти и внимания, но не между собой. Пациенты с врожденной формой МД1 показали отличия от контроля также в тесте повторения прямой последовательности чисел, оценивающим кратковременную память.

В тестах построения пути, символьных и цифровых модальностей, оценивающих внимание и переключаемость, воспроизведение геометрических фигур, оценивающих зрительно-пространственное восприятие, были выявлены отличия показателей врожденной и взрослой (но не детской) форм МД1 от контроля. При использовании батареи лобной дисфункции выявлены отличия показателей врожденной и взрослой форм от контроля.

Для субтестов ACE-III на внимание и ориентацию и зрительно-пространственные функции, а также для

теста рисования часов продемонстрированы значимые отличия показателей врожденной формы МД1 от остальных форм.

Различий между пациентами с детской и взрослой формами заболевания получено не было.

При оценке связи выраженности когнитивных нарушений со степенью мышечных симптомов, оцененных с помощью MIRS, статистически значимых различий выявлено не было. Обнаружена связь времени от появления симптомов заболевания до тестирования с результатами тестирования по MoCa ( $r = -0,473$ ,  $p < 0,001$ ) и ACE-III ( $r = -0,325$ ,  $p = 0,011$ ), при этом не было выявлено связи с возрастом.

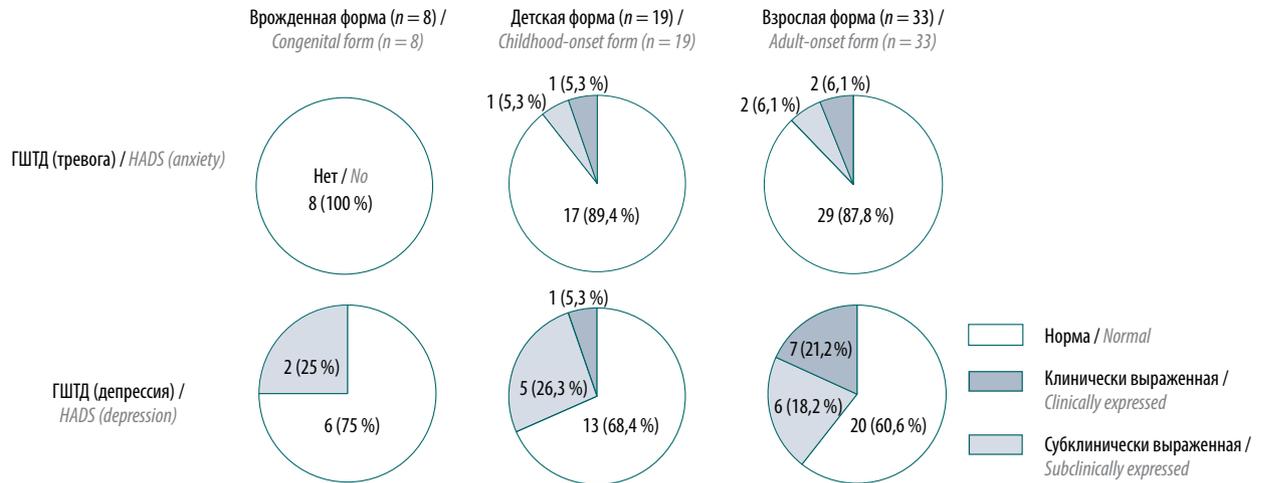
Одним из самых ярких проявлений заболевания является апатия, которая была выявлена у 38 (63,3 %) пациентов (рис. 2).

Показатели всех форм заболевания статистически значимо отличались от контроля, но не между собой, хотя при взрослой форме апатия выявлялась в половине случаев, в то время как при врожденной и детской формах — в 3/4 случаев.

В эмоциональном статусе пациентов повышенная тревожность встречалась у 6 (10 %), депрессия — у 21 (35 %), таким образом, тревога выявлялась гораздо реже, чем депрессия (рис. 3).

Наименьшая выявляемость тревоги и депрессии была характерна для врожденной формы МД1, а для детской и взрослой форм выявляемость была примерно одинаковой, статистически значимых различий, в том числе при сопоставлении с контролем, выявлено не было.

Наличие эмоциональных нарушений не было связано ни с выраженностью мышечных симптомов, ни с длительностью заболевания, ни с возрастом пациентов.



**Рис. 3.** Тревога и депрессия у пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа. ГШТД – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии  
**Fig. 3.** Anxiety and depression in patients with myotonic dystrophy type 1. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

При оценке взаимосвязи эмоциональных и когнитивных нарушений выявлена связь только апатии с результатами нейропсихологического тестирования по МоСА ( $r = -0,324$ ,  $p = 0,012$ ), MMSE ( $r = -0,371$ ,  $p = 0,004$ ), ACE-III ( $r = -0,412$ ,  $p = 0,001$ ). Связи выраженности тревоги и депрессии с когнитивными нарушениями выявлено не было.

Все формы заболевания не отличались между собой при оценке качества жизни. Связь показателей оценки общего благополучия пациентов с эмоциональными и когнитивными нарушениями была выявлена (табл. 4).

Депрессия и апатия значимо снижали как физическое, так и психическое функционирование пациентов, тревога нарушала психическое функционирование, в то время как когнитивный статус был связан только с физическим функционированием.

**Нейровизуализация.** МРТ головного мозга была проведена 53 (88,3 %) пациентам, из них 6 пациентам с врожденной формой МД1, 18 – с детской, 29 – с классической.

По результатам нейровизуализации у 41 (77,4 %) пациента выявлена ГИБВ (рис. 4, а). У 25 (61 %) пациентов очаги локализовались в височной области, при этом описанный при МД1 паттерн в виде диффузного поражения белого вещества височных отделов выявлен всего у 5 (12,2 %) пациентов: у 3 с классической формой, у 1 с детской формой и у 1 с врожденной формой (рис. 4, б).

У 29 (70,7 %) пациентов очаги ГИБВ обнаружены в теменных отделах, у 33 (80,5 %) – в лобных, у 8 (19,5 %) – в затылочных. Перивентрикулярное расположение очагов отмечалось в 39 (95,1 %) случаях.

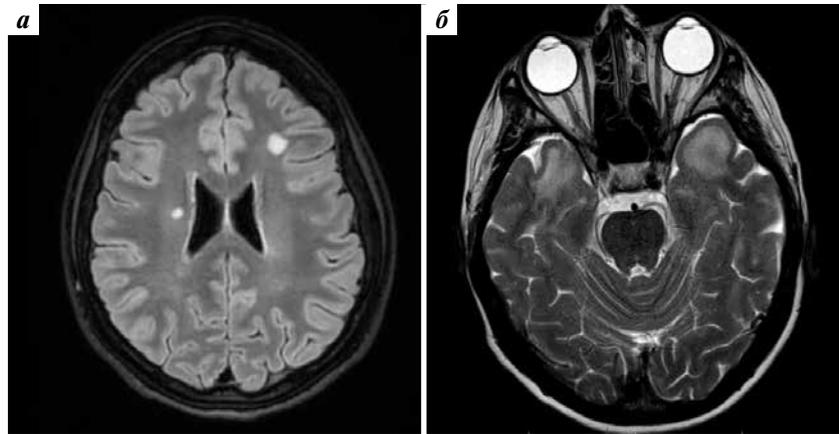
**Таблица 4.** Влияние эмоциональных нарушений на качество жизни,  $r$  ( $p < 0,05$ )

**Table 4.** Impact of emotional disturbances on quality of life,  $r$  ( $p < 0,05$ )

Шкала оценки Rating scale	ГШТД (тревога) HADS (anxiety)	ГШТД (депрессия) HADS (depression)	Шкала апатии Apathy scale	МоСА	MMSE	ACE-III
SF-36, физическое функционирование SF-36, physical health domain	$p > 0,05$	-0,476	-0,324	0,486	0,283	0,274
SF-36, психическое функционирование SF-36, mental health domain	-0,577	-0,650	-0,545	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

**Примечание.** SF-36 – анкета оценки качества жизни; МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE – краткая шкала оценки психического статуса; ACE-III – Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III; ГШТД – госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии.

**Note.** SF-36 – 36-Item Short-Form Medical Outcomes Study; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; MMSE – Mini-Mental State Examination; ACE-III – Addenbrooke's Cognitive Examination III; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.



**Рис. 4.** Аксиальные срезы головного мозга с гиперинтенсивностью белого вещества в области полушарий головного мозга (T2 FLAIR) (а) и височных долей (T2-взвешенное изображение) (б) у пациентов с миотонической дистрофией 1-го типа

**Fig. 4.** Axial sections of the brain with white matter hyperintensity in deep white matter of hemispheres (T2 FLAIR) (a) and temporal lobes (T2-weighted image) (b) in patients with myotonic dystrophy type 1

При оценке ГИБВ с помощью шкалы Fazekas III стадия наблюдалась у 3 (7,3 %) пациентов, II стадия – у 15 (36,6 %), а I стадия – у 21 (51,2 %).

Признаки диффузной атрофии серого вещества головного мозга, оцененные по шкале GCA, были выявлены у 27 (50,9 %) пациентов, височных долей по шкале МТА – у 13 (24,5 %), теменных долей по шкале Koedam – у 7 (13,2 %).

Взаимосвязи между выраженностью атрофии серого вещества (по шкале GCA) и степенью поражения белого вещества (по шкале Fazekas) головного мозга выявлено не было.

Определена связь атрофии серого вещества (по шкале GCA) с возрастом пациентов ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,002$ ), но не с длительностью заболевания. Среди эмоциональных расстройств была показана связь атрофии серого вещества (по шкале GCA) с выраженностью апатии (по шкале апатии,  $r = -0,291$ ,  $p = 0,036$ ) и депрессии (по ГШТД,  $r = 0,296$ ,  $p = 0,035$ ), но не тревоги, а также не было выявлено ее связи с результатами когнитивного тестирования (по MoCA, MMSE, ACE). Степень поражения белого вещества (по шкале Fazekas) не имела связи с возрастом, длительностью и формой заболевания, эмоциональными расстройствами (по шкале апатии, ГШТД) и когнитивными нарушениями (по MoCA, MMSE, ACE).

### Обсуждение

До настоящего времени среди исследователей идет дискуссия на предмет того, является ли МД1 нейродегенеративным заболеванием или нарушением развития [23]. В случаях с дебютом МД1 с рождения и в раннем детском возрасте, вероятно, симптомы поражения ЦНС являются следствием нарушения развития нервной системы и ведут к формированию когнитивного дефицита [6]. Часть исследователей рассматривают

МД1 как прогероидное заболевание, характеризующееся ускоренным нормальным старением организма и развитием нейродегенеративных заболеваний [9, 14]. В пользу этой гипотезы свидетельствует не только появление при МД1 ранних когнитивных нарушений в среднем возрасте, но и развитие других клинических симптомов, связанных с нормальным процессом старения, таких как катаракта, облысение, эректильная дисфункция и поражение эндокринной системы [9].

На молекулярном уровне патогенез МД1 довольно сложен, заболевание развивается в результате нарушения сплайсинга мРНК многих генов, что приводит к нарушениям синаптической передачи, работы рецепторов, нейрогенеза и синаптогенеза, а также к патологической агрегации гиперфосфорилированного тау-белка [2, 3]. Последнее больше согласуется с прогероидной теорией когнитивных нарушений при МД1, в том время как остальные обозначенные к настоящему моменту механизмы скорее имеют отношение к нарушениям развития, таким образом давая право на существование обеих теорий.

Стоит отметить, что данное исследование проведено с учетом разделения пациентов с МД1 на группы в зависимости от формы заболевания с целью определения, какие из когнитивных функций страдают в большей степени в зависимости от варианта течения МД1. Также проведена попытка подбора оптимального набора шкал для тестирования когнитивных функций.

Согласно полученным нами результатам, у пациентов с МД1 невозможно выделить определенный паттерн когнитивных нарушений, что соотносится с опытом зарубежных коллег [3, 24–26]. В нашем исследовании наиболее выраженное снижение когнитивных функций наблюдалось в группе пациентов с врожденной формой, особенно в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие, по срав-

нению как с контролем, так и с остальными формами. Для взрослой формы было более характерно нарушение зрительно-пространственного восприятия по сравнению с контролем. Нарушение данного домена когнитивных функций наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, а также при нарушении развития [26, 27].

У пациентов с дебютом МД1 в детском возрасте отмечались нарушения преимущественно в тестах на исполнительные функции, внимание и память. В отличие от пациентов с остальными формами заболевания, для них нарушения зрительно-пространственного восприятия не были столь значимы. Из полученных данных можно сделать вывод, что в исследованной выборке пациенты с детской формой заболевания демонстрировали наибольшую сохранность когнитивных функций, не соответствуя обеим существующим концепциям: нарушения развития и ускоренного старения. Данная группа была самой молодой, в частности пациенты с детской формой заболевания были младше таковых с классической формой и, хотя и не отличаясь значимо по возрасту от пациентов с врожденной формой при включении в исследование, имели меньшую длительность симптомов заболевания по сравнению с последними.

В пользу прогероидной теории может свидетельствовать связь возраста с атрофией серого вещества. Интересно отметить, что взаимосвязи поражения белого вещества с возрастом, длительностью заболевания, формой заболевания получено не было, так же как с тяжестью эмоциональных расстройств и когнитивным дефицитом. Нейровизуализационные признаки поражения белого вещества были одинаково представлены при всех формах заболевания, в то время как у пациентов старше 45 лет, которых было 18 (30 %), отсутствовала статистически значимая разница по выраженности данных признаков. Таким образом, несмотря на то что после 45 лет в целом могут наблюдаться явления церебральной микроангиопатии [28], из полученных закономерностей нельзя сделать вывод о вкладе данной патологии в формирование когнитивного дефицита у пациентов с МД1. С другой стороны, очаги ГИБВ у пациентов нашей выборки были неспецифичны и располагались либо в лобных отделах, либо перивентрикулярно, что характерно для классической возраст-ассоциированной цереброваскулярной патологии, в то время как специфический для МД1 нейровизуализационный паттерн поражения белого вещества передних полюсов височных долей был обнаружен только у 5 пациентов (9,4 % от числа всех пациентов, которым была проведена МРТ головного мозга).

Выраженность поражения серого и белого вещества головного мозга не была связана с когнитивными нарушениями, но глобальная корковая атрофия коррелировала с депрессией и апатией. Полученная взаимосвязь позволяет предполагать, что данные клинические проявления являются следствием структурного поражения вещества головного мозга. Это указывает в том числе

и на отсутствие у пациентов значимой тревоги в рамках аффективной реакции на заболевание и инвалидизацию.

При оценке качества жизни у данной группы больных когнитивные нарушения показали связь только с физическим функционированием, что, вероятно, является опосредованным за счет влияния тяжести заболевания на оба показателя, в то время как эмоциональные нарушения показали связь как с физическим функционированием, так и с психическим благополучием.

Неоднократно в исследованиях акцентируется внимание на том, что эмоциональные нарушения, особенно апатия, при МД1 негативно сказываются как на социальной жизни пациентов, так и на работоспособности [15]. В нашем исследовании менее половины (41,7 %) пациентов получили высшее образование, а работали на момент включения в исследование еще меньше – 38,3 % пациентов.

Таким образом, учитывая ограниченность в целом подходов к коррекции когнитивных нарушений, важным моментом ведения пациентов с МД1 становится необходимость проведения психотерапевтической работы для повышения мотивации, работоспособности, а также улучшения социальной коммуникации. Стоит помнить, что такие эмоциональные нарушения, как депрессия и тревога, могут быть отчасти скомпенсированы с помощью психофармакотерапии [29, 30], для определения показаний к которой в рутинной практике могут использоваться специализированные тесты.

Нейропсихологическое тестирование также играет огромную роль в ведении пациентов с МД1, так как своевременное выявление когнитивных нарушений позволит начать работу с ухаживающими за больными родственниками, объяснить им необходимость повышенного контроля, так как пациенты могут пропускать прием необходимых им препаратов или даже приемы пищи, а также не сообщать о каких-либо важных новых появившихся симптомах. Так, за период исследования у одной пациентки по результатам МРТ всего тела, проведенной в рамках научной работы, была обнаружена миома матки размером  $16 \times 10 \times 16,5$  см, сдавливавшая мочеточники и петли кишечника, при этом пациентка не предъявляла каких-либо жалоб. Другой пациент отказался от проведения хирургического вмешательства – имплантации кардиостимулятора по жизненным показаниям, хотя был осведомлен о рисках и высокой вероятности летального исхода в случае отказа от лечения, что свидетельствует о сниженной критике к своему состоянию. Приведенные примеры ярко описывают характерологические особенности и наличие выраженного когнитивного дефицита у пациентов с МД1.

Для скрининговой оценки тяжести когнитивного дефицита, как показало наше исследование, может использоваться как MoCA, так и MMSE – две наиболее распространенные шкалы оценки, результаты которых

были сопоставимы на нашей выборке, — в зависимости от опыта и предпочтений специалиста.

### Выводы

У пациентов с МД1 не выделяется определенный паттерн когнитивных нарушений, страдают различные домены когнитивных функций. Наибольший когнитивный дефицит наблюдался в группе пациентов с врожденной формой в тестах на исполнительные функции и зрительно-пространственное восприятие. Когнитивные нарушения характерны и для взрослой формы, но имеют меньшую степень выраженности. Для врожденной формы выявленные когнитивные изменения могут быть отражением нарушения развития, в то время как при взрослой форме возможно присоединение нейродегенеративного компонента. При МД1 в равной степени поражается как белое, так и серое

вещество головного мозга. Выявленная в исследовании связь поражения серого вещества головного мозга с депрессией и апатией позволяет предположить, что эмоциональные нарушения могут быть следствием структурного повреждения головного мозга.

Результаты нашего исследования демонстрируют проблему низкого качества жизни у пациентов с МД1, на которое в большей степени оказывают влияние эмоциональные нарушения. Эмоциональные нарушения, в свою очередь, могут быть скорректированы с помощью медикаментозного лечения и когнитивно-поведенческой терапии.

Все пациенты с МД1 должны быть оценены на предмет не только эмоциональных, но и когнитивных нарушений, что поможет в принятии своевременных мер по ведению и наблюдению за данной группой больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pešović J., Perić S., Brkušanić M. et al. Molecular genetic and clinical characterization of myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats within DMPK expansions. *Neurogenetics* 2017;18(4):207–18. DOI: 10.1007/s10048-017-0523-7
2. Itoh K., Mitani M., Kawamoto K. et al. Neuropathology does not correlate with regional differences in the extent of expansion of CTG repeats in the brain with myotonic dystrophy type 1. *Acta Histochem Cytochem* 2010;43(6):149–56. DOI: 10.1267/ahc.10019
3. Gourdon G., Meola G. Myotonic dystrophies: State of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Front Cell Neurosci* 2017;11:101. DOI: 10.3389/fncel.2017.00101
4. Dhaenens C.M., Tran H., Frandemichie M.L. et al. Mis-splicing of Tau exon 10 in myotonic dystrophy type 1 is reproduced by overexpression of CELF2 but not by MBNL1 silencing. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(7):732–42. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.03.010
5. Modoni A., Silvestri G., Vita M.G. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): A longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2008;255(11):1737–42. DOI: 10.1007/s00415-008-0017-5
6. De Serres-Bérard T., Pierre M., Chahine M. et al. Deciphering the mechanisms underlying brain alterations and cognitive impairment in congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2021;160:105532. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105532
7. Gallais B., Montreuil M., Gargiulo M. et al. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol* 2015;15:148. DOI: 10.1186/s12883-015-0401-6
8. Morin A., Funkiewiez A., Routier A. et al. Unravelling the impact of frontal lobe impairment for social dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Brain Commun* 2022;4(3):fcac111. DOI: 10.1093/braincomms/fcac111
9. Gallais B., Gagnon C., Mathieu J. et al. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* 2017;27(1):61–72. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.003
10. Meola G., Sansone V., Perani D. et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003;13(10):813–21. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00137-8
11. Antonini G., Soscia F., Giubilei F. et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006;38(3):181–5. DOI: 10.1080/16501970500477967
12. Antonini G., Mainero C., Romano A. et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: A voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1611–3. DOI: 10.1136/jnnp.2003.032417
13. Weber Y.G., Roebeling R., Kassubek J. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74(14):1108–17. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c35f
14. Caso F., Agosta F., Peric S. et al. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PLoS One* 2014;9(8):e104697. DOI: 10.1371/journal.pone.0104697
15. Levy R., Czerniecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006; 253(Suppl 7):VII54–VII61. DOI: 10.1007/s00415-006-7012-5
16. Bajrami A., Azman F., Yayla V. et al. MRI findings and cognitive functions in a small cohort of myotonic dystrophy type 1: Retrospective analyses. *Neuroradiology* 2017;30(1):23–27.
17. Магжанов Р.В., Сайфуллина Е.В., Мухаметова Р.Р., Мухамедрахимов Р.Р. Когнитивные нарушения у больных миотонической дистрофией I типа (клинико-магнитно-резонансное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(4):18–22. Magzhanov R.V., Sayfullina E.V., Mukhametova R.R., Mukhamedrakhimov R.R. Cognitive disorders in patients with myotonic dystrophy type I: a clinical and magnetic resonance study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2012;112(4):18–22. (In Russ.).
18. Lagrue E., Dogan C., De Antonio M. et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology* 2019;92(8):e852–65. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006948.
19. Siqueira G.S.A., Hagemann P.M.S., Coelho D.S. et al. Can MoCA and MMSE be interchangeable cognitive screening tools? A systematic review. *Gerontologist* 2019;59(6):e743–63. DOI: 10.1093/geront/gny126
20. Gallais B., Gagnon C., Côté I. et al. Reliability of the apathy evaluation scale in myotonic dystrophy type 1. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(1):39–46. DOI: 10.3233/JND-170274
21. Fazekas F., Chawluk J. B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987;149:351–6. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351

22. Варако Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С. и др. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III – ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022;16(1):53–8. DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.7  
Varako N.A., Arkhipova D.V., Kovyazina M.S. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russian. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2022;16(1):53–8. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.1.7
23. Axford M.M., Pearson C.E. Illuminating CNS and cognitive issues in myotonic dystrophy: Workshop report. *Neuromuscul Disord* 2013;23(4):370–4. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.01.003
24. Winblad S., Samuelsson L., Lindberg C. et al. Cognition in myotonic dystrophy type 1: A 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016;23(9):1471–6. DOI: 10.1111/ene.13062
25. Peric S., Rakocevic Stojanovic V., Mandic Stojmenovic G. et al. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurol Sci* 2017;38(3):415–23. DOI: 10.1007/s10072-016-2778-4
26. Okkersen K., Buskes M., Groenewoud J. et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex* 2017;95:143–55. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.08.008
27. Mammarella I.C., Cornoldi C. Nonverbal learning disability (developmental visuospatial disorder). *Handb Clin Neurol* 2020;174:83–91. DOI: 10.1016/B978-0-444-64148-9.00007-7
28. Wen W., Sachdev P.S., Li J.J. et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Hum Brain Mapp* 2009;30(4):1155–67. DOI: 10.1002/hbm.20586
29. Brusa C., Gadaleta G., D'Alessandro R. et al. Psychopharmacological treatments for mental disorders in patients with neuromuscular diseases: A scoping review. *Brain Sci* 2022;12(2):176–89. DOI: 10.3390/brainsci12020176
30. Labayru G., Aliri J., Zulaica M. et al. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol* 2020;14(1):121–34. DOI: 10.1111/jnp.12192

#### Вклад авторов

Е.К. Ерохина: проведение нейропсихологического тестирования, сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

К.В. Шамтиева, Е.А. Мельник, Д.В. Влодавец: научное руководство исследованием, анализ данных, редактирование статьи;

Д.О. Казаков, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын: анализ нейровизуализационных данных пациентов;

С.А. Курбатов: курирование пациентов, консультация, экспертный анализ текста статьи;

Е.П. Павликова, О.А. Тихонова: курирование пациентов, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

E.K. Erokhina: conducting neuropsychological testing, collection and analysis of materials, review of publications on the topic of the article, writing the article;

K.V. Shamtieva, E.A. Melnik, D.V. Vlodavets: scientific management of the research, data analysis, editing the article;

D.O. Kazakov, E.A. Mershina, V.E. Sinitsyn: analysis of neuroimaging data of patients;

S.A. Kurbatov: supervision of patients, consultation, expert analysis of the article;

E.P. Pavlikova, O.A. Tikhonova: supervision of patients, editing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.К. Ерохина / E.K. Erokhina: <https://orcid.org/0000-0002-9617-1706>

К.В. Шамтиева / K.V. Shamtieva: <https://orcid.org/0000-0002-6995-1352>

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

Д.О. Казаков / D.O. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>

С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>

Е.П. Павликова / E.P. Pavlikova: <https://orcid.org/0000-0001-7693-5281>

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

Е.А. Мершина / E.A. Mershina: <https://orcid.org/0000-0002-1266-4926>

В.Е. Сеницын / V.E. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено с использованием оборудования, закупленного в рамках программы развития МГУ им. М.В. Ломоносова (рег. № НИОКТР 123032800008-7).

**Funding.** The study was carried out using equipment purchased as part of the development program of M.V. Lomonosov Moscow State University (reg. No. of Research and Technological Development Project 123032800008-7).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Все пациенты подписали информированное добровольное 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 Pirogov Russian National Research Medical University. All patients signed written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 12.02.2024. **Принята к публикации:** 11.03.2024.

**Article submitted:** 12.02.2024. **Accepted for publication:** 11.03.2024.



# Расширение спектра клинико-генетических характеристик дистального артрогрипоза 5-го типа, обусловленного гетерозиготными вариантами в гене *PIEZO2*

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, Е.А. Мельник<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>1</sup>, И.В. Шаркова<sup>1</sup>, О.В. Халанская<sup>1</sup>, Л.А. Бессонова<sup>1</sup>, Е.А. Шестопалова<sup>1</sup>, О.П. Рыжкова<sup>1</sup>, С.И. Трофимова<sup>2</sup>, О.Е. Агранович<sup>2</sup>, С.И. Куцев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера»; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

**Контакты:** Евгения Александровна Мельник [evmel88@gmail.com](mailto:evmel88@gmail.com)

Патогенные гетерозиготные варианты в гене *PIEZO2* обуславливают возникновение дистального артрогрипоза 5-го типа – редкого аутосомно-доминантного заболевания, для которого характерно развитие врожденных контрактур, офтальмопареза, птоза, а также дыхательных нарушений по рестриктивному типу. Представлены клинико-генетические характеристики 7 российских пациентов с дистальным артрогрипозом 5-го типа, обусловленным ранее описанными и вновь выявленными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZO2*. Показано, что наиболее тяжелые клинические проявления обнаружены у пациентов с вновь выявленными нуклеотидными вариантами с.8238G>A (p.Trp274Ter) и с.7095G>T (p.Trp2365Cys), в то время как у пациентов с другими ранее описанными вариантами с.8181\_8183delAGA (p.Glu2727del) и с.2134A>G (p.Met712Val) клинический фенотип выражен умереннее. Также отмечена динамика формирования фенотипа. Показано, что по мере роста ребенка заболевание может прогрессировать и требует мониторинга за данной группой пациентов.

**Ключевые слова:** дистальный артрогрипоз 5-го типа, механочувствительный ионный канал, ген *PIEZO2*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Мельник Е.А. и др. Расширение спектра клинико-генетических характеристик дистального артрогрипоза 5-го типа, обусловленного гетерозиготными вариантами в гене *PIEZO2*. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):25–37. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-25-37>

## Expanding the spectrum of clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis type 5 caused by heterozygous variants in the *PIEZO2* gene

E.L. Dadali<sup>1</sup>, T.V. Markova<sup>1</sup>, E.A. Melnik<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>1</sup>, I.V. Sharkova<sup>1</sup>, O.V. Khalanskaya<sup>1</sup>, L.A. Bessonova<sup>1</sup>, E.A. Shestopalova<sup>1</sup>, O.P. Ryzhkova<sup>1</sup>, S.I. Trofimova<sup>2</sup>, O.E. Agranovich<sup>2</sup>, S.I. Kutsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia

**Contacts:** Evgeniya Aleksandrovna Melnik [evmel88@gmail.com](mailto:evmel88@gmail.com)

Pathogenic heterozygous variants in the *PIEZO2* gene cause distal arthrogryposis type 5 – a rare autosomal dominant disease, which is characterized by the development of congenital contractures, ophthalmoparesis, ptosis and restrictive respiratory disorders. We have presented clinical and genetic characteristics of seven Russian patients with distal arthrogryposis type 5 caused by previously described and newly identified nucleotide variants in the *PIEZO2* gene. It was shown that the most severe clinical manifestations were found in patients with newly identified nucleotide variants c.8238G>A (p.Trp274Ter) and c.7095G>T (p.Trp2365Cys), while in patients with other previously described variants c.8181\_8183delAGA (p.Glu2727del) and c.2134A>G (p.Met712Val) the clinical phenotype is more moderately expressed. The dynamics of phenotype formation were also noted. It has been shown that the disease progression may occur as the child grows and requires monitoring of this group of patients.

**Keywords:** distal arthrogryposis type 5, mechanosensitive ion channel, *PIEZO2* gene

**For citation:** Dadali E.L., Markova T.V., Melnik E.A. et al. Expanding the spectrum of clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis type 5 caused by heterozygous variants in the *PIEZO2* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):25–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-25-37>

## Введение

Дистальный артрогрипоз (ДА) 5-го типа – редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате патогенных вариантов в гене *PIEZO2* (piezo type mechanosensitive ion channel component 2 – компонент 2 механочувствительного ионного канала пьезо типа; OMIM: 613629). Ген расположен на хромосоме 18p11.22 и состоит из 52 экзонов. Размер его основного транскрипта (ENST00000503781.7) составляет 8259 п.н. Белковый продукт гена состоит из 2752 аминокислот и является компонентом одного из механочувствительных неселективных катионных каналов, проницаемых для ионов кальция, который функционирует в дорсальных ганглиях, состоящих из гетерогенной группы периферических сенсорных нейронов и ограниченных типов эпителиальных клеток [1–4]. Канал открывается при воздействии различных механических стимулов, приводящих к растяжению и искривлению мембраны клеток, как следствие функционирования канала происходит преобразование механической энергии в электрические сигналы, т. е. механическая трансдукция [2, 5]. Известно, что механотрансдукция важна для таких биологических процессов, как сенсорное восприятие и эмбриональное развитие органов, которые опосредованы механочувствительностью проприоцепторов и способностью передавать информацию по нервным волокнам. Показано, что механическое взаимодействие между клетками и окружающей средой влияет также на скорость и направление миграции нейронов в эмбриональном периоде [6].

В каталоге OMIM выделено 3 фенотипически сходных синдрома с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования, за возникновение которых ответственен ген *PIEZO2*: ДА 3-го типа (синдром Гордона; OMIM: 114300), ДА 5-го типа (OMIM: 108145) и синдром Мардена–Уокера (OMIM: 248700). Ядром их клинических признаков являются врожденные контрактуры преимущественно дистальных отделов конечностей, блефарофимоз и птоз. В дополнение к этим симптомам у пациентов с ДА 3-го типа отмечаются расщелина неба и низкий рост, а при синдроме Мардена–Уокера – умственная отсталость и врожденные пороки развития задней черепной ямки (мальформация Денди–Уокера) [7]. Фенотип ДА 5-го типа является самым распространенным среди *PIEZO2*-ассоциированных заболеваний. Помимо типичных клинических проявлений у значительного числа пациентов отмечаются повышение плотности мышц при пальпации и рестриктивное заболевание легких с развитием легочной гипертензии [8].

К настоящему времени показано, что одни и те же патогенные варианты нуклеотидной последователь-

ности в гене *PIEZO2* могут обуславливать возникновение всех 3 описанных нозологических форм и выраженный полиморфизм клинических проявлений, который может наблюдаться у пораженных членов одной семьи. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос о нозологической самостоятельности ДА 3-го и 5-го типов и синдрома Мардена–Уокера и высказывается мнение о том, что различия в спектре и тяжести их клинических проявлений могут быть вызваны различным влиянием специфических патогенных вариантов, нарушающих аминокислотную последовательность отдельных доменов белка Piezo2 [7]. Это обуславливает необходимость анализа клинико-генетических корреляций, направленного на изучение особенности клинических проявлений у пациентов с различными типами и локализацией патогенных вариантов в гене. Полученные результаты не только позволят прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов, но и будут способствовать изучению его патогенетических механизмов.

**Цель работы** – описание клинико-генетических характеристик российских пациентов с ДА 5-го типа, обусловленным патогенными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZO2*.

## Материалы и методы

Выборка включала 7 неродственных пациентов, проживающих на территории Российской Федерации (5 – женского пола и 2 – мужского), в возрасте от 3 до 13 лет. Диагноз был установлен на основании клинического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии и результатов молекулярно-генетического анализа. Стимуляционная и игольчатая электромиография осуществлялась с использованием миографа Keypoint Medical System (Metronic, США).

Анализ ДНК пробандов проводили на секвенаторе нового поколения Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>, а также программного обеспечения и NGSData. Для аннотации вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, версия 2.15.11. Для оценки популяционных частот и клинической релевантности выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggre-

gation Database v.2.1.1, база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v.2022.1, базы данных по отдельным заболеваниям и данные литературы. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с российскими рекомендациями для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования.

Валидация выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у пробандов и генотипирование родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу производителя на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

У родителей пробандов получены письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

### Результаты

Нами изучены клинико-генетические характеристики 7 больных с фенотипом ДА 5-го типа из неродственных семей в возрасте от 3 до 13 лет. У всех пациентов патогенные варианты в гене *PIEZO2* обнаружены в гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать АД тип наследования. Все случаи являются первыми в семьях и имеют статус происхождения *de novo*, что подтверждено при проведении секвенирования по Сэнгеру. Клинико-генетические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице и на рис. 1–2.

Из анамнеза пациентов известно, что в 4 случаях беременность протекала с угрозой прерывания, наличием фетоплацентарной недостаточности и маловодием, в 2 случаях при проведении ультразвукового исследования плода были выявлены варусная деформация стоп и укорочение трубчатых костей. При рождении дефицит массы тела (<3 %) отмечался у большинства включенных в исследование пациентов. У 1 пациента (4) в период новорожденности присутствовало транзиторное тахипноэ, регрессировавшее самостоятельно, у 2 пациенток (6 и 7) развились симптомы дыхательной недостаточности, требующие искусственной вентиляции легких, в случае пациентки 6 – в течение суток, в случае пациентки 7 – в течение 2 нед. У всех детей с рождения обнаружены контрактуры разной степени выраженности в межфаланговых суставах кистей, ограничение движений в лучезапястных и голеностопных суставах, сгибательные контрактуры в локтевых, коленных и тазобедренных суставах, двусторонняя варусная деформация стоп, что позволило заподозрить наличие артрогрипоза и направить пациентов к ортопедам. У части детей при рождении было отмечено наличие дисморфических черт лица (глубоко посаженные глаза, микрогнатия, низко посаженные диспластичные уши, высокий лоб), в 1 случае – уплотнение мышц при пальпации.

У всех пациентов отмечалась задержка темпов приобретения моторных навыков на 1-м году жизни, что связано с наличием контрактур в межфаланговых и лучезапястных суставах, которые ограничивали опору на руки при ползании, а контрактуры в коленных и голеностопных суставах препятствовали приобретению навыка самостоятельной ходьбы. В течение жизни дети наблюдались у ортопедов, всем проводилось этапное гипсование, 2 детям – оперативная коррекция кистевых суставов, 3 детям – ахиллотомия.

В результате клинического осмотра у всех пациентов разных возрастов были выявлены сохраняющиеся сгибательные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, эквино-плоско-вальгусная деформация стоп, короткая шея, у 6 пациентов отмечалась ригидность позвоночника преимущественно в груднопоясничном отделе, у 3 пациенток – воронкообразная грудная клетка, у 2 пациенток (6 и 7) – дефицит роста. Из-за скелетных деформаций у детей сформировался характерный паттерн ходьбы – на полусогнутых ногах, с опорой на передний край стопы или на носках, с прямой спиной. Почти у всех пациентов (6/7) определялись удлинение II пальца стопы и укороченный широкий I палец. Рестриктивное заболевание легких тяжелой степени ухудшило состояние пациентки 7 в течение жизни, показатели жизненной емкости легких были значимо снижены, также у нее были обнаружены высокое стояние гортани и отсутствие хрящевого каркаса трахеи. У пациентки 6 при подготовке к оперативному вмешательству, проведении анестезиологического пособия диагностирован стеноз трахеи.

Сила мышц и трофика проксимальных и дистальных отделов рук и ног у всех пациентов была сохранна. Обращало на себя внимание повышение плотности всех групп мышц, выявляемой при пальпации. Особенностью у ряда пациентов было уплотнение кожи области живота и бедер, пояснично-крестцовой области с формированием характерных ямочек по типу «лимонной корки». Также при осмотре у части пациентов было отмечено наличие ямочек в области плечевых, локтевых и лучезапястных суставов. Ни у одного из пациентов не было выявлено расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, а также повышения уровня креатинфосфокиназы. При проведении электронейромиографического исследования 4 пациентам признаков нарушения проведения по моторным и сенсорным нервным волокнам зарегистрировано не было, параметры потенциала двигательных единиц соответствовали референсным значениям, спонтанная активность отсутствовала.

У 4 пациентов отмечался симметричный птоз, у 1 пациентки (6) – асимметричный до уровня средней трети зрачка. Ограничение взгляда вверх и офтальмопарез наблюдались у 6 пациентов, грубое ограничение движения глаз – у 2 (пациенты 6 и 7). Частыми находками была частичная атрофия зрительного нерва

**Клинический фенотип пациентов с разными гетерозиготными вариантами в гене *PIEZO2***  
*Clinical phenotype of patients with different heterozygous variants in the *PIEZO2* gene*

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Пол Sex	Женский Female	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Женский Female	Женский Female
Возраст на момент последней оценки (актуальный возраст), лет Age at examination (actual age), years	3 (4)	9 (10)	2 (4)	3 (3)	12 (13)	4 (4)	6 (11)
Экзон Exon	52	52	52	52	15	52	45
Положение в кДНК cDNA change	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.2134A>G	c.8238G>A	c.7095G>T
Эффект Predicted protein alteration	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Met712Val)	p.(Trp2746Ter)	p.(Trp2365Cys)
<b>Беременность, период новорожденности, грудной возраст</b> Pregnancy, newborn period, infancy							
Течение беременности Course of pregnancy	Маловодие, угроза прерывания Hyramnion, threatened miscarriage	Без особенностей No findings	Слабое шевеление плода Weak fetal movement	Маловодие, угроза прерывания, фето- плацентарная недо- статочность, задержка внутриутробного развития плода 2-й степени Hyramnion, threatened miscarriage, fetoplacental insufficiency, intrauterine growth retardation 2 <sup>st</sup>	Без особенностей No findings	Угроза прерывания Threatened miscarriage	Угроза прерывания Threatened miscarriage
Масса при рождении (цен- тильный интервал, %), г Birthweight (centile range, %), g	2500 (<3 %)	3100 (25–50 %)	3310 (25–50 %)	2180 (<3 %)	2600 (3 %)	1900 (<3 %)	2800 (10 %)
Респираторные нарушения Respiratory disorders	–	–	–	Транзиторное тахипноэ новорожденных Transient tachypnea of the newborn	–	Искусственная вентиляция легких в течение суток Artificial pulmonary ventilation per day	Искусственная вентиляция легких в течение 14 сут Artificial pulmonary ventilation per 14 days

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Моторное развитие Motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development
Психоречевое развитие Psycho-speech development	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay	По возрасту According to the age	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay
<b>Фенотипические особенности</b> Phenotypic features							
Рост (SD), см Height (SD), sm	96 (+0,33)	131 (-0,32)	НД ND	93 (-0,73)	146 (-0,68)	90 (-2,55)	100 (-3)
Короткая шея Short neck	+	+	+	+	+	+	+
Проз Prosis	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	-	-	Умеренной степени, асимметричный (D > S) Moderate, asymmetrical (D > S)	Умеренной степени, симметричный Moderate, symmetrical
Офтальмопарез Ophthalmoparesis	Легкий Mild	Легкий Mild	+	-	+	Выраженный Severe	Выраженный Severe
Ограничение взгляда вверх Limited upward gaze	+	+	+	-	+	+	+
Офтальмологический осмотр Ophthalmic examination	Частичная атрофия зрительного нерва, снижение остроты зрения Optic nerve partial atrophy, visual acuity reduced	НД ND	Частичная атрофия зрительного нерва, OD – ямка диска зрительного нерва Optic nerve partial atrophy, OD – optic pit	Гиперметропический астигматизм, снижение остроты зрения Hypermetropic astigmatism, visual acuity reduced	Частичная атрофия зрительного нерва, миопический астигматизм Optic nerve partial atrophy, myopic astigmatism	Снижение остроты зрения Visual acuity reduce	Частичная атрофия зрительного нерва Optic nerve partial atrophy

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Микрогнатия Micrognathia	+	–	+	+	+	+	+
Высокое нёбо Highly arched palate	+	+	НД ND	+	+	+	+
Раздвоение языка Bilingula	–	–	НД ND	–	–	+	–
Дисфагия Dysphagia	–	–	–	–	–	–	–
Гипомимия Hypomimia	+	+	+	–	+	+	+
Подкожная жировая клетчатка Subcutaneous fat	Ямки на наружной поверхности плечевых, локтевых, лучезапястных суставов Pits on the external side of the shoulder, elbow, wrist joints	На животе, в области поясницы и ягодиц уплотнена, неравномерно распределена, бугристая On the abdomen, lumbar region and gluteus thickened, irregularly distributed, tuberos	Ямки на наружной поверхности плечевых, локтевых суставов Pits on the external side of the shoulder, elbow joints	–	На животе, в области поясницы и ягодиц уплотнена, ямки в области поясницы On the abdomen, lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region	В области поясницы и ягодиц уплотнена, ямки в области поясницы, вдавление мягкой тканой в области левого плеча On the lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region, soft tissue pressing in the left shoulder region	В области поясницы и ягодиц уплотнена, ямки в области поясницы On the lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region,
Изменение роста волос Hair growth changes	–	–	–	–	–	В височных областях плохой рост волос Poor in the temporal regions	В височных областях плохой рост волос Poor in the temporal regions
Сохранность интеллекта Intelligence	+	+	НД ND	+	+	+	+

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Заболевание легких Pulmonary disease	-	-	-	-	Транзиторный ателектаз I легкого Transient atelectasis of one lung	Стеноз трахеи Tracheal stenosis	Рестриктивное заболевание легких тяжелой степени, отсутствие хрящевого каркаса трахеи Severe restrictive lung disease, lack of cartilaginous tracheal structure
ФЖЕЛ, ОФВ1, % FVC, FEV1, %	НД ND	62, 70 (снижение) 62, 70 (reduced)	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	31, 22 (снижение) 31, 22 (reduced)
<b>Скелетно-мышечные деформации</b> Skeletal-muscular deformities							
Ригидность позвоночника Rigid spine	+	+	+	+	+	+	+
Сколиоз Scoliosis	-	-	-	-	-	-	-
Деформация грудной клетки Chest deformity	-	+	-	-	-	+	+
Контрактуры пальцев кистей, камподактилия Contractures of the fingers, camptodactyly	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания запястья Wrist extension limitation	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания в локтевых суставах Elbow extension limitation	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания колена Knee extension limitation	+	+	+	+	+	+	+

Продолжение таблицы  
 Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Ограничение разгибания бедра Hip extension limitation	+	+	-	+	+	+	+
Ограничение сгибания стопы Foot flexion limitation	+	+	+	+	+	+	+
Изменения пальцев стоп Toe changes	Широкие вальгусно-деформированные I пальцы стоп, сгибательная контрактура I пальцев стоп Shortened wide valgus deformed first toe, first toe flexion contracture	Удлиненный и молоткообразно измененный II палец Extantion and hammer-shaped changes of the second toe	Укороченные первые пальцы стоп Shortened wide first toe	-	Удлиненный и молоткообразно измененный II палец Extantion and hammer-shaped changes of the second toe	Удлиненный II палец Extantion of the second toe	Удлиненный II палец Extantion of the second toe
Деформация стоп Feet deformity	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus	Варусная Varus	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus	Эквино-плосквальгусная Equino-flat valgus
Изменение походки Gait changes	Ходит на полусогнутых ногах, с опорой на передний край стопы Walks on half-bent legs, with support on the front side of the foot	Хольба на носках Toe-walking	Ходит на полусогнутых ногах, на носках Walks on half-bent legs, toe-walking	Ходит на полусогнутых ногах, с опорой на передний край стопы Walks on half-bent legs, with support on the front side of the foot	Ходит на полусогнутых ногах, на носках Walks on half-bent legs, toe-walking	Ходит на полусогнутых ногах, на носках Walks on half-bent legs, toe-walking	Ходит на полусогнутых ногах, на носках Walks on half-bent legs, toe-walking
Сила во всех мышечных группах All muscles groups strength	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced	Не снижена Not reduced
Мышечный тонус Muscle tone	Низкий Reduced	Низкий Reduced	Низкий Reduced	Низкий Reduced	Низкий Reduced	Низкий Reduced	Низкий Reduced

Окончание таблицы  
End of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Рефлексы Tendon reflexes	Живые, ахилловы не вызываются Brisk reflexes, ankle reflex absent	Снижены с рук, коленные не вызываются, ахилловы средней живости Reduced arm reflexes, patellar ankle reflex mild-to-moderate	НД ND	НД ND	Снижены Reduced	Живые, ахилловы снижены Brisk reflexes, ankle reflex reduced	Снижены Reduced
Плотность мышц Muscles thickness	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase
Боли в мышцах Muscles pain	—	—	—	—	—	—	—
Уровень креатинфосфокиназы, Ед/л Creatine phosphokinase level, U/L	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)
Электронейромиография (проведение по моторным и сенсорным волокнам) Electroneuromyography (nerve conduction study)	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	НД ND	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal
Игольная электромиография Needle electromyography	Норма Normal	Норма Normal	НД ND	НД ND	Норма Normal	Норма Normal	НД ND
Другие особенности Other features	—	—	—	Гипоспадия головчатая форма Balanicite hypospadias	Асимметрия молочных желез Breast asymmetry	—	Абортивная форма злокачественной гипертермии при индукции севораном, эпилепсия, кардиопатия An abortive form of malignant hyperthermia during sevoran induction, epilepsy, cardiopathy

**Примечание.** «+» — присутствие признака; «-» — отсутствие признака; SD — коэффициент стандартного отклонения; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; НД — нет данных.

Note. “+” — presence of a sign; “-” — absence of a sign; SD — standard deviation coefficient; FVC — forced vital capacity; FEV1 — forced expiratory volume 1-second; ND — no data.



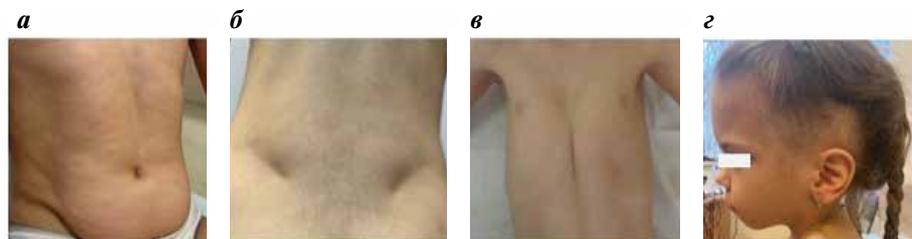
**Рис. 1.** Фенотип пациентов 1–7: а – лицевые дисморфизмы (высокий лоб, широкие брови, глубоко посаженные глаза, птоз, вздернутый кончик носа, треугольное гипомимичное лицо, микрогнатия); б – камптодактилия; в – эквино-плоско-вальгусная деформация стоп, удлинение II пальца стопы, укороченный широкий I палец

**Fig. 1.** Phenotype of patients 1–7: a – facial dysmorphisms (high forehead, wide eyebrows, deep-set eyes, ptosis, upturned nasal tip, triangular hypomimic face, micrognathia); б – camptodactyly; в – equino-flat valgus feet deformity, extantion of the second toe, shortened wide first toe

и снижение остроты зрения, которые выявлялись при офтальмологическом осмотре. Дисморфические черты, такие как высокий лоб, широкие брови, глубоко посаженные глаза, вздернутый кончик носа, треугольное гипомимичное лицо, высокое нёбо, микрогнатия и диспластичные ушные раковины, выявлялись почти у каждого пациента. У пациентки 6 обнаружено удвоение язычка, которое считается характерным признаком ДА 3-го типа. Задержка темпов раннего моторного развития была зарегистрирована у всех пациентов, однако нарушение речи было определено у 3 пациентов. У пациентки 7 в анамнезе отмечались генерализованные

судорожные приступы, abortивная форма злокачественной гипертермии при ингаляционном наркозе севофлураном. Из других аномалий у пациента 4 была обнаружена головчатая форма гипоспадии, у пациентки 5 – асимметрия грудных желез. У пациенток 6 и 7 обращал на себя внимание плохой рост волос в височных областях.

В результате молекулярно-генетического анализа у 7 пациентов обнаружено 4 гетерозиготных варианта в гене *PIEZO2*, один из которых – делеция 3 нуклеотидов с.8181\_8183delAGA (p.Glu2727del) – был описан ранее [7, 9]. Другой вариант – нонсенс-замена



**Рис. 2.** Особенности фенотипа: а – уплотнение и бугристость кожи в области живота (пациент 2); б – уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области с формированием симметричных ямочек (пациентка 6); в – деформация грудной клетки по типу воронкообразной (пациентка 7); з – плохой рост волос в височной области, низко расположенные диспластичные ушные раковины, микрогнатия, вздернутый кончик носа, короткая шея (пациентка 6)

**Fig. 2.** Phenotype characteristics: a – thickened and bumpy skin in the abdomen (patient 2); б – thickened skin in the lumbosacral region with the formation of symmetrical dimples (patient 6); в – foveated chest deformity (patient 7); з – poor hair growth in the temporal region, low-lying dysplastic auricles, micrognathia, upturned nasal tip, short neck (patient 6)

c.8238G>A (p.Trp274Ter), о которой было сообщено у 1 российской пациентки [10]. Оба варианта локализованы в 52-м экзоне гена. Еще у 1 пациентки обнаружена миссенс-замена в 15-м экзоне c.2134A>G (p.Met712Val), которая ранее была обнаружена в 2 семьях с ДА 5-го типа [7]. У последней пациентки выявлен вариант c.7095G>T (p.Trp2365Cys) в 45-м экзоне, который ранее не был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с ДА.

### Обсуждение

Нами проведено изучение фенотипических проявлений у 7 пациентов с ДА 5-го типа, обусловленным 4 гетерозиготными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZO2*. Преимуществом нашей выборки является анализ пациентов разного возраста (от 3 до 13 лет), что позволило выявить ряд ранее не описанных фенотипических проявлений *PIEZO2*-ассоциированного артрогрипоза, а также проследить динамику формирования фенотипа заболевания. К ранее не указанным в публикациях признакам, в частности, относятся неравномерное распределение и уплотнение подкожной жировой клетчатки в области живота и бедер, плохой рост волос в височной области (у пациенток 6 и 7), удлинение II пальца стоп и укорочение I пальца (у 5 пациентов из всей выборки). Необходимо отметить, что, как и у описанных в литературе, у пациентов нашей выборки спектр симптомов и выраженность их проявлений увеличивались по мере роста ребенка [11, 12]. Например, у пациентки 2 (9 лет) из нашей выборки при рождении были выявлены только камптодактилия, сгибательные контрактуры в локтевых и коленных суставах, узкая грудная клетка, а с возрастом сформировались ограничение взора вверх, птоз, ригидность позвоночника, снижение жизненной емкости легких, ограничение подвижности в лучезапястных суставах, сгибательные контрактуры в голеностопных суставах, варусная деформация стоп, удлиненный и молоткообразно измененный II палец стопы, было отмечено уплотнение и неравномерное распределение подкожной жировой клетчатки на животе и в области поясничного отдела. У пациентки 6 в 3 года были обнаружены стеноз трахеи и асимметричный птоз, а у пациентки 7 в возрасте 3 лет возникли фармакорезистентные судорожные пароксизмы, злокачественная гипертермия при проведении ингаляционного наркоза и рестриктивная болезнь легких. Данные наблюдения подтверждают прогрессирующий характер течения ДА 5-го типа, который обуславливает необходимость динамического мониторинга за данной группой пациентов.

Согласно базе данных HGMD и данным литературы, в последние годы выявлено более 40 патогенных вариантов в гене *PIEZO2* у пациентов с различными вариантами ДА. Большинство из них локализованы в 52-м экзоне и обладают доминантно-негативным эффектом, приводя к более медленной инактивации

и/или ускоренному восстановлению активности канала [13]. У большинства наблюдаемых нами пациентов определялся описанный ранее рекуррентный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *PIEZO2*, приводящий к делеции глутаминовой аминокислоты в положении 2727 (p.Glu2727del, NM\_022068.3) без сдвига рамки считывания и располагающийся в высококонсервативном пептидном домене С-концевой части гена [7, 9]. На примере нуклеотидного варианта p.Glu2727del электрофизиологические исследования продемонстрировали его влияние на биофизические свойства, связанные с работой каналов: он обуславливает замедление инактивации канала *PIEZO2* и/или более быстрое его восстановление после инактивации, что приводит к увеличению активности канала в ответ на механический стимул и позволяет предположить, что все доминантные варианты связаны с усилением функции белка и чрезмерная активность *PIEZO2* в проприоцептивных нейронах нарушает развитие опорно-двигательного аппарата [9].

Из других выявленных нами гетерозиготных вариантов в гене *PIEZO2* один c.2134A>G локализован на N-концевом участке белка в 15-м домене, что встречается редко при АД типе наследования ДА 5-го типа и в большей степени характерно для аутосомно-рецессивных вариантов. Дополнительных фенотипических особенностей, кроме асимметрии молочных желез и наличия транзиторного ателектаза 1 легкого, у данной пациентки 12 лет выявлено не было. Два других варианта c.8238G>A и c.7095G>T (пациентки 6 и 7), располагающиеся в N-концевой области гена, впервые описаны в гетерозиготном состоянии у пациентов с ДА. Наличие этих вариантов привело к появлению самых тяжелых клинических проявлений заболевания с формированием дефицита роста и массы тела, выраженных контрактур и деформаций межфаланговых и крупных суставов верхних и нижних конечностей, офтальмоплегии, птоза, деформации грудной клетки, рестриктивного заболевания легких, дыхательной недостаточности тяжелой степени, стеноза трахеи, а в случае пациентки 7 с вариантом c.7095G>T — генерализованных судорожных приступов и злокачественной гипертермии при проведении ингаляционной анестезии, а также кардиопатии. Необходимо отметить, что вариант c.7095G>T был выявлен в гомозиготном состоянии группой авторов при поведении обширного исследования нескольких тысяч инбредных семей из Саудовской Аравии. Авторы не приводят особенностей клинических проявлений у ребенка 6 лет с этим вариантом, сообщая только о том, что у него отмечались мышечная гипотония и артрогрипоз [14].

### Выводы

Полученные нами результаты клинико-генетического анализа позволяют сделать следующие заключения: у детей с гетерозиготными патогенными вариан-

тами в гене *PIEZO2* отмечается полиморфизм клинических проявлений, спектр которых зависит от локализации аминокислотной замены в белковой молекуле; также отмечена динамика формирования фенотипа, по мере роста ребенка заболевание может прогрессировать и характеризуется возникновением контрактур в крупных суставах, рестриктивных дыхательных нарушений, а также симпто-

мов поражения нервной системы, наличие которых необходимо мониторировать. Кроме того, при трактовке результатов молекулярно-генетического анализа необходимо иметь в виду существование ДА с аутосомно-рецессивным типом наследования, симптомы которого в раннем детском возрасте могут быть сходны с таковыми АД вариантов заболевания [15, 16].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coste B., Mathur J., Schmidt M. et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330(6000):55–60. DOI: 10.1126/science.1193270
- Coste B., Xiao B., Santos J.S. et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* 2012;483(7388):176–81. DOI: 10.1038/nature10812
- Wang L., Zhou H., Zhang M. et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2. *Nature* 2019;573(7773):225–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1505-8
- Guo Y.R., MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity. *Elife* 2017;6:e33660. DOI: 10.7554/eLife.33660
- Kefauver J.M., Ward A.B., Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020;587(7835):567–76. DOI: 10.1038/s41586-020-2933-1
- Felsenthal N., Zelzer E. Mechanical regulation of musculoskeletal system development. *Development* 2017;144:4271–83. DOI: 10.1242/dev.151266
- McMillin M.J., Beck A.E., Chong J.X. et al. Mutations in *PIEZO2* cause Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):734–44.
- Desai D., Stiene D., Song T., Sadayappan S. Distal arthrogryposis and lethal congenital contracture syndrome – an overview. *Front Physiol* 2020;11:689. DOI: 10.3389/fphys.2020.00689
- Coste B., Houge G., Murray M.F. et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogryposis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(12):4667–72. DOI: 10.1073/pnas.1221400110
- Маркова Т.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С. и др. Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2*. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(2):48–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55
- Markova T.V., Dadali E.L., Nikitin S.S. et al. Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55
- Sherlaw-Sturrock C.A., Willis T., Kiely N. et al. *PIEZO2*-related distal arthrogryposis type 5: Longitudinal follow-up of a three-generation family broadens phenotypic spectrum, complications, and health surveillance recommendations for this patient group. *Am J Med Genet A* 2022;188(9):2790–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.62868
- Xiong H., Yang J., Guo J. et al. Mechanosensitive Piezo channels mediate the physiological and pathophysiological changes in the respiratory system. *Respir Res* 2022;23(1):196. DOI: 10.1186/s12931-022-02122-6
- Ma Y., Zhao Y., Cai Z., Hao X. Mutations in *PIEZO2* contribute to Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis: A bioinformatics analysis of mechanisms. *Exp Ther Med* 2019;17(5):3518–24. DOI: 10.3892/etm.2019.7381
- Monies D., Abouelhoda M., Assoum M. et al. Lessons learned from large-scale, first-tier clinical exome sequencing in a highly consanguineous population. *Am J Hum Genet* 2019;104(6):1182–201. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.011
- Haliloglu G., Becker K., Temucin C. et al. Recessive *PIEZO2* stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet* 2017;62(4):497–501. DOI: 10.1038/jhg.2016.153
- Delle Vedove A., Storbeck M., Heller R. et al. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1206–16. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.09.019

### Вклад авторов

Е.Л. Дадали, Е.А. Мельник: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

Т.В. Маркова, С.С. Никитин: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;

И.В. Шаркова, О.В. Халанская, Л.А. Бессонова, Е.А. Шестопалова, С.И. Трофимова, О.Е. Агранович: получение и анализ данных;

О.П. Рыжкова: проведение молекулярно-генетического анализа;

С.И. Куцев: разработка концепции и дизайна, координация исследования, финальное редактирование статьи.

### Authors' contributions

E.L. Dadali, E.A. Melnik: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;

T.V. Markova, S.S. Nikitin: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, editing the article;

I.V. Sharkova, O.V. Khalanskaya, L.A. Bessonova, E.A. Shestopalova, S.I. Trofimova, O.E. Agranovich: obtaining and analyzing data;

O.P. Ryzhkova: molecular genetic analysis;

S.I. Kutsev: development of concept and design, coordination of the study, final editing the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

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

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

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

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

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

О.В. Халанская / O.V. Khalanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2708-9220>

Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>  
Е.А. Шестопалова / E.A. Shestopalova: <https://orcid.org/0000-0003-2151-6025>  
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>  
С.И. Трофимова / S.I. Trofimova: <https://orcid.org/0000-0003-2690-7842>  
О. Е. Агранович / O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>  
С.И. Куцев / S. I. Kutsev: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациенты и родители пациентов младше 18 лет подписали информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Patients and parents of patients under 18 years of age signed informed consent for the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-38-43>

# Calculating pain sensation in neuropathies

A. Soufla<sup>1</sup>, M. Schmelz<sup>2</sup>, R. Rukwied<sup>2</sup>, P. Kokotis<sup>1</sup><sup>1</sup>Aeginition University Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 115 27, Greece;<sup>2</sup>Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim 68167, Germany**Contacts:** Antigoni Soufla [antigosoufla@gmail.com](mailto:antigosoufla@gmail.com)**Aim.** Evaluating pain sensation after C nociceptor activation with transdermal sinusoidal current wave stimulation protocol and skin biopsy.**Materials and methods.** Healthy volunteers aged 20–30 years (17 females and 18 males) participated after having given their informed consent. Half-sine wave pulses of 0.5 sec duration (1 Hz) were generated at intensities of 0.2 to 1 mA by a constant current stimulator. Apart from half-sine wave stimulation, sine wave pulses of 60 sec duration (4 Hz) were generated at intensity of 0.2 mA also by the constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 ([www.dapsys.net](http://www.dapsys.net)). Moreover, we performed 3-mm skin punch biopsies 10 cm above the lateral malleolus of the leg and in the middle of the volar side of the forearm to the volunteer's group.**Results.** Delivering transdermal sinusoidal half-sine wave when trying to stimulate mechano-sensitive C fibers, when the amplitude of the delivered wave is increased from 0.2 to 1 mA according to our protocol, pain sensation is also increased following the same scheme. If we observe a different scheme of activation in C fibers, this could be a sign of neuropathic pain. Considering the mechano-insensitive C fibers of pain, when trying to stimulate them we expect increasing pain sensation and then familiarization, desensitization and reduction of pain sensation. As a result, if this scheme isn't observed when sine wave is delivered transdermal with 1 min of duration, and we observe a different scheme, a C fiber neuropathy and neuropathic pain could be involved. Regarding the skin biopsies, a correlation between pain sensation of sine wave (delivered transdermal to stimulate mechano-insensitive C fibers of pain on the forearm), and the nerve fiber density was observed. A correlation between the bifurcated fibers of the biopsy site and the pain sensation was observed when mechanosensitive and mechano-insensitive fibers are stimulated, which needs further investigation. Also, a correlation between the remnant nerve fibers of subepidermal nerve plexus and mechano-insensitive nerve fibers of pain is observed that also needs further investigation.**Conclusion.** Skin biopsy and transdermal electrical stimulation are very promising available tools of diagnosing C fiber neuropathies and assessing neuropathic pain.**Keywords:** neuropathic pain, painful neuropathy, peripheral neuropathy, chronic pain, nerve fibers, sinusoidal transdermal stimulation, skin biopsy**For citation:** Soufla A., Schmelz M., Rukwied R., Kokotis P. Calculating pain sensation in neuropathies. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):38–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-38-43>

## Оценка болевой чувствительности при невропатиях

A. Soufla<sup>1</sup>, M. Schmelz<sup>2</sup>, R. Rukwied<sup>2</sup>, P. Kokotis<sup>1</sup><sup>1</sup>Университетская больница Эгинитион, Школа медицины, Афинский национальный университет им. Каподистрии, Афины 115 27, Греция;<sup>2</sup>Медицинский факультет в Мангейме, Гейдельбергский университет, Мангейм 68167, Германия**Контакты:** Antigoni Soufla [antigosoufla@gmail.com](mailto:antigosoufla@gmail.com)**Цель исследования** – оценка болевых ощущений после активации C-ноцицептора с помощью протокола трансдермальной синусоидальной стимуляции током и биопсии кожи.**Материалы и методы.** В исследовании участвовали здоровые добровольцы в возрасте 20–30 лет (17 женщин и 18 мужчин), подписавшие информированное согласие. Полусинусоидальные импульсы длительностью 0,5 с (1 Гц) генерировались при интенсивности от 0,2 до 1 мА с помощью стимулятора постоянного тока. Помимо стимуляции полусинусоидальными импульсами, также с помощью стимулятора постоянного тока (Digitimer Ltd, Уэлин-Гарден-Сити, Великобритания) под управлением системы DAPSYS 8 ([www.dapsys.net](http://www.dapsys.net)) генерировались синусоидальные импульсы длительностью 60 с (4 Гц) с интенсивностью 0,2 мА. Кроме того, мы выполнили группе добровольцев 3-миллиметровую пункционную биопсию кожи на 10 см выше латеральной лодыжки и в середине ладонной стороны предплечья.**Результаты.** При подаче чрескожной синусоидальной полусинусоидальной волны для стимуляции механочувстви-

тельных С-волокон при увеличении амплитуды волны от 0,2 до 1 мА по нашему протоколу по той же схеме усиливаются и болевые ощущения. Если наблюдается другая схема активации С-волокон, это может быть признаком нейропатической боли. При попытке стимуляции механонечувствительных С-волокон болевой чувствительности мы ожидаем усиления болевых ощущений, а затем привыкания, десенсибилизации и снижения боли. Если эта схема не соблюдается при чрескожной подаче синусоидальной волны длительностью 1 мин, могут иметь место невралгия С-волокон и нейропатическая боль. Что касается биопсии кожи, наблюдалась корреляция между болевым ощущением от синусоидальной волны (доставляемой чрескожно для стимуляции механонечувствительных С-волокон болевой чувствительности на предплечье) и плотностью нервных волокон. При стимуляции механонечувствительных и механонечувствительных волокон наблюдалась корреляция между раздвоенными волокнами места биопсии и болевым ощущением, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, наблюдалась корреляция между остаточными нервными волокнами субэпидермального нервного сплетения и механонечувствительными нервными волокнами болевой чувствительности, что также требует дальнейшего изучения.

**Выводы.** Биопсия кожи и чрескожная электростимуляция являются весьма многообещающими доступными инструментами диагностики нейропатий С-волокон и оценки нейропатической боли.

**Ключевые слова:** нейропатическая боль, болевая нейропатия, периферическая нейропатия, хроническая боль, нервные волокна, синусоидальная чрескожная стимуляция, биопсия кожи

**Для цитирования:** Soufla A., Schmelz M., Rukwied R., Kokotis P. Оценка болевой чувствительности при невралгиях. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):38–43. (На англ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-38-43>

## Background

Chronic pain disorders are characterized of malfunctioning in one or several mechanisms underlying the nociceptive function [1–3]. Pain sensation disorders are a special type of peripheral neuropathy that affects the sensory C fibers and autonomic nervous system fibers [4]. Conditions with chronic pain expression are diabetes mellitus, alcoholism, amyloidosis, hereditary neuropathies; mononeuropathies such as trigeminal or glossopharyngeal [5–9].

Nociceptors innervating superficial and deep somatic tissues are primary sensory neurons impacted by external and internal stimuli [10]. Based on their responsiveness to mechanical forces, heat, and exogenous irritant chemicals they have been classified into three main groups, mechanonociceptors (responsive only to mechanical forces initially) polymodal nociceptors (responsive to mechanical or chemical stimuli), and silent nociceptors (A $\delta$  or C fibers unresponsive or with very high threshold to mechanical stimuli when it comes to sustained pressure or because of inflammation) [11].

In general, A $\delta$  fibers are the first that respond to a stimulus and they are responsible for the sharp pricking pain experienced when a punctuate mechanical stimulus is applied. In contrast, C polymodal nociceptor fibers initiate a persisting pain sensation [11]. It should be noted that unmyelinated polymodal and silent C nociceptors have higher activation thresholds for rectangular pulses when compared to myelinated A $\delta$  fibers. R. Jonas et al. indicated C nociceptors could be stimulated without A $\delta$  initial fiber activation with sinusoidal transdermal stimulation [12]. Thus, we followed a transcutaneous half-sinusoidal stimulation paradigm for selective C mechanosensitive nociceptor activation and a sinusoidal one for mechano-insensitive C fiber activation, protocol, to healthy human volunteers.

Furthermore, skin biopsy enables the quantification of the intraepidermal nerve fibers, providing concrete evidence of small-fiber loss as well as assessing in general epidermal innervation. As a result, it is truly regarding as the most reliable tool for diagnosing small-fiber neuropathies [13–16]. We compared the results of the half-sine protocol, as well as the sine protocol, with the skin biopsy results to assess the qualitative assessment of pain and small fiber loss.

**Aim of the study.** Evaluating pain sensation after C nociceptor activation with transdermal sinusoidal current wave stimulation protocol and skin biopsy.

## Materials and methods

**Subjects.** In the experimental protocols 30 healthy volunteers aged 20–30 years (17 females 18 males) recruited from November 2019 to March 2020 to the Laboratory of Fine Fibers at Aeginition Hospital in Athens, after having given their informed consent. All subjects were familiar with the principles of the method and the general intention of the study. All control subjects were healthy volunteers without history of diabetes mellitus, neuromuscular disorders, or autonomic dysfunction and without any regular medication. Exclusion criteria were every disease connected to neuropathic pain that could possibly affect the research results such as angiitis, diabetes mellitus and polyneuropathy. The study was approved by the local ethics committee in Attica (ethics committee of National and Kapodistrian University of Athens). The volunteers were comfortably seated on a reclining chair and their right arm or right foot was placed on the chair's cushion with the volar side up. The limb was stabilized to keep it in the same relaxed position during the whole experiment. The experiment was applied at the following sites: at the right upper extremity: to the volar forearm, to the thenar and to the index finger

to the base of distal phalanx, and then at the right lower extremity, to the biopsy site of the distal leg (10 cm above the external malleolus), to the foot dorsal, to the foot planar and to the base of the distal phalanx of the great toe. Experimental sessions lasted about one hour in total.

**Electrical stimulation.** Initially, half-sine wave pulses of 0.5 sec duration (1 Hz) were generated at intensities of 0.2 to 1 mA by a constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Stimuli were delivered by a pair of L-shaped blunted bipolar platinum–iridium electrodes placed on a length of 3 mm onto the skin surface within the innervation territory of characterized C fibers. Then, amplitudes of 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, and 1 mA were applied with one repetition for each stimulation intensity and interstimulus intervals of 10 seconds between the stimuli. After every stimulation, the subject was asked to assess the pain sensation.

Apart from half-sine wave stimulation, sine wave pulses of 60 sec duration (4 Hz) were generated at intensity of 0.2 mA also by the constant current stimulator (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, UK) controlled by DAPSYS 8 (www.dapsys.net). Stimuli were delivered as above by a pair of L-shaped blunted bipolar platinum–iridium electrodes placed on a length of 3 mm onto the skin surface within the innervation territory of characterized C fibers. Each 15 sec, the subject was asked to assess pain sensation.

**Termination of participation.** The participation of the subjects at the research could be terminated any time and for many reasons such as, severe no compliance with the protocol as estimated by the researcher, intentional termination by the subject who has the right to cease at any time his participation to the research, induce of severe pain or situations that could interfere with the results of the research as estimated by the researcher always in regard with the local ethics protocol. Each subject that terminated his participation would always be asked for the reason, which would be noted, but nobody terminated the study. Nevertheless, nobody terminated the study, but only 19 (11 females and 8 males) of the participants accepted to undergo skin biopsy because of the invasive part of the procedure.

**Psychophysics in healthy controls.** The subjects were asked to rate the pain sensation induced by electrical stimuli on a numeric scale from 0 to 10 (NRS scale), in which the value of 0 should indicate no pain and 10 should be assigned to the maximum pain the subject have ever felt, and accordingly 1 should be the least pain.

As described above, half-sine wave pulses were delivered through transcutaneous bipolar electrodes at intensities of 0.2-, 0.4-, 0.8-, and 1-mA amplitude to the sites described, to the skin of 16 male and 19 female healthy volunteers (20–30 years old), and pain sensation was asked to be rated after every pulse during the interstimulus intervals. Then, during the sine wave pulse of 60 sec duration delivered through transcutaneous bipolar electrodes at intensity of 0.2 mA, also to the sites described, to the same subjects, pain sensation was asked to be rated every 15 sec.

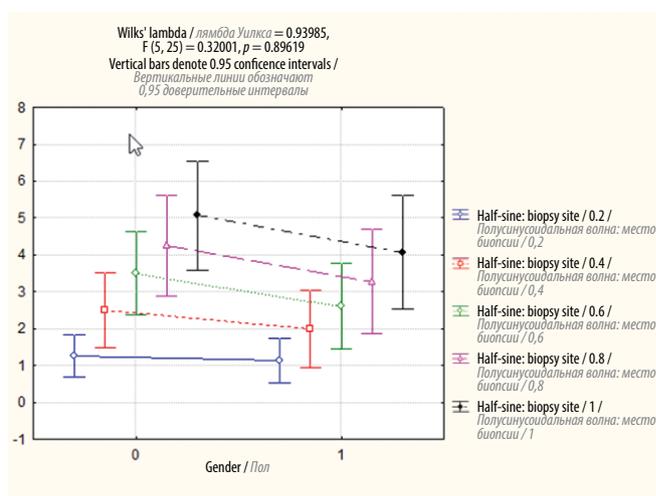
Subjects were also asked to describe the quality and the nature of the sensation in their own terms.

**Skin biopsy.** Moreover, we performed 3-mm skin punch biopsies 10 cm above the lateral malleolus of the leg as described earlier and in the middle of the volar side of the forearm to the volunteer's group. Biopsy specimens were consolidated with 4 % buffered paraformaldehyde. Then they were washed in phosphate buffer solution for 3 times with interval time of 10 min and subsequently stored in 10 % sucrose with 0.1 M phosphate buffer solution when finally, could be cryoprotected.

**Statistics.** Statistical tests were performed in STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK). Responses to half-sine and sine waves were compared between the two genders by one-way analysis of variance (one way ANOVA). T-tests were used for analysis comparing the pain sensation that was induced between the sites, for the same amplitude. The IENFD was estimated according to the European Federation of Neurological Societies guidelines, as number of fibers penetrating the dermal–epidermal junction, expressed as fibers/mm. Then, the IENFD (fibers/mm) that was calculated with the biopsy was compared by one-way analysis of variance (ANOVA) with the pain sensation for the same sites that the subjects noted during the transdermal electrical stimulation.

## Results

**Psychophysics in healthy human subjects.** Skin nociceptor activation was performed upon transcutaneous sine and half-sine wave stimuli in 35 human subjects and was quantified psychophysically. Pain sensation was found to be independent of sex ( $p > 0.05$ , one way ANOVA) in both the sine and the half-sine wave stimuli, except from the thenar site, where  $p = 0.03$  ( $< 0.05$ ) for the half-sine wave stimulation (fig. 1).



**Fig. 1.** Intension–response relations. The zero is for the group of women, while the 1 is for the group of men. We observe that increasing the intensity of the transcutaneous stimulation, the pain sensation is also increased

**Рис. 1.** Взаимосвязь между интенсивностью стимуляции и ответом. Ноль соответствует группе женщин, 1 – группе мужчин. С увеличением интенсивности чрезкожной стимуляции усиливаются и болевые ощущения

**Mechanosensitive nociceptors.** Comparing the mean between the groups, using t-test for independent values, for the half-sine wave, it was shown that increasing the intensity of the transcutaneous stimulation, the pain sensation increases as well (fig. 1). A statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was found between the intensity of the pain at the thenar and the intensity between all the other sites, and the pain on the thenar was found to be less than the other sites statistically comparing, especially in men, as we noticed with ANOVA and 2D scatterplot. Similarly, a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) was found between the values between the index and the toe. Most of the controls described the pain as “sharp” and “pricking” pain sensation.

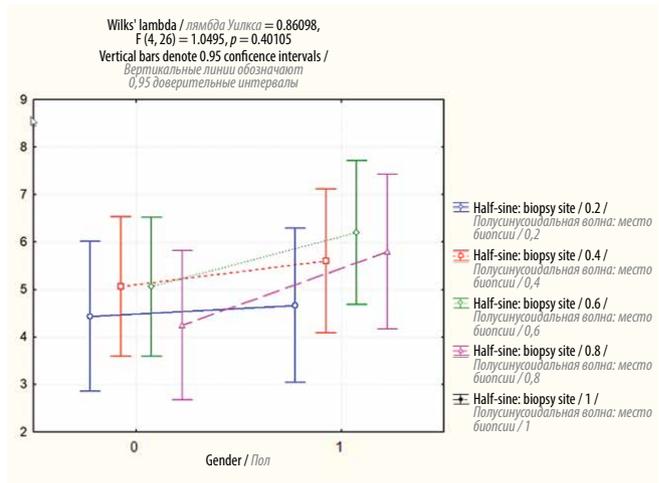
**Mechano-insensitive nociceptors.** Comparing the mean between the groups by using t-test for independent samples, for the sine wave stimulation with 1 min duration, there was found a gradually reduction to the pain sensation with the passage of time. Statistically significant differences were found in the following points: the intensity of pain at the index site was found to have a statistically significant difference with the intensity of pain on the forearm and index ( $p < 0.05$ ), throughout the recording time of 15, 30, 45 and 60 sec, because the model of desensitization, and reduction of pain is not observed at the index site. Also, at the index area at 45 sec, the difference in pain intensity was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ) compared to the forearm area, with NRS  $2 \pm 1$  higher pain values in the index.

In addition, at 60 sec there is a statistically significant difference between the pain on the biopsy site and the dorsal surface of the foot. Finally, at 15 sec there is a statistically significant difference between the intensity of the pain at the toe and the dorsal surface of the foot.

Therefore, peripherally in the upper extremity, we observe a greater sensation of pain at the same intensity of stimulation compared to both centrally with the upper extremity and peripherally with the lower extremity.

Then, we searched if there is statistically significant ( $p < 0.05$ ) correlation (correlation dialog) between the pain sensation to each site, which was found statistically significant at the maximum amplitude of 1 mA of the half-sine wave stimuli when comparing the pain sensation between each site, which was found statistically significant between the sites.

**Time course.** Moreover, regarding the sine wave stimulation, when comparing the correlation (correlation dialog) for the same chronological moment, there was found statistically significant correlation (moderate positive correlation) between the pain sensation except from the following cases. Comparing the intensity of pain in the forearm with the area of the thenar around 15 sec, no statistically significant correlation ( $p > 0.05$ ) was found between the ratings of pain intensity (fig. 2). In fact, the volunteer’s ratings are more sensitive with NRS levels around  $4 \pm 1$  compared to the pain at the thenar site. In addition, no statistically significant correlation ( $p > 0.05$ ) was found between the pain in the thenar



**Fig. 2. Time course.** Comparing for the site of skin biopsy again the pain sensation for 1 min: 0 – for women; 1 – for men. Using t-test for independent samples, for the sine wave stimulation with 1 min duration, there was found a gradually reduction to the pain sensation with the passage of time

**Рис. 2. Динамика болевых ощущений в месте биопсии кожи в течение 1 мин:** 0 – у женщин; 1 – у мужчин. С использованием t-теста для независимых выборок для синусоидальной стимуляции длительностью 1 мин было отмечено постепенное снижение болевых ощущений с течением времени

and the biopsy site after the first 15 sec, as the volunteers showed greater sensitivity and pain intensity at the biopsy site with levels of NRS scale  $3 \pm 1$  higher than the thenar, while also no statistically significant correlation ( $p > 0.05$ ) was found between the biopsy site and the toe for 15 and 30 sec, as at the biopsy site is more sensitive in relation to the toe (fig. 2). Finally, comparing the sensation of pain between the index and the toe, no statistically significant correlation was found ( $p > 0.05$ ) for 15 and 60 sec, as higher pain intensity appears at the index with levels NRS  $2 \pm 1$  than the toe.

**Skin biopsy.** We compared the pain ratings of the skin punch biopsy sites of the volunteers (to the middle of forearm and 10 cm above the lateral malleolus) with the IENFD (fibers/mm), ratio REM (ratio of remnants of subepidermal nerve plexus) and ratio BIF (ratio of bifurcation of nerve fibers) when searching for a correlation between them, using correlation dialog.

There were found no differences between the two genders. There was found a statistically significant correlation  $p = 0.048$  concerning the pain rating to the forearm and the biopsy results, between the IENFD Arm and the forearm pain rating with sine wave stimulation around 60 sec. There wasn’t any correlation between the IENFD Foot at the biopsy site and the pain rating at the same site.

Also, the ratio Rem and the pain rating to the forearm around 45 and 60 sec was statistically significantly correlated with  $p = 0.004$  and  $p = 0.002$  correspondingly. Concerning the biopsy site there was found a correlation between the ratio BIF and the rating with half-sine stimulation at the amplitude of 0.4 mA ( $p = 0.002$ ), and with sine wave stimulation around 45 sec of stimulation ( $p = 0.04$ ).

## Discussion

We demonstrated that delivering transdermal sinusoidal half-sine wave when trying to stimulate mechano-sensitive C fibers, when the amplitude of the delivered wave is increased from 0.2 to 1 mA considering our protocol, pain sensation is also increased following the same scheme. Consequently, if we deliver half-sine wave transdermal stimulation, we expect to observe the same scheme of activation of mechanosensitive nerve fibers. If we observe a different scheme of activation in C fibers, may be a sign of neuropathic pain. Also, if the character of pain is as expected “sharp” or “pricking” C fiber neuropathies should be searched.

Also, concerning the mechano-insensitive C fibers of pain, when trying to stimulate them we expect increasing pain sensation and then familiarization, desensitization and reduction of pain sensation. As a result, if this scheme isn't observed when sine wave is delivered transdermal with 1 min of duration, and we observe a different scheme there may be a involved a C fiber neuropathy and neuropathic pain.

Concerning the skin biopsies, a correlation between pain sensation, of sine wave (delivered transdermal to stimulate mechano-insensitive C fibers of pain on the forearm), was observed and the nerve fiber density. A correlation between the bifurcated fibers of the biopsy site and the pain sensation was observed when mechanosensitive and mechano-insensitive fibers are stimulated, which needs further investigation. Also, a correlation between the remnant nerve fibers of sub-epidermal nerve plexus and mechano-insensitive nerve fibers of pain is observed that also needs further investigation.

The numeric scale from 0 to 10 (NRS scale) is a qualitative way of measuring neuropathic pain on neuropathies [17]. NRS scale has shown high correlation as a pain-assessment tools in several studies and its feasibility compliance have also been proven [18, 19]. As a result, this quantitative sensory test for functional assessment of nerve-fiber density is a tool to diagnose and quantify small fiber neuropathy [12, 20]. It has been reported before that axonal hyperexcitability may contribute to neuropathic pain in a subpopulation of patients with neuropathy and assessing axonal excitability with transdermal wave stimulation might be a clinically useful marker to identify subgroups of patients with painful small fiber neuropathy [12]. The transdermal electrical stimulation proposes a new way of estimating pain as, it's a more tangible test. Even if the number of the sample can't lead us to remarkable conclusions, this test can be used for assessing the efficacy of neuropathic medical treatment on diagnosed neuropathies and can be a supplementary test on diagnosing neuropathies.

## Conclusion

In conclusion, skin biopsy and transdermal electrical stimulation are very promising available tools of diagnosing C fiber neuropathies and assessing neuropathic pain. Even if the number of the sample can't lead to remarkable conclusions, this neuropsychological test is a very promising method on assessing neuropathic pain on diagnosed neuropathies. It can be a method of measuring the efficacy of prescribed drugs on neuropathies medical treatment.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Mendell L.M. Computational functions of neurons and circuits signaling injury: Relationship to pain behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(Suppl 3):15596–601. DOI:10.1073/pnas.1012195108
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009;89(2):707–58. DOI: 10.1152/physrev.00025.2008
- Woolf C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2–15. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.030
- Zhou L., Pioro E.P. Familial ALS with SOD1 mutation misdiagnosed with polyradiculopathy and myopathy. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5–6):476–8. DOI: 10.3109/17482960802449278
- Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441–51. DOI: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00010
- Horowitz S.H. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007;91(1):21–30. DOI: 10.1016/j.mcna.2006.10.002
- Borchers A.T., Gershwin M.E. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):242–65. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.006
- Devigili G., Tugnoli V., Penza P. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131(Pt 7):1912–25. DOI: 10.1093/brain/awn093
- Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X
- Gold S.M., Stucky L.C. *The senses: A comprehensive reference*. 2<sup>nd</sup> edn. 2020.
- Belmonte C., Viana F. Nociceptor responses. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009.
- Jonas R., Namer B., Stockinger L. et al. Tuning in C-nociceptors to reveal mechanisms in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2018;83(5):945–57. DOI: 10.1002/ana.25231
- Truini A., Biasiotta A., Di Stefano G. et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain* 2014;155(4):828–32. DOI: 10.1016/j.pain.2014.01.022
- Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33(10):2285–93. DOI: 10.2337/dc10-1303
- Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society.

- Eur J Neurol 2010;17(7):903–12, e44–9.  
DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
16. Nolano M., Provitera V., Caporaso G. et al. Cutaneous innervation of the human face as assessed by skin biopsy. *J Anat* 2013;222(2):161–9. DOI: 10.1111/joa.12001
  17. Haefeli M., Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 1): S17–24. DOI: 10.1007/s00586-005-1044-x
  18. Closs S.J., Barr B., Briggs M. et al. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(3):196–205. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.12.010
  19. Jensen M.P., Karoly P., Braver S. The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain* 1986;27(1):117–26. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90228-9
  20. Sauerstein K., Liebelt J., Namer B. et al. Low-frequency stimulation of silent nociceptors induces secondary mechanical hyperalgesia in human skin. *Neuroscience* 2018;387:4–12. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.006

**Acknowledgement.** Dr. A. Soufla would like to express her gratitude to Pr. Dr. Panagiotis Kokotis for his valuable support and assistance during the research process.

**Благодарность.** Доктор А. Soufla выражает благодарность проф. Р. Kokotis за его ценную поддержку и помощь в ходе исследования.

**Authors' contributions.** Each author contributed significantly to the conception, design, data collection, analysis, and interpretation of the study. Dr. A. Soufla drafted the manuscript, while Pr. Dr. M. Smeltz, Pr. Dr. R. Rukwied and Pr. Dr. P. Kokotis critically revised it for important intellectual content. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

**Вклад авторов.** Каждый автор внес значительный вклад в концепцию, дизайн, сбор данных, анализ и интерпретацию результатов исследования. Доктор А. Soufla составил черновик рукописи, а проф. М. Smeltz, Р. Rukwied и Р. Kokotis критически пересмотрели его на предмет важного интеллектуального содержания. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи.

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of National and Kapodistrian University of Athens. Written informed consent was obtained from all participants prior to their involvement in the study.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Афинского национального университета им. Каподистрии. Все участники подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-44-52>

# Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть II: этиотропные подходы

К.С. Кочергин-Никитский, С.А. Смирнихина, А.В. Лавров

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

**Контакты:** Константин Сергеевич Кочергин-Никитский [KochNik.KS@gmail.com](mailto:KochNik.KS@gmail.com)

Мышечная дистрофия Дюшенна – одна из самых распространенных наследственных миодистрофий с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Развитие болезни обусловлено мутациями гена *DMD*, приводящими к отсутствию или нарушению функции кодируемого им белка дистрофина. Потеря дистрофина приводит к тяжелым дегенеративным процессам у пациентов, особенно в мышечных тканях, вызывающим нарушение функционирования мышц, утрату способности к самостоятельному перемещению, дыхательную недостаточность, кардиомиопатию и др.

Усилия множества исследователей, разработавших различные терапевтические подходы с момента описания заболевания в XIX веке до настоящего времени, не привели к возможности излечивать миодистрофию Дюшенна или хотя бы значительно повлиять на заболевание. Последнее стало возможно только с внедрением в терапию глюкокортикостероидных препаратов. Их применение позволяет замедлить развитие болезни, продлить средний ожидаемый срок жизни до 30–40 лет, однако связано с серьезными осложнениями, негативно влияющими на качество жизни пациентов.

В последние десятилетия определенные надежды связаны с развитием этиотропной терапии миодистрофии Дюшенна, направленной на восстановление функции гена *DMD*. Некоторые из таких подходов связаны с попытками преодолеть эффекты, создаваемые преждевременными стоп-кодонами в гене *DMD*, при использовании антибиотиков группы аминогликозидов, аталурена и пр. Ряд более поздних исследований провели с целью изучения применимости подходов, основанных на пропуске экзонов в гене дистрофина, для исключения экзонов, содержащих патогенные генетические варианты. Основанием стала имеющаяся информация о более мягком течении заболевания, связанного с укороченным, но сохраняющим функциональность дистрофином. Еще с начала XX века изучалась возможность коррекции патологии посредством введения функционального гена *DMD* извне (генозаместительная терапия). Одним из наиболее перспективных направлений в последние годы представляется развитие подходов, связанных с геномным редактированием, позволяющих, в отличие от вышеперечисленных методик, на постоянной основе исправлять этиологическую основу генетических заболеваний. Некоторые из таких препаратов уже получили одобрение, другие же, относящиеся к генной терапии, находятся на стадии клинических исследований.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, ген *DMD*, дистрофин, нервно-мышечные заболевания

**Для цитирования:** Кочергин-Никитский К.С., Смирнихина С.А., Лавров А.В. Исторические этапы поиска и разработки терапевтических подходов при миодистрофии Дюшенна. Часть II: этиотропные подходы. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):44–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-44-52>

## Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part II: etiotropic approaches

K.S. Kochergin-Nikitskiy, S.A. Smirnikhina, A.V. Lavrov

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

**Contacts:** Konstantin Sergeevich Kochergin-Nikitskiy [KochNik.KS@gmail.com](mailto:KochNik.KS@gmail.com)

Duchenne muscular dystrophy is one of the most common inherited muscular dystrophies. The cause of this disease with an X-linked recessive type of inheritance is mutations in the *DMD* gene, leading to the absence of the dystrophin protein this gene encodes or its impaired function. Loss of dystrophin leads to severe degenerative processes in patients, especially in muscle tissue, with impaired muscle function, loss of ability to move independently, respiratory failure, cardiomyopathies, etc.

The collective efforts of many researchers over the years since the 19<sup>th</sup> century, when the disease was described, not allowed to achieve a cure or significantly influencing the trajectory of the illness. The only notable impact on the disease course has come with the integration of corticosteroid medications into Duchenne muscular dystrophy therapy. While their application can decelerate disease progression and extend the average life expectancy up to 30–40 years, it comes with substantial adverse effects influencing patients' quality of life.

Certain hopes were associated in recent decades with the development of etiotropic therapy for Duchenne muscular dystrophy, aimed at restoration of the dystrophin's function. Some of such approaches were based on the overcoming of the effect of premature stop codons in the *DMD* gene using aminoglycoside antibiotics, ataluren, etc. Several subsequent studies were conducted to explore the applicability of exon-skipping approaches in the dystrophin gene, aimed at excluding exons carrying pathogenic genetic variants. The rationale for these studies was the available information about a milder course of the disease associated with a truncated but functional dystrophin. The possibility of the pathology correction by means of introduction of the exogenous functional *DMD* gene copy from the outside (gene replacement therapy) has been under study since the beginning of the 20<sup>th</sup> century. One of the most promising directions in recent years was the development of approaches related to genome editing, which, unlike the methods mentioned above, allows for the permanent correction of the underlying cause of genetic diseases. Some of corresponding drugs have already received approval, while others, related to gene therapy, are at the stage of clinical trials.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, *DMD* gene, dystrophin, neuromuscular disorders

**For citation:** Kochergin-Nikitskiy K.S., Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. Stages of research and development of therapeutic approaches for Duchenne myodystrophy. Part II: etiotropic approaches. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):44–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-44-52>

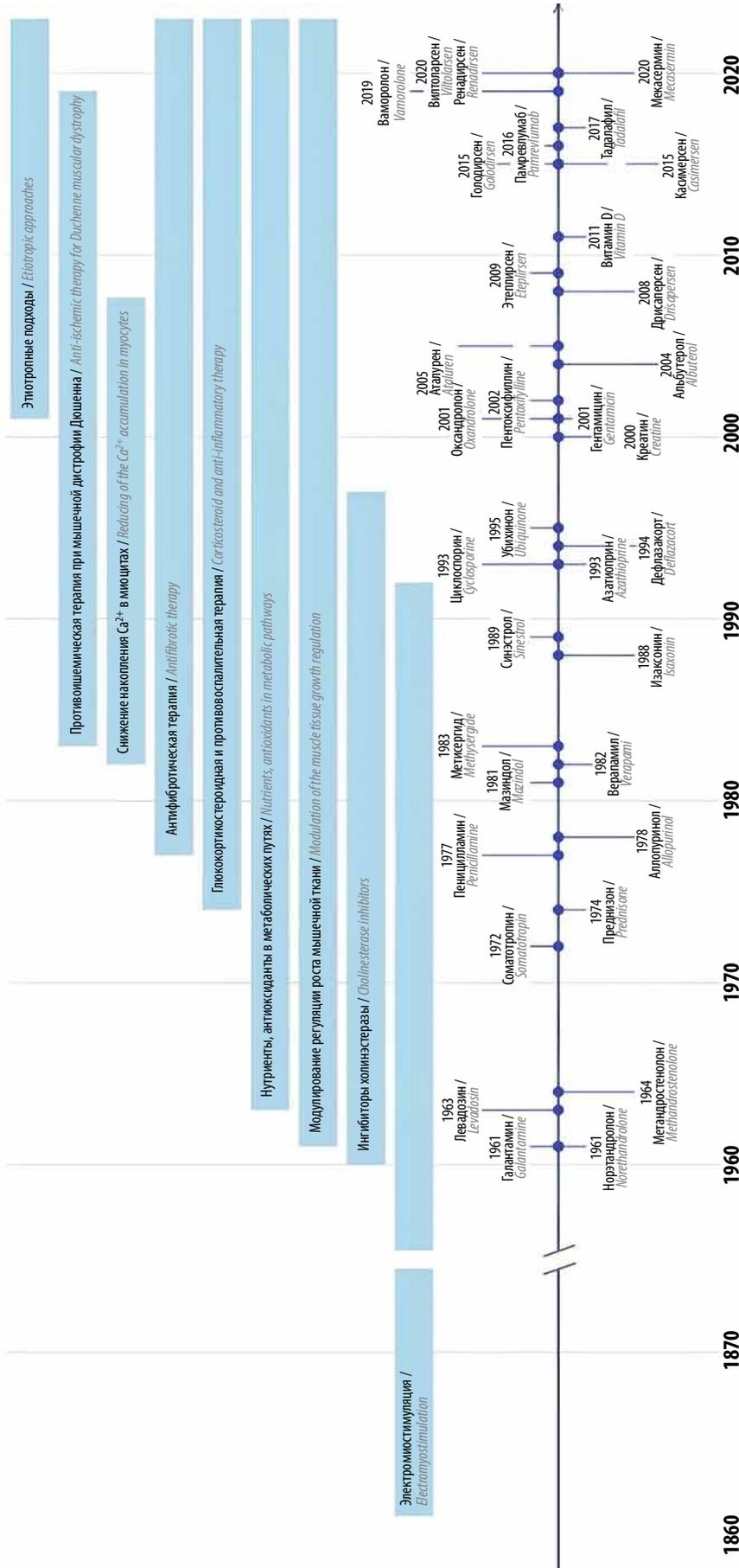
## Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, связанное с нарушением функции белка дистрофина. Белок кодирует один из длиннейших генов (2,3 млн оснований, из которых 11 000 оснований входят в кодирующую последовательность), выявленных к настоящему времени, включающий 79 экзонов [1]. Данный белок обеспечивает стабилизацию мышечных волокон, связывая актин с комплексом внутриклеточных, трансмембранных и внеклеточных гликопротеинов [2]. Кроме того, его обнаруживают в области нервно-мышечного соединения [3]. Чаще всего причиной заболевания становятся крупные делеции (около 70 %), приводящие к потере 1 и более экзонов, сгруппированные преимущественно в 2 регионах: экзоны 45–55 и 2–20. Весомую долю (около 20 %) каузативных мутаций составляют небольшие мутации, из которых чаще всего (порядка 10 % случаев) встречаются точечные нонсенс-мутации. Выявляли также крупные дупликации (порядка 10 %), небольшие (от нескольких нуклеотидов) делеции и инсерции, нарушения сайтов сплайсинга [1, 4, 5]. Кроме того, имеются данные о влиянии иных генов на развитие МДД. Так, E. Pegogo и соавт. в 2011 г. сообщали о влиянии аллеля гена *SPP1*, кодирующего остеопорин, на более быстрое прогрессирование заболевания и ответ на терапию глюкокортикостероидами [6].

Мышечная дистрофия Дюшенна считается одним из самых распространенных среди редких наследственных заболеваний. Частота, по разным оценкам, составляет в различных регионах до 1 случая на 3500–9000 новорожденных мужского пола [7, 8], возраст выявления заболевания – от 2 до 4 лет. Развитие заболевания связано с прогрессирующими дегенеративными процес-

сами в мышечных тканях, потерей мышечных волокон и фиброзом, приводящими к общей мышечной слабости и нарушениям двигательной активности. На более поздних этапах пациенты лишаются возможности независимой ходьбы, возникают фатальные нарушения сердечной и дыхательной деятельности. Уже к 10–12 годам многим пациентам требуется инвалидная коляска, а к 20 годам проблемы с дыхательной системой часто приводят к необходимости принудительной вентиляции легких. И даже при ее использовании средняя продолжительность жизни больных составляет от 20 до 40 лет [9, 10]. Нарушения функционирования миокарда часто наблюдаются уже с 6 лет, и у большинства (до 95 %) пациентов на терминальной стадии заболевания [11]. Также у детей наблюдают легкое отставание умственного развития.

Со времен описания МДД во второй половине XIX века было исследовано немалое количество терапевтических подходов и связанных с ними препаратов, призванных если не излечить, то по крайней мере уменьшить тяжесть течения заболевания. Мы постарались зафиксировать некоторые исторические вехи в развитии таких подходов (см. рисунок). В первой части обзора не были охвачены этиотропные подходы, получившие развитие в последние десятилетия и направленные на устранение самой причины заболевания – генетического дефекта либо снижение его эффекта при воздействии на первые звенья патогенетической цепи – экспрессию дистрофина. Такие методы, как стимуляция прохождения стоп-кодонов (преодоление нонсенс-мутаций), провокация пропуска экзона, содержащих высокопатогенные генетические варианты, и, наконец, генотерапевтические подходы, в частности методы геномного редактирования, мы постарались рассмотреть в историческом ключе в данной части.



Временная шкала, отражающая развитие терапевтических подходов и появление препаратов, применяющихся при терапии мышечной дистрофии Дюшенна  
Timeline showing the development of therapeutic approaches and introduction of the drugs, used in Duchenne muscular dystrophy therapy

### Развитие этиотропных подходов к терапии миодистрофии Дюшенна

С 2000-х годов. Преодоление нонсенс-мутаций. Аминогликозиды. Нонсенс-мутации в гене дистрофина достаточно часто (5–13 % случаев) лежат в основе этиологии МДД, и восстановление синтеза белка посредством трансляции «сквозь» преждевременный стоп-кодон представляется многообещающим подходом. С 70–80-х годов XX века известна способность антибиотиков группы аминогликозидов провоцировать «проскок» стоп-кодонов при синтезе белка в клетках эукариот. Связываясь с рибосомной РНК в А-сайте 80S-субъединицы, аминогликозиды снижают специфичность декодирования и делают возможным добавление к полипептидной цепочке аминокислоты в позиции стоп-кодона [12, 13]. Ограничения использования аминогликозидов связаны со специфичностью в отношении стоп-кодонов и их достаточно высокой токсичностью (особенно нефро- и ототоксическими эффектами [14, 15]). Для гентамицина, например, показано преимущественное прохождение кодона TGA, но не TAA и TAG [16].

Первые клинические исследования по применению аминогликозидов при МДД были проведены в начале 2000-х годов. Об улучшении клинической картины или повышении силовых показателей не сообщали ни K.R. Wagner и соавт. в 2001 г. по результатам 2-недельного исследования фазы I с 4 пациентами, имевшими нонсенс-мутации в гене *DMD*, ни L. Politano и соавт. в 2003 г. Во втором случае, однако, повышение уровня дистрофина было зафиксировано серологическими методами в биоптатах мышечных тканей у 3 из 4 пациентов с преждевременными стоп-кодонами UGA [17, 18]. Такую специфичность в отношении стоп-кодона (а также его окружения) не зафиксировали V. Malik и соавт. в 2010 г., наблюдавшие в среднем 50 % снижение уровня креатинфосфокиназы у пациентов 5–15 лет с различными стоп-кодонами в гене дистрофина, получавших гентамицин, а также восстановление экспрессии дистрофина у пациентов, прошедших 6-месячный курс терапии гентамицином, особенно у пациентов с ненулевым (>0,8 % от нормы) базовым уровнем его экспрессии, с потенциально клинически значимыми 13–15 % от нормы у 3 из них (у mdx-мышей такое повышение позволяло улучшить силовые показатели [19]). Хотя показана неплохая переносимость препарата без серьезных побочных эффектов при выбранных режимах, значимых улучшений в функциональных тестах и силовых показателях при достигаемых уровнях экспрессии не наблюдалось [20].

**Аталурен.** Одним из новых препаратов, позволяющих преодолевать стоп-кодоны, стал PTC124, или аталурен (трансларна), полученный PTC Therapeutics в результате скрининга 800 тыс. различных соединений [21], провоцирующий введение в полипептидную цепь аминокислот Gln, Lys или Tyr на место UAA и UAG стоп-кодонов и аминокислот Trp, Arg или Cys на место

UGA. Наблюдается избирательность препарата в отношении именно преждевременных стоп-кодонов даже при длительной экспозиции. Важным преимуществом аталурена называется возможность перорального введения, а также значительно более низкая концентрация препарата, необходимая для максимального эффекта, по сравнению с аминогликозидами в целом и гентамицином в частности.

После обнадеживающих результатов исследований на клеточных культурах и животных моделях [22] и демонстрации хорошей переносимости препарата в 28-дневном предварительном исследовании (а также повышенной экспрессии дистрофина у 23 из 38 его участников [23]) было проведено несколько исследований, связанных с применением аталурена в терапии МДД. В 2014 г. K. Bushby и соавт. сообщили о результатах фазы IIb рандомизированного двойного слепого исследования под контролем плацебо длительностью 48 нед с участием 174 пациентов от 5 лет с нонсенс-мутациями в гене *DMD* [24]. Были показаны в среднем 30-кратное увеличение содержания дистрофина в мышцах по сравнению с группой плацебо (2,8 и 0,09 % соответственно), уменьшение числа падений (максимум до 2,5 раза по сравнению с группой плацебо), а также увеличенное на 28–44 м расстояние, проходимое за 6 мин (6MWT; в норме в соответствующих возрастных группах составляет ~500–700 м [25, 26]), а в отдельных подгруппах – на 50 м ( $p = 0,0096$ ) и 68 м ( $p = 0,005$ ). В целом по параметру 6MWT к окончанию испытаний замедление и отсутствие прогрессирования заболевания отмечались у 74 % пациентов (против 56 % в группе плацебо). Исследования фазы III (48 нед) с критериями отбора пациентов, соответствовавшими таковым подгруппы с наиболее статистически значимыми различиями в предыдущей фазе (7–16 лет, базовое значение 6MWT >150 м, но <80 % от нормы), не выявили статистически значимой разницы в показателе 6MWT между группами исследования и плацебо, за исключением единственной подгруппы с базовым значением 6MWT 300–400 м, где средняя разница составила 43 м ( $p = 0,007$ ) и ни один пациент не утратил амбулаторного статуса. Улучшения качества жизни пациентов не отмечалось, хотя, по некоторым данным, даже небольшое увеличение показателя 6MWT может иметь клиническую значимость [27]. Авторы исследования указывали на ограничения корректной оценки результатов из-за гетерогенности выборки (при базовом значении 6MWT <150 м колебания показателя весьма высоки, при значении >400 м зачастую за год может не наблюдаться его снижения) [28].

Клинические исследования (NCT04336826, NCT03179631, NCT02369731) аталурена в терапии МДД продолжаются. Результаты более чем 6-летнего ретроспективного исследования с включением 11 пациентов с МДД и медианным сроком приема аталурена 2312 дней, проведенного E. Michael и соавт., и промежуточные

результаты длительного проспективного международного исследования с участием более чем 400 пациентов с МДД, проводимого международной исследовательской группой STRIDE Registry and Cooperative International Neuromuscular Research Group с 2006 г., подтверждают данные о замедлении прогрессирования заболевания, ухудшения моторных функций верхних конечностей, отсрочке потери амбулаторного статуса пациентами, а также о хорошей переносимости аталурена [29–31]. В настоящее время для аталурена продлено условное одобрение от Европейского агентства лекарственных средств (EMA). От Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрение не получено [32, 33].

Продолжается поиск эффективных и малотоксичных препаратов с аналогичными свойствами. В 2003 г. сообщали о препарате негамицин, тестируемом на mdx-мышцах. За 2 нед авторам удалось достичь содержания дистрофина в исследованных мышцах порядка 10 % от нормы и снижения уровня креатинфосфокиназы на 35 % [34]. Синтезирован аналог негамицина, в 1,4 раза более активный и менее токсичный, а также не имеющий антимикробной активности [35]. Результатом скрининга более чем 34 тыс. соединений стало выявление RTC13, обладающего более высокой, по сравнению как с гентамицином, так и с аталуреном, эффективностью в отношении преодоления UAA стоп-кодона и восстановления синтеза дистрофина у mdx-мышей при отсутствии изменений в печени или почках, связанных с токсическим эффектом препарата [36].

Со второй половины 2010-х годов. Внедрение препаратов, провоцирующих экзон-скиппинг, на основе антисмысловых олигонуклеотидов. Основанием для развития в терапии МДД подходов, связанных с пропуском экзонов, являются данные о значительно более мягком фенотипе заболевания при in-frame-делециях в дистрофине (часто это мышечная дистрофия Беккера), по сравнению с фенотипом заболевания, развивающегося в отсутствие функции дистрофина [37–40]. В качестве материального агента, обеспечивающего искомый эффект пропуска экзонов, рассматриваются, например, так называемые антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), гибридизация которых с РНК-транскриптами в районе сайтов сплайсинга приводит к их экранированию и исключению нижележащего экзона из мРНК [41]. В контексте МДД примерно 47 % каузативных мутаций могут быть скорректированы пропуском 1 экзона и до 90 % — пропуском пары, что, однако, требует разработки ASO для пропуска 68 из 79 экзонов [42]. При этом множественный пропуск, например, экзонов 45–55, позволяющий охватить до 47 % МДД-ассоциированных нонсенс-мутаций, также связан с относительно мягким фенотипом мышечной дистрофии Беккера [43–45].

По-видимому, впервые модулирование сплайсинга мРНК дистрофина посредством ASO было предложено исследователями из Японии еще в начале-сере-

дине 1990-х годов [46, 47]. К настоящему времени множество ASO, в основном представляющих собой модифицированные олигонуклеотиды, для пропуска различных экзонов в гене дистрофина было предложено и проверено в клинических исследованиях. В 2016 г. одобрение FDA получил этеплирсен (Sarepta Therapeutics) — препарат на основе морфолиновых олигонуклеотидов (РМО), предназначенный для обеспечения пропуска экзона 51. Одобрение вызвало дебаты в том числе из-за малой выборки, для которой были продемонстрированы достоверные результаты. Препарат прошел ряд клинических исследований (NCT00159250, NCT00844597, NCT01396239, NCT01540409, NCT02255552), однако решение FDA было основано на показателях 6MWT, полученных для подгруппы из 12 пациентов с нонсенс-мутациями в экзоне 51. В подгруппе по окончании 24-недельного курса было зафиксировано увеличение количества мышечных волокон, содержащих дистрофин, в среднем до 23 % и до 43 и 50 % спустя 48 нед. Спустя 180 нед содержание дистрофина в биоптатах мышечных тканей также оставалось повышенным, в среднем в 11,6 раза (с 0,08 до 0,93 % от нормы) [48]. Спустя 36 мес пациенты, получавшие препарат, демонстрировали более низкую скорость прогрессирования заболевания (средняя разница в показателе 6MWT — 151 м,  $p = 0,01$ ), меньшую частоту потери амбулаторного статуса и стабилизацию дыхательной функции по сравнению с историческими данными [49, 50].

Изучение аналогичного препарата дрисаперсена, дошедшего до III фазы клинических исследований, было в итоге прекращено из-за низких показателей эффективности и статистической значимости отличий [51, 52].

Среди внутривенных ASO, получивших первичное одобрение, — ASO на основе РМО голодирсен (одобрен FDA в 2019 г. [53]) и вилтоларсен (одобрен в США и Японии в 2020 г. [54, 55]) для пропуска экзона 53, касимерсен (одобрен в США в 2021 г. [56]). Некоторые другие, такие как, например, препарат для подкожного введения ренадирсен [57], относящийся к тиофосфатным производным РНК с 2'-О-метилированной рибозой, проходят клинические исследования (JapicCTI-153072). Ведутся исследования, связанные с различными новыми классами ASO, такими как пептидные конъюгаты РМО (пептидная часть, богатая аргинином, обеспечивает улучшение доставки незаряженного РМО в клетки, в том числе кардиомиоциты) [58], трицикло-ДНК-олигомеры, демонстрирующие повышенную способность вызывать пропуск экзонов и более высокую аффинность в отношении РНК [59]. Исследуются преимущества стереочистых ASO с избирательной хиральностью [41].

**Генотерапевтические подходы, связанные с экспрессией экзогенного функционального дистрофина (генозаместительная терапия).** Попытки доставки кодирующих гены последовательностей в эукариотические клетки, в том числе путем трансдукции специально собранными вирусными векторами, с целью экспрессии данных

генов предпринимались, по-видимому, еще в 60-х годах XX века [60]. В контексте МДД, связанной с отсутствием функционального дистрофина, экспрессия экзогенного белка в целевых клетках представляется многообещающей стратегией. Однако полный размер только кодирующей последовательности гена *DMD* составляет около 11,5 Кб, что превышает пакующую способность как рекомбинантных аденоассоциированных векторов, так и векторов на основе адено- или ретровирусов. В ряде исследований на животных моделях была продемонстрирована функциональность разрабатываемых безынтронных вариантов гена *DMD*, содержащих протяженные делеции и кодирующих укороченные дистрофины, так называемые мини- и микродистрофины. Ранние работы опубликованы еще в начале 2000-х годов [61–63]. В настоящее время некоторые из таких препаратов проходят клинические исследования. Микродистрофин под контролем специфического для мышечной ткани промотора МНСК7 в составе вектора на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса (рААВ) серотипа gh47, демонстрирующего повышенную тропность в отношении мышечной ткани, предложен Sarepta Therapeutics совместно с госпиталем Nationwide Children's Hospital (США). Препарат на его основе (SRP-9001/Elevidys/RG 6356) в настоящее время проходит клинические исследования фазы III, но для него уже получено одобрение FDA в июне 2023 г. [64]. В исследованиях фазы I–II (NCT03375164) с участием 4 пациентов было показано отсутствие значимых побочных эффектов, а также наличие экспрессии микродистрофина и присутствие белка в области сарколеммы в 81 % мышечных волокон через год после однократной инфузии, стабильные улучшения в функциональных тестах [65].

PF-06939926 (Pfizer) – еще один генотерапевтический препарат, в настоящее время участвующий в фазе III клинических исследований (NCT04281485), начатых в 2020 г. Препарат создан на основе минидистрофина, аналогичного микродистрофину, используемому в SRP-9001, но в составе рААВ 9-го серотипа. Проводится набор пациентов, первичные данные ожидаются в 2024 г. Результаты исследований фазы I (NCT03362502) указывали на безопасность и эффективность препарата после однократного введения, что позволило FDA выдать заявке статус fast-track, в связи с чем сразу после фазы I были инициированы исследования фазы III [66, 67].

Среди аналогичных препаратов SGT-001 (на основе рААВ9), разрабатываемый Solid Biosciences, сейчас

участвует в стартовавших в 2017 г. открытых исследованиях фазы I–II (NCT03368742), включивших 16 пациентов 4–17 лет. В группах пациентов, получавших препарат, показаны улучшения в функциональных тестах. В то же время у некоторых пациентов наблюдались побочные эффекты, потребовавшие медицинского вмешательства.

Другой пример – GNT 0004, разработка компании Genethon в сотрудничестве с Sarepta Therapeutics. Клинические испытания I–III фазы (2020-002093-27, European Union Clinical Trials Register) препарата стартовали в 2020 г. [66–68].

### Заключение

С середины XIX века предложено множество подходов к терапии МДД. Большинство из них оказались малоэффективными и неспособными кардинальным образом изменить течение и исход заболевания или значимо повысить качество жизни пациентов. Внедрение глюкокортикостероидных препаратов позволило замедлить развитие заболевания и продлить амбулаторный период и средний срок ожидаемой жизни больных. Однако при этом низкое качество жизни пациентов с МДД дополнительно усугубляется серьезными побочными эффектами при длительном применении глюкокортикостероидных препаратов. В последние десятилетия развитие этиотропных подходов позволяет надеяться на возможность исправления самой причины заболевания. Препараты, дающие возможность пропускать преждевременные стоп-кодоны или целые экзоны и частично восстанавливать функциональность белка, пока не позволяют добиться кардинального улучшения клинической картины. Особые надежды связаны с генотерапевтическими препаратами, большинство из которых пока остаются на стадии разработки или клинических исследований.

Как вариант генной терапии рассматриваются методы геномного редактирования, позволяющие исправить генетический дефект, лежащий в основе причины заболевания. При этом рассматривают 3 основных стратегии: пропуск экзонов посредством разрушения сайтов сплайсинга, получение протяженных делеций посредством парных разрезов, а также восстановление рамки считывания за счет внедрения коротких инсерций и делеций [69–71]. Данные подходы начали развиваться относительно недавно и в настоящее время далеки от получения одобрения или внедрения в клиническую практику.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Bladen C.L., Salgado D., Mongeset 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
- 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: 10.1002/humu.22758
- Van der Pijl E.M., van Putten M., Niks E.H. et al. Characterization of neuromuscular synapse function abnormalities in multiple Duchenne muscular dystrophy mouse models. *Eur J Neurosci* 2016;43(12):1623–35. DOI: 10.1111/ejn.13249
- Tuffery-Giraud S., Bérout C., Leturcq F. 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;30(6):934–45. DOI: 10.1002/humu.20976
- Oshima J., Magner D.B., Lee J.A. et al. Regional genomic instability predisposes to complex dystrophin gene rearrangements. *Hum Genet* 2009;126(3):411–23. DOI: 10.1007/s00439-009-0679-9
- Pegoraro E., Hoffman E.P., Pivalet L. et al. SPP1 genotype is a determinant of disease severity in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2011;76(3):219–26. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318207afeb
- Nowak K.J., Davies K.E. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep* 2004;5(9):872–6. DOI: 10.1038/sj.embor.7400221
- Crisafulli S., Sultana J., Fontana A. et al. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: An updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):141. DOI: 10.1186/s13023-020-01430-8
- Mercuri E., Bönnemann C.G., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394(10213):2025–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1
- Landfeldt E., Thompson R., Sejersen T. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(7):643–53. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8
- Nigro G., Comi L.I., Limongelli F.M. et al. Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in campania. *Muscle Nerve* 1983;6(4):253–62. DOI: 10.1002/mus.880060403
- Burke J.F., Mogg A.E. Suppression of a nonsense mutation in mammalian cells *in vivo* by the aminoglycoside antibiotics G-418 and paromomycin. *Nucleic Acids Res* 1985;13(17):6265–72. DOI: 10.1093/nar/13.17.6265
- Martin R., Mogg A.E., Heywood L.A. et al. Aminoglycoside suppression at UAG, UAA and UGA codons in *Escherichia coli* and human tissue culture cells. *Mol Gen Genet* 1989;217(2–3):411–8. DOI: 10.1007/BF02464911
- Uis S., Gonzalez I., Spencer J.P. Aminoglycosides: A practical review. *Am Fam Physician* 1998;58(8):1811–20.
- Rosenberg C.R., Fang X., Allison K.R. Potentiating aminoglycoside antibiotics to reduce their toxic side effects. *PLoS One* 2020;15(9):e0237948. DOI: 10.1371/journal.pone.0237948
- Kimura S., Ito K., Miyagi T. et al. A novel approach to identify Duchenne muscular dystrophy patients for aminoglycoside antibiotics therapy. *Brain Dev* 2005;27(6):400–5. DOI: 10.1016/j.braindev.2004.09.014
- Politano L., Nigro G., Nigro V. et al. Gentamicin administration in Duchenne patients with premature stop codon. Preliminary results. *Acta Myol* 2003;22(1):15–21.
- Wagner K.R., Hamed S., Hadley D.W. et al. Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol* 2001;49(6):706–11. DOI: 10.1002/ana.1023
- Barton-Davis E.R., Cordier L., Shoturma D.I. et al. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice. *J Clin Invest* 1999;104(4):375–81. DOI: 10.1172/JCI7866
- Malik V., Rodino-Klapac L.R., Viollet L. et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2010;67(6):771–80. DOI: 10.1002/ana.22024
- Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J. et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007;447(7140):87–91. DOI: 10.1038/nature05756
- Du M., Liu X., Welch E.M. et al. PTC124 is an orally bioavailable compound that promotes suppression of the human CFTR-G542X nonsense allele in a CF mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(6):2064–9. DOI: 10.1073/pnas.0711795105
- Finkel R.S., Flanigan K.M., Wong B. et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2013;8(12):e81302. DOI: 10.1371/journal.pone.0081302
- Bushby K., Finkel R., Wong B. et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50(4):477–87. DOI: 10.1002/mus.24332
- De Cacao L.A.P., de Santana-Filho V.J., Maynard L.G. et al. Reference values for the six-minute walk test in healthy children and adolescents: A systematic review. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016;31(5):381–8. DOI: 10.5935/1678-9741.20160081
- Kasović M., Štefan L., Petrić V. Normative data for the 6-min walk test in 11–14 year-olds: A population-based study: 1. *BMC Pulm Med* 2021;21(1):1–6. DOI: 10.1186/s12890-021-01666-5
- Henricson E., Abresch R., Han J.J. et al. The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: Longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr* 2013;5:eurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06. DOI: 10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06
- McDonald C.M., Campbell C., Torricelli R.E. et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;390(10101):1489–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2
- Morkous S.S. Treatment with ataluren for Duchene muscular dystrophy. *Pediatr Neurol Briefs* 2020;34:12. DOI: 10.15844/pedneurbriefs-34-12
- Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N. et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/ce-2019-0171
- Michael E., Sofou K., Wahlgren L. et al. Long term treatment with ataluren – the Swedish experience. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):837. DOI: 10.1186/s12891-021-04700-z
- Ryan N.J. Ataluren: First global approval. *Drugs* 2014;74(14):1709–14. DOI: 10.1007/s40265-014-0287-4
- FDA Advisory Committee: More Study Needed Before It Can Recommend Approval of Translarna. Available at: <https://www.pharmacypracticenews.com/Online-First/Article/09-17/FDA-Advisory-Committee-More-Study-Needed-Before-It-Can-Recommend-Approval-of-Translarna/44750?ses=ogst>.
- Arakawa M., Shiozuka M., Nakayama Y. et al. Negamycin restores dystrophin expression in skeletal and cardiac muscles of mdx mice. *J Biochem (Tokyo)* 2003;134(5):751–8. DOI: 10.1093/jb/mvg203
- Taguchi A., Nishiguchi S., Shiozuka M. et al. Negamycin analogue with readthrough-promoting activity as a potential drug candidate for Duchenne muscular dystrophy. *ACS Med Chem Lett.* 2012;3(2):118–22. DOI: 10.1021/ml200245t
- Kayali R., Ku J.-M., Khitrov G. et al. Read-through compound 13 restores dystrophin expression and improves muscle function in the mdx mouse model for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2012;21(18):4007–20. DOI: 10.1093/hmg/dds223
- Monaco A.P., Bertelson C.J., Liechti-Gallati S. et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2(1):90–5. DOI: 10.1016/0888-7543(88)90113-9
- Heald A., Anderson L.V., Bushby K.M. et al. Becker muscular dystrophy with onset after 60 years. *Neurology* 1994;44(12):2388–90. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2388

39. Shiga N., Takeshima Y., Sakamoto H. et al. Disruption of the splicing enhancer sequence within exon 27 of the dystrophin gene by a non-sense mutation induces partial skipping of the exon and is responsible for Becker muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1997;100(9):2204–10. DOI: 10.1172/JCI119757
40. Wang R.T., Barthelemy F., Martin A.S. et al. DMD genotype correlations from the Duchenne Registry: Endogenous exon skipping is a factor in prolonged ambulation for individuals with a defined mutation subtype. *Hum Mutat* 2018;39(9):1193–202. DOI: 10.1002/humu.23561
41. Echevarría L., Aupy P., Goyenvally A. Exon-skipping advances for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2018;27(R2):R163–72. DOI: 10.1093/hmg/ddy171
42. Yokota T., Duddy W., Echigoya Y. et al. Exon skipping for nonsense mutations in Duchenne muscular dystrophy: Too many mutations, too few patients? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(9):1141–52. DOI: 10.1517/14712598.2012.693469
43. Nakamura A., Shiba N., Miyazaki D. et al. Comparison of the phenotypes of patients harboring in-frame deletions starting at exon 45 in the Duchenne muscular dystrophy gene indicates potential for the development of exon skipping therapy. *J Hum Genet* 2017;62(4):459–63. DOI: 10.1038/jhg.2016.152
44. Echigoya Y., Lim K.R.Q., Nakamura A. et al. Multiple exon skipping in the Duchenne muscular dystrophy hot spots: Prospects and challenges. *J Pers Med* 2018;8(4):41. DOI: 10.3390/jpm8040041
45. Sheikh O., Yokota T. Advances in genetic characterization and genotype–phenotype correlation of Duchenne and Becker muscular dystrophy in the personalized medicine era. *J Pers Med* 2020;10(3):111. DOI: 10.3390/jpm10030111
46. Takeshima Y., Nishio H., Sakamoto H. et al. Modulation of *in vitro* splicing of the upstream intron by modifying an intra-exon sequence which is deleted from the dystrophin gene in dystrophin Kobe. *J Clin Invest* 1995;95(2):515–20. DOI: 10.1172/JCI117693
47. Pramono Z.A., Takeshima Y., Alimsardjono H. et al. Induction of exon skipping of the dystrophin transcript in lymphoblastoid cells by transfecting an antisense oligodeoxynucleotide complementary to an exon recognition sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226(2):445–9. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1375
48. Charleston J.S., Schnell F.J., Dworzak J. et al. Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production. *Neurology* 2018;90(24):e2146–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005680
49. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Sahenk Z. et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013;74(5):637–47. DOI: 10.1002/ana.23982
50. Mendell J.R., Goemans N., Lowes L.P. et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016;79(2):257–71. DOI: 10.1002/ana.24555
51. McDonald C.M., Wong B., Flanigan K.M. et al. Placebo-controlled phase 2 trial of drisapersen for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):913–26. DOI: 10.1002/acn3.579
52. Goemans N., Mercuri E., Belousova E. et al. A randomized placebo-controlled phase 3 trial of an antisense oligonucleotide, drisapersen, in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord Elsevier* 2018;28(1):4–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.10.004
53. Heo Y.-A. Golodirsen: First approval. *Drugs* 2020;80(3):329–33. DOI: 10.1007/s40265-020-01267-2
54. Dhillon S. Viltolarsen: First approval. *Drugs* 2020;80(10):1027–31. DOI: 10.1007/s40265-020-01339-3
55. Komaki H., Takeshima Y., Matsumura T. et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: A phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(12):2393–408. DOI: 10.1002/acn3.51235
56. Shirley M. Casimersen: First approval. *Drugs* 2021;81(7):875–9. DOI: 10.1007/s40265-021-01512-2
57. Lee T., Awano H., Yagi M. et al. 2'-O-methyl RNA/ethylene-bridged nucleic acid chimera antisense oligonucleotides to induce dystrophin exon 45 skipping. *Genes* 2017;8(2):67. DOI: 10.3390/genes8020067
58. Moulton H.M., Moulton J.D. Morpholinos and their peptide conjugates: Therapeutic promise and challenge for Duchenne muscular dystrophy. *Biochem Biophys Acta* 2010;1798(12):2296–303. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.02.012
59. Goyenvally A., Griffith G., Babbs A. et al. Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon-skipping tricyclo-DNA oligomers. *Nat Med* 2015;21(3):270–5. DOI: 10.1038/nm.3765
60. Friedmann T., Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972;175(4025):949–55. DOI: 10.1126/science.175.4025.949
61. Wang B., Li J., Xiao X. Adeno-associated virus vector carrying human minidystrophin genes effectively ameliorates muscular dystrophy in mdx mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13714–9. DOI: 10.1073/pnas.240335297
62. Harper S.Q., Hauser M.A., DelloRusso C. et al. Modular flexibility of dystrophin: Implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Nat Med* 2002;8(3):253–61. DOI: 10.1038/nm0302-253
63. Fabb S.A., Wells D.J., Serpente P. et al. Adeno-associated virus vector gene transfer and sarcolemmal expression of a 144 kDa micro-dystrophin effectively restores the dystrophin-associated protein complex and inhibits myofibre degeneration in nude/mdx mice. *Hum Mol Genet* 2002;11(7):733–41. DOI: 10.1093/hmg/11.7.733
64. FDA Approves First Gene Therapy for Treatment of Certain Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. FDA, 2023. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy>.
65. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K. et al. Assessment of systemic delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in children with Duchenne muscular dystrophy: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1122–31. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1484
66. Лавров А.В., Заклязьминская Е.В. Генная терапия кардиомиопатий: возможности и ближайшие перспективы. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2023;11(1):32–46. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46  
Lavrov A.V., Zaklyazminskaya E.V. Gene therapy for cardiomyopathies: Opportunities and immediate prospects. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo = Clinical and Experimental Surgery. Journal named after acad. B.V. Petrovsky* 2023;11(1):32–46. (In Russ.). DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-32-46
67. Elangkovan N., Dickson G. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis*;8(Suppl 2):S303–16. DOI: 10.3233/JND-210678
68. Wilton-Clark H., Yokota T. Antisense and gene therapy options for Duchenne muscular dystrophy arising from mutations in the N-terminal hotspot. *Genes* 2022;13(2):257. DOI: 10.3390/genes13020257
69. Зайнитдинова М.И., Смирнихина С.А., Лавров А.В. и др. Генотерапевтические подходы к лечению миодистрофии Дюшенна. *Гены и клетки* 2019;14(4):6–18. DOI: 10.23868/201912026  
Zaynitdinova M.I., Smirnikhina S.A., Lavrov A.V. et al. Gene therapeutic approaches to the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Geny i kletki = Genes and Cells* 2019;14(4):6–18. (In Russ.). DOI: 10.23868/201912026
70. Kupatt C., Windisch A., Moretti A. et al. Genome editing for Duchenne muscular dystrophy: A glimpse of the future? *Gene Ther* 2021;28(9):542–8. DOI: 10.1038/s41434-021-00222-4
71. Erkut E., Yokota T. CRISPR therapeutics for Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1832. DOI: 10.3390/ijms23031832

**Вклад авторов**

К.С. Кочергин-Никитский: изучение источников литературы, написание статьи;  
С.А. Смирнихина: разработка методологии, редактирование статьи;  
А.В. Лавров: написание статьи.

**Authors' contributions**

K.S. Kochergin-Nikitskiy: study of the literature sources, writing the article;  
S.A. Smirnikhina: development of methodology, editing the article;  
A.V. Lavrov: writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.С. Кочергин-Никитский / K.S. Kochergin-Nikitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0096-4542>  
С.А. Смирнихина / S.A. Smirnikhina: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>  
А.В. Лавров / A.V. Lavrov: <https://orcid.org/0000-0003-4962-6947>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

**Funding.** The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-15-00482, <https://rscf.ru/project/23-15-00482/>.

**Статья поступила:** 15.01.2024. **Принята к публикации:** 28.02.2024.

**Article submitted:** 15.01.2024. **Accepted for publication:** 28.02.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-53-60>



# Транскраниальная магнитная стимуляция в оценке функциональной состоятельности кортикоспинального тракта у детей

Д.С. Каньшина<sup>1</sup>, Т.А. Ахадов<sup>1</sup>, В.П. Зыков<sup>2</sup>, С.А. Валлиулина<sup>1</sup>, В.Н. Блохина<sup>3</sup>, С.С. Никитин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 119180 Москва, ул. Большая Полянка, 22;

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

<sup>3</sup>Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 65;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Дарья Сергеевна Каньшина [dr.d.kanshina@gmail.com](mailto:dr.d.kanshina@gmail.com)

Одностимульная транскраниальная магнитная стимуляция является неинвазивным методом оценки состоятельности кортикоспинального тракта у детей с поражением центральной нервной системы. Применение транскраниальной магнитной стимуляции в ряде случаев сопряжено с развитием обратимых нежелательных явлений, наиболее грозным из которых считается провокация эпилептических приступов. В связи с этим важным аспектом является использование унифицированного опросника безопасности перед проведением процедуры. Корректная интерпретация результатов одностимульной транскраниальной магнитной стимуляции в детской популяции позволяет оценить степень повреждения кортикоспинальных проекций и спрогнозировать срок и объем реабилитационных мероприятий.

**Ключевые слова:** одностимульная транскраниальная магнитная стимуляция, кортикоспинальный тракт, нежелательные явления

**Для цитирования:** Каньшина Д.С., Ахадов Т.А., Зыков В.П. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в оценке функциональной состоятельности кортикоспинального тракта у детей. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-53-60>

## Transcranial magnetic stimulation in assessing the functional capacity of the corticospinal tract in children

D.S. Kanshina<sup>1</sup>, T.A. Akhadov<sup>1</sup>, V.P. Zykov<sup>2</sup>, S.A. Valliulina<sup>1</sup>, V.N. Blokhina<sup>3</sup>, S.S. Nikitin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Urgent Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 65 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

<sup>4</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Darya Sergeevna Kanshina [dr.d.kanshina@gmail.com](mailto:dr.d.kanshina@gmail.com)

Single pulse transcranial magnetic stimulation is a non-invasive method for assessing the integrity of the corticospinal tract in children with diseases of the central nervous system. The use of the method in a number of cases is associated with the development of reversible adverse events, the most dangerous of which is considered to be the provocation of epileptic seizures. An important aspect of the use of transcranial magnetic stimulation is the application of the unified safety questionnaire for children before procedures. Careful interpretation of the results of single pulse transcranial magnetic stimulation in the pediatric population makes it possible to assess the degree of damage and predict the terms and volume of rehabilitation measures.

**Keywords:** single pulse transcranial magnetic stimulation, corticospinal tract, adverse effects

**For citation:** Kanshina D.S., Akhadov T.A., Zykov V.P. et al. Transcranial magnetic stimulation in assessing the functional capacity of the corticospinal tract in children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):53–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-53-60>

## Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — неинвазивный метод стимуляции коры головного мозга электромагнитной индукцией, создающей сильное флуктуирующее магнитное поле, вызывающее внутричерепные токи, с последующей активацией мембран нейронов головного мозга [1, 2]. Впервые ТМС была применена А. Barker в 1985 г. и в последующем стала рассматриваться как нейрофизиологический инструмент изучения целостности быстропроводящих кортикоспинальных проекций при заболеваниях, связанных с двигательной дисфункцией [1–4]. Для диагностической оценки состоятельности проводящей функции кортикоспинального тракта (КСТ) используют одностимульную транскраниальную магнитную стимуляцию (осТМС). В процессе исследования оцениваются такие параметры, как порог моторного вызванного потенциала (МВП), амплитуда, латентность, площадь кортикальных и сегментарных МВП, время центрального моторного проведения по кортико-цервикальному и кортико-люмбальному сегментам КСТ в покое и при фасилитации.

Цель настоящего обзора — проанализировать данные литературы за последние 20 лет, оценив безопасность использования, информативность и практическую значимость одностимульной ТМС в диагностике состояния КСТ у детей.

## Безопасность метода

Использование ТМС, в том числе диагностической, в ряде случаев сопряжено с развитием обратимых нежелательных явлений (НЯ), наиболее частые из которых — переходящая головная боль и дискомфорт кожи головы [1]. Более грозным осложнением является вероятность провокации судорожного приступа, встречающаяся при использовании терапевтической ритмической ТМС [1, 5].

В 2017 г. С. Allen и соавт. опубликовали системный обзор 42 исследований, включавших 639 здоровых детей, 482 ребенка с патологией центральной нервной системы (ЦНС) и 84 ребенка с диагнозом эпилепсии с применением осТМС и парно-ассоциированной стимуляции. Цель работы состояла в создании профиля безопасности использования ТМС у детей. В 10 исследованиях из 42 сообщалось о НЯ, при этом зарегистрированные в течение 3 дней после осТМС события в виде учащения приступов у пациентов с эпилепсией также идентифицировались как побочные эффекты процедуры [1]. Среди НЯ сообщалось о локальном дискомфорте в области предъявления стимула, головной

боли, покалывании или иных неприятных ощущениях в коже головы, тошноте, рвоте, потере аппетита, изменении слуха, звоне в ушах, нейрокардиогенных синкопальных состояниях, учащении эпилептических приступов у детей с эпилепсией [1]. Важно заметить, что риск развития любого из вышеперечисленных НЯ за 1 сеанс составил в здоровой популяции — 0,0342 (95 % доверительный интервал 0,0223–0,0501), для пациентов с органическими поражениями ЦНС — 0,0597 (95 % доверительный интервал 0,0447–0,0780), для больных эпилепсией — 0,0455 (95 % доверительный интервал 0,0125–0,1123) [1]. Авторы обзора продемонстрировали, что дети и взрослые, вероятно, испытывают схожие побочные эффекты при проведении одностимульной и парно-ассоциированной ТМС.

Результаты обзора послужили основанием к рекомендации использовать опросник по безопасности при проведении каждой сессии осТМС у детей. Однако авторы не предложили свой вариант протокола безопасности, сославшись на ряд клинических опросников и шкал для оценки качества жизни и здоровья детей, используемых в общей практике, таких как проверочный лист поведения детей (Child Behaviour Checklist), детский профиль здоровья и болезни (Child Health and Illness Profile), шкала неблагоприятных событий у детей (Pediatric Adverse Event Rating Scale) и Гагская шкала тяжести эпилептических приступов (Hague Seizure Severity Scale) — дополнительно для детей с эпилепсией [6–9].

Анализ данных литературы показал, что нельзя исключить риск развития эпилептического приступа у пациентов подросткового возраста, получающих психотропные стимуляторы и злоупотребляющих алкоголем, что подчеркивает необходимость использования опросников безопасности перед проведением каждой диагностической манипуляции с применением осТМС [10]. Таким образом, опросник безопасности при проведении осТМС должен включать максимальное число вопросов, позволяющих выявить риск причинения вреда здоровью и возникновения НЯ (см. приложение).

## Физиологические особенности детской популяции

Большинство исследователей отмечают, что период взросления сопряжен с особенностями синаптогенеза ЦНС [11–15]. При этом в клиническую практику устойчиво вошел термин «нейропластичность», описывающий процесс адаптивной структурной и функциональной перестройки головного мозга [16]. Структурная нейропластичность подразумевает прорастание аксонов, дендритов и нейронов, а функциональная —

результат изменений за счет усиления или ослабления синаптических влияний, меняющих состояние нейронов [2]. Ряд исследователей также предлагают ввести термин «чрезмерная пластичность (excessive plasticity)», описывающий реорганизацию новых, неадаптивных нейронных цепей, вызывающих неврологические расстройства, в которых генетические или приобретенные болезни меняют пути молекулярной пластичности [17]. Основные факторы, участвующие в реализации нейропластичности, связаны с генами, кодирующими мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и аполи-попротеин E. Первый играет решающую роль в синаптической регуляции, второй индуцирует и впоследствии снижает рост нейронов [2].

Особенностями детской популяции являются повышенная активность возбуждающих нейронов, меньший клиренс глутамата и низкая ингибирующая активность гамма-аминомасляной кислоты, что делает детей и подростков особенно восприимчивыми к формированию побочных НЯ в виде провокации эпилептиформной активности и поведенческих нарушений в сравнении с взрослыми пациентами [18, 19]. Неравномерная плотность белого вещества развивающегося мозга влияет на распределение тока при неинвазивной стимуляции, в результате этого сложнее ограничить заданную область стимуляции головного мозга ребенка, что может объяснить ряд НЯ оcTMC [20, 21]. Более того, одной из особенностей развивающегося мозга являются периоды критической нейропластичности, завершающиеся структурными и медиаторными изменениями, описываемые в литературе как «окно возможности». Таким образом, применение оcTMC в эти периоды должно быть взвешенным и диагностически оправданным [22].

### Принципы регистрации моторного вызванного потенциала

При оcTMC активируются нейроны, перпендикулярно-ориентированные по отношению к катушке, используемой для подачи стимула. В результате магнитной стимуляции регистрируется МВП с мышцы-мишени с помощью поверхностных электродов. Для определения порога МВП применяют минимальную интенсивность стимула, в ответ на предъявление которого регистрируется МВП амплитудой не менее 50 мкВ в 50 % стимуляций [22]. Однако еще в 1991 г. K. Muller и соавт. доказали наличие стабильно воспроизводимого МВП с мышц кистей у нормотипичных детей в возрасте от 0 до 8 лет с диапазоном амплитуды от  $0,14 \pm 0,10$  до  $0,48 \pm 0,40$  мкВ [23]. Учитывая данное обстоятельство, на наш взгляд, необходимо рассмотреть возможность снижения уровня порога МВП в ответ на оcTMC <50 мкВ, в том числе у детей с врожденной или приобретенной патологией ЦНС. Схожая ситуация наблюдается относительно оценки МВП при фасилитации, значение амплитудного порога которого определили в 200 мкВ, нивелируя риски ошибочной

интерпретации МВП в условиях произвольного мышечного усилия [4, 24].

Важно учитывать влияние фармакологических агентов на значение моторного порога и характеристики МВП. Моторный порог в большей степени определяется состоянием потенциалзависимых натриевых каналов и ионотропных глутаматных рецепторов, а на параметры МВП оказывают влияние модуляторы гамма-аминомасляной кислоты, норадреналин и агонисты дофамина [25–27].

Важно заметить, что определение порога МВП считается возможным в здоровой детской популяции после 1-го года жизни с мышц рук и с 4–5 лет – с мышц ног [23, 28]. В более раннем возрасте регистрацию МВП осуществляют при использовании фасилитации (мышц-мишеней), которая подразумевает стимуляцию первичной моторной коры на фоне тонического напряжения тестируемой мышцы [11, 29, 30]. В то же время исследователи акцентируют внимание на том, что отсутствие МВП в покое в возрасте до 8 лет не является патологией. Необходимость изометрического напряжения мышцы для получения МВП в возрасте до 8 лет предполагает более высокий порог активации корковых интернейронов и сегментарных альфа-мотонейронов. В период с 8 до 11 лет происходит ступенчатое снижение порога активации как корковых, так и сегментарных нейронов, что обуславливает вариативность пороговых показателей МВП в детской популяции [31].

В том случае, когда регистрация МВП выполнена при 20 % тоническом напряжении мышцы-мишени, полученный результат интерпретируется как активный двигательный порог [4].

Согласно алгоритму, предложенному в 1994 г., поиск моторной зоны осуществляется путем смещения койла с шагом в 1 см. В случае наличия МВП определяется его пороговое значение с последующим увеличением на 10–20 % интенсивности стимула до стабильно воспроизводимого ответа в 50 % случаев из серии стимуляций [22].

Предложенный алгоритм и его последующие модификации приводят к необходимости подачи большего числа стимулов (по подсчетам некоторых исследователей, до 75 и выше), что весьма затруднительно (или технически сложно) при исследовании детей. На наш взгляд, данный алгоритм нуждается в пересмотре с последующей валидацией. Использование адаптивных моделей, в том числе на основе работы нейросетей, позволяет прогнозировать интенсивность магнитного стимула, способного вызвать воспроизводимый МВП, в разы сократив при этом количество неэффективных стимуляций [4].

Следует учитывать высокую вероятность регистрации ипси-МВП (чаще с проксимальных мышц рук) в возрастной группе до 10–11 лет за счет активации прямых кортикоспинальных проекций [23].

У здоровых испытуемых амплитуда МВП линейно возрастает с увеличением интенсивности стимула и зависит от функционального состояния мышцы-мишени [4]. С целью оценки КСТ необходимым условием является регистрация стабильно воспроизводимого МВП с наименьшей латентностью [4]. Как правило, интенсивность стимула при этом составляет до 170 % от значения стимула, необходимого для получения порогового МВП в покое, и до 140 % при стимуляции с фасилитацией [4]. Морфология МВП зависит от степени десинхронизации нисходящего залпа и его реализации в мышце-мишени, в связи с чем МВП, регистрируемые с мышц ног у здоровых детей, имеют полифазную форму [4].

**Рекомендуемые параметры регистрации МВП:** 1 Гц для фильтра верхних частот и >2000 Гц для фильтра низких частот, частота дискретизации — 4000–5000 Гц, режекторный фильтр — 50–60 Гц, импеданс — 5–10 кОм [4]. Коэффициент усиления экрана (ось Y) — 50–100 мкВ на единицу деления, например, 50 мкВ/см для измерения кортикального моторного порога и 1–2 мВ на единицу деления во время фактической записи МВП (например, 1 мВ/см) [4]. Запись МВП с нижних конечностей не менее 10 мс на единицу деления. Записанные кривые электромиографии должны начинаться не менее чем за 50 мс до и включать не менее 100 мс после стимуляции. На основе записи электромиографии в течение 50 мс до стимуляции можно сделать вывод об уровне релаксации или предварительной активации целевой мышцы во время ТМС [4].

**Выбор койла** (кольцевого или в виде восьмерки) зависит от цели исследования при осТМС. Кольцевой койл позволяет провести стимуляцию глубинных структур головного мозга и предпочтителен для оценки КСТ, койл в виде восьмерки обеспечивает большую фокусировку импульса и используется при картировании моторных областей. Необходимо учитывать направление тока в катушке, ориентируясь на направление стрелок как на самом индукторе при выборе круглого койла, так и на его ручке в случае выбора койла-бабочки [4].

Для оценки времени центрального моторного проведения (ВЦМП) необходимым условием является выполнение сегментарной магнитной стимуляции. Достоверно воспроизводимый МВП регистрируется уже на первых неделях жизни ребенка, при этом латентность потенциалов — достаточно стабильный показатель в серии стимулов, в отличие от кортикальных МВП [32]. Следует учитывать, что на сегментарном уровне наименьший порог возбуждения находится в месте выхода спинномозгового нерва из межпозвоночного отверстия за счет очагового увеличения индуцированного электрического поля, что, в свою очередь, требует точного позиционирования индуктора [4]. Так, например, сегментарная стимуляция на уровне шейного утолщения проводится с предварительной оценкой минимальной латентности F-волны, для этого

требуется чрескожная супрамаксимальная стимуляция, при которой применяют не менее 20 последовательных электрических стимулов в проекции хода срединного нерва на уровне запястья. При проведении сегментарной стимуляции индуктор располагают таким образом, чтобы внешний диаметр нижней части койла был на уровне остистого отростка С7, используемая интенсивность стимула составляла от 30 %, с регистрацией не менее 3 стабильно воспроизводимых МВП при максимально возможном мышечном расслаблении под контролем спонтанной миограммы [33].

### Интерпретация результатов

Порог МВП широко варьирует и требует более высокой интенсивности стимула у детей раннего возраста, при этом следует учитывать феномен возрастзависимой асимметрии, когда порог МВП отличается от порога МВП другого полушария в пределах 10–15 % [11].

Вторым значимым показателем стимуляции является низкая амплитуда МВП, достигающая значений взрослых пациентов примерно к 10 годам, при этом амплитуда МВП, зарегистрированных с *musculus abductor pollicis brevis*, будет выше амплитуды МВП, зафиксированных с *musculus adductor hallucis*, что можно объяснить площадью коркового представительства мышц [33].

Латентный период МВП отражает время кортикотормотной проводимости и должен измеряться от первоначального отклонения, независимо от его полярности, при условии, что оно последовательное [4].

Помимо латентности и амплитуды МВП, имеют значение площадь и форма ответа (потенциала). Так, при демиелинизирующих заболеваниях можно встретить расщепление негативного пика МВП с появлением полифазии и псевдополифазии [34, 35]. Аналогичные изменения формы МВП могут быть зарегистрированы при миелопатии, в том числе при болезни Хираямы [33]. Дисперсия МВП наблюдается при аденолейкодистрофии [36].

Исследование возрастного профиля КСТ продемонстрировало наибольшую значимость таких параметров, как ВЦМП и порог МВП, как в покое, так и при фасилитации (как контра-, так и ипси-проекций). В упрощенных моделях оценки параметров ТМС наличие 2,5–3,0 стандартных отклонения в сравнении с группой контроля было интерпретировано как аномалия [4].

В 1992 г. К. Muller и соавт. определили критерии интерпретации результатов диагностической осТМС для детского возраста. Согласно данным критериям, патологическими результатами будут: 1) увеличение ВЦМП более чем на 2,5 стандартных отклонения по сравнению с возрастными нормативами; 2) асимметрии ВЦМП более чем на 1,5 мс для мышц рук и 2,1 мс для мышц ног при сохранности значений ВЦМП в пределах нормы. Отсутствие коркового вызванного моторного ответа у детей старше 15 мес в мышцах рук и у детей старше 6 лет в мышцах ног при условии полного расслабления мышечной мишени также считается патологией [37].

Последний пункт, на наш взгляд, на основании данных имеющихся исследований и нашего собственного клинического опыта является спорным и требует пересмотра.

Следует учитывать тот факт, что при ряде заболеваний ЦНС, сопряженных с тоническим напряжением мускулатуры (детский церебральный паралич, последствия закрытой черепно-мозговой травмы и острого нарушения мозгового кровообращения и др.), условия регистрации будут предрасполагать к получению МВП при непреднамеренной фасилитации, что отразится на его параметрах [33]. Также возможна регистрация «отдаленного эффекта», обусловленного возбуждением кортикальной моторной цепи мышц верхних конечностей при фасилитации за счет активации произвольного усилия мышц ног [24]. На наш взгляд, целесообразно учитывать параметры возбудимости сегментарных мотонейронов в оценке нейропластичности КСТ при болезни Штрюмпеля и других нейродегенеративных заболеваниях, рассеянном склерозе, последствиях позвоночно-спинномозговой травмы [38].

Принимая во внимание данные литературы и результаты собственного клинического опыта, мы можем констатировать наличие клиничко-нейрофизиологической диссоциации (парадокса), а именно регистрацию аномальных параметров при диагностической ТМС у детей без клинических проявлений заболевания (на субклинической стадии) и отсутствие патологических изменений (или параметров) МВП при проведении ТМС у пациентов с моторным дефицитом. В связи с этим для корректной интерпретации полученных результатов важно учитывать сроки заболевания, его этиологию и патогенез, условия регистрации МВП.

Вопрос реабилитационного потенциала при поражении КСТ в детской популяции обсуждается в рамках феномена «Скачки латентности ВЦМП» в покое и при фасилитации [11]. Считается, что скачок латентности (латентность кортикального МВП в состоянии покоя – активная латентность кортикального МВП) отражает трансинаптическую активацию кортикальных мотонейронов через интернейроны и рекрутирование более быстрых нейронов пирамидного пути на более высоких уровнях мышечной активации [17].

Анализ параметров ТМС в динамике может быть полезным с точки зрения прогнозирования течения заболевания, выявления патологических паттернов генетических заболеваний и оценки эффективности проводимой терапии.

### Оценка отдельных параметров моторного вызванного потенциала

Порог МВП следует расценивать как маркер возбудимости первичной моторной коры, соответственно, ожидаемо его увеличение при структурном поражении первичной моторной коры и КСТ и облегчение при состояниях, сопровождающихся гипервозбудимостью (или повышенной возбудимостью) мотонейронов первичной моторной коры [4].

Интерпретация амплитуды МВП должна проводиться с учетом соотношения МВП и суммарного потенциала действия мышцы (СПДМ). Для мышц верхних конечностей отношение МВП/СПДМ <15 % считается отличающимся от нормы и коррелирует со степенью утраты числа мотонейронов, требуя увеличения стимула с целью оценки возможности нормализации соотношения при повышении интенсивности стимула. Следует учитывать, что повышенная хронодисперсия, в частности при демиелинизации, также вызывает снижение соотношения МВП/СПДМ [4].

Самыми частыми причинами увеличения ВЦМП являются демиелинизирующее поражение КСТ и дегенерация быстропроводящих аксонов, что отражается на изменении времени суммации возбуждающих постсинаптических потенциалов [4].

Оценка состоятельности КСТ у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой должна проводиться по завершении состояния спинального шока, подтвержденного электрофизиологически, во избежание ошибочной интерпретации отсутствия МВП [38]. Степень атрофических изменений мышц кистей в случае повреждения на цервикальном уровне (например, повреждение на уровне С5–С6 – типичная травма ныряльщика) в ряде случаев не позволяет зарегистрировать МВП за счет повреждения сегментарных мотонейронов. Ряд публикаций рекомендуют использовать регистрацию МВП параспинальной мускулатуры с целью верификации уровня повреждения [4].

### Заключение

Обзор литературы демонстрирует необходимость: 1) разработки унифицированного опросника безопасности использования диагностической ТМС в детской популяции; 2) разработки стандартизированного возраст-ориентированного диагностического протокола исследования функционального состояния кортико-спинальных проекций; 3) пересмотра критериев патологии в интерпретации результатов диагностической ТМС в детской популяции.

**Опросный лист перед проведением диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у детей**

№	Вопрос	Да	Нет
1	Есть ли у Вашего ребенка металлические предметы (за исключением сделанных из титана) в теле, голове или черепе (например, осколки, фрагменты, скобы, пластины, имплантированные шунты и т. д.)?		
2	Есть ли у Вашего ребенка имплантированные нейростимуляторы (приборы для глубокой стимуляции головного мозга, эпидуральной или субдуральной стимуляции, электростимуляции блуждающего или диафрагмального нервов)?		
3	Есть ли у Вашего ребенка имплантированный кардиостимулятор или имплантированный дефибриллятор?		
4	Проводились ли Вашему ребенку оперативные вмешательства на сердце с установкой стентов, скоб и т. п.?		
5	Получает ли Ваш ребенок медикаментозную терапию с помощью систем непрерывного ввода медикаментов (например, инсулиновой помпы)?		
6	Есть ли у Вашего ребенка такие хронические болезни, как рассеянный склероз, болезнь двигательного нейрона, детский церебральный паралич, болезнь Хираямы, болезнь Штрюмпеля, адренолейкодистрофия, или другие болезни с поражением центральной нервной системы (укажите какие)?		
7	У Вашего ребенка есть нарушение слуха? Был ли установлен кохлеарный имплант?		
8	Была ли у Вашего ребенка когда-нибудь черепно-мозговая травма? Если да, укажите, есть/был ли дефект черепа, и если проводилось закрытие дефекта, то укажите чем:		
9	Была ли у Вашего ребенка когда-нибудь травма спинного мозга?		
10	Было ли у Вашего ребенка острое нарушение мозгового/спинального кровообращения (инсульт)?		
10	Были ли у Вашего ребенка когда-нибудь судороги? Эпилептические приступы? Если да, укажите частоту, характер приступов и лекарственные препараты, которые он принимает:		
11	Были ли у Вашего ребенка синкопальные состояния (обморок)?		
12	Были ли у Вашего ребенка операции на спинном мозге? Операции по поводу новообразований спинного мозга (опухоль)?		
13	Есть ли у Вашего ребенка нарушение сна?		
14	Принимает ли Ваш ребенок какие-либо лекарственные препараты, в том числе антидепрессанты, нейролептики, антиэпилептические препараты? Если да, пожалуйста, перечислите их:		
15	Проходил ли Ваш ребенок раньше обследование или лечение с использованием транскраниальной магнитной стимуляции? Были побочные эффекты/осложнения? Если да, укажите какие:		
16	Проводилась ли раньше Вашему ребенку магнитно-резонансная томография? Были побочные эффекты/осложнения? Если да, укажите какие:		
17	Существует ли вероятность того, что Ваш ребенок в состоянии беременности?		
18	Принимал ли Ваш ребенок накануне алкоголь или психотропные стимуляторы?		

Дата

Подпись законного представителя ребенка

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Allen C., Kluger B., Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: A systematic review of the literature. *Pediatr Neurol* 2017;68:3–17. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009
- Bandeira I.D., Lins-Silva D.H., Barouh J.L. et al. Neuroplasticity and noninvasive brain stimulation in the developing brain. *Prog Brain Res* 2021;264:57–89. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.04.003
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;325(8437):1106–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
- Groppa S., Oliviero A., Eisen A. et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123(5):858–82. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.010
- Wassermann E.M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *EEG Clin Neurophysiol* 1998;108(1):1–16. DOI: 10.1016/s0168-5597(97)00096-8
- Achenbach T.M. The Child Behaviour Checklist. ASEBA School-Age Forms & Profiles. 2001.
- Riley A.W., Forrest C.B., Starfield B. et al. The parent report form of the CHIP-child edition: Reliability and validity. *Med Care* 2004;42(3):210–20. DOI: 10.1097/01.mlr.0000114909.33878.ca
- March J.S., Crisman A. The pediatric adverse event rating scale. *Proceedings of the 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007.
- Carpay H.A., Arts W.F., Vermeulen J. et al. Parent-completed scales for measuring seizure severity and severity of side-effects of anti-epileptic drugs in childhood epilepsy: Development and psychometric analysis. *Epilepsy Res* 1996;24(3):173–81. DOI: 10.1016/0920-1211(96)00012-5
- Krishnan C., Santos L., Peterson M.D., Ehinger M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015;8(1):76–87. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.012
- Garvey M.A., Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol* 2008;119(5):973–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.11.048
- Chang Y. Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Front Hum Neurosci* 2014;8:35. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00035
- Feldman D.E. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Ann Rev Neurosci* 2009;32:33–55. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135516
- McClung C.A., Nestler E.J. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(1):3–17. DOI: 10.1038/sj.npp.1301544
- Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L.B. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neurosci* 2005;28:377–401. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144216
- Puderbaugh M., Emmady P.D. Neuroplasticity. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
- Tekgul H., Saz U., Polat M. et al. A transcranial magnetic stimulation study for the characterization of corticospinal pathway plasticity in children with neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2022;96:1–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.12.01
- Hameed M.Q., Dhamne S.C., Gersner R. et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(2):11. DOI: 10.1007/s11910-017-0719-0
- Rakhade S.N., Jensen F.E. Epileptogenesis in the immature brain: Emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5(7):380–91. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.80
- Shahid S., Wen P., Ahfock T. Assessment of electric field distribution in anisotropic cortical and subcortical regions under the influence of tDCS. *Bioelectromagnetics* 2014;35(1):41–57. DOI: 10.1002/bem.21814
- Suh H.S., Lee W.H., Kim T.S. Influence of anisotropic conductivity in the skull and white matter on transcranial direct current stimulation via an anatomically realistic finite element head model. *Phys Med Biol* 2012;57(21):6961–80. DOI: 10.1088/0031-9155/57/21/6961
- Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiology* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
- Muller K., Homberg V., Lenard H.G. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of corticospinal projections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:63–70. DOI: 10.1016/0168-5597(91)90105-7
- Tazoe T., Sakamoto M., Nakajima T. et al. Remote facilitation of supraspinal motor excitability depends on the level of effort. *Eur J Neurosci* 2009;30:1297–305.
- Douglas R., Markram H., Martin K. Neocortex. In: *The Synaptic Organization of the Brain*. 2004. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195159561.003.0012
- Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 1952;117(4):500–44. DOI: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764
- Klomjai W., Katz R., Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med* 2015;58(4):208–13. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005
- Nezu A., Kimura S., Uehara S. et al. Magnetic stimulation of motor cortex maturity of corticospinal pathway and problem of clinical application. *Brain Dev* 1997;19(3):176–80. DOI: 10.1016/s0387-7604(96)00552-9
- Eyre J.A., Miller S., Ramesh V. Constancy of central conduction delays during development in man: Investigation of motor and somatosensory pathways. *J Physiol* 1991;434:441–52. DOI: 10.1113/jphysiol.1991.sp018479
- Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F. et al. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology* 2001;57:1543–54. DOI: 10.1212/wnl.57.9.1543
- Koh T.H., Eyre J.A. Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch Dis Child* 1988;63(11):1347–52. DOI: 10.1136/adc.63.11.1347
- Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S. et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics* 1997;28(3):168–74. DOI: 10.1055/s-2007-973695
- Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: Сашко, 2003. 374 с.  
Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system. Moscow: Sashko, 2003. 374 p. (In Russ.).
- Куренков А.Л., Быкова О.В., Маслова О.И. и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции для оценки состояния кортикоспинального тракта у детей с рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины* 2001;(4):148–51.  
Kurenkov A.L., Bykova O.V., Maslova O.I. et al. The use of trans-cranial magnetic stimulation to assess the state of the corticospinal tract in children with multiple sclerosis. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2001;(4):148–51. (In Russ.).
- Dan B., Cristiaens F., Christophe C., Dachy B. Transcranial magnetic stimulation and other evoked potential in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2000;22(2):136–8. DOI: 10.1016/s0887-8994(99)00111
- Nezu A., Kimura S., Kobayashi T. et al. Transcranial magnetic stimulation in an adrenoleukodystrophy patient. *Brain Dev* 1996;18(4):327–9. DOI: 10.1016/0387-7604(96)00011-3

37. Müller K., Hömberg V., Aulich A., Lenard H.G. Magneto-electrical stimulation of motor cortex in children with motor disturbances. EEG Clin Neurophysiol 1992;85(2):86–94.  
DOI: 10.1016/0168-5597(92)90073-k
38. Каньшина Д.С., Кузнецов А.Н., Николаев С.Г. и др. Вариабельность представленности и латентности f-волны у пациентов в разные периоды позвоночно-спинномозговой травмы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):61–6.  
DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-61-66
- Kanshina D.S., Kuznetsov A.N., Nikolayev S.G. et al. Variability of f-wave representation and latency in patients during different periods of spinal cord injury. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):61–6. (In Russ.).  
DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-61-66

**Вклад авторов**

Д.С. Каньшина: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, обработка и анализ полученных данных, написание статьи;

Т.А. Ахадов, В.П. Зыков, С.А. Валлиулина: разработка дизайна исследования;

В.Н. Блохина: обработка полученных данных;

С.С. Никитин: разработка дизайна, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

D.S. Kanshina: development of research design, review of publications on the topic of the article, processing and analysis of the data obtained, writing the article;

T.A. Akhadov, V.P. Zykov, S.A. Valliulina: development of research design;

V.N. Blokhina: obtaining data for analysis;

S.S. Nikitin: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Т.А. Ахадов / T.A. Akhadov: <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>

В.П. Зыков / V.P. Zykov: <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

С.А. Валлиулина / S.A. Valliulina: <https://orcid.org/0000-0002-1622-0169>

В.Н. Блохина / V.N. Blokhina: <https://orcid.org/0000-0002-7819-5229>

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 15.03.2024. **Принята к публикации:** 18.04.2024.

**Article submitted:** 15.03.2024. **Accepted for publication:** 18.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

# Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии

**Н.В. Чебаненко**

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

**Контакты:** Наталья Владимировна Чебаненко [nataqwe@yandex.ru](mailto:nataqwe@yandex.ru)

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) является редким аутосомно-рецессивным нейрометаболическим заболеванием, приводящим к тяжелому комбинированному дефициту серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина. Оно манифестирует уже в раннем детском возрасте такими неспецифическими клиническими симптомами, как гипотония, двигательные расстройства (окулогирный криз, дистония, гипокинезия), задержка развития и вегетативные симптомы.

В настоящее время определены критерии диагностики дефицита AADC, а также возможные опции коррекции состояния пациентов. Однако зачастую неспецифичность симптомов приводит к существенной задержке в установлении диагноза или вовсе неверному диагностированию заболевания. Выявление пациентов с дефицитом AADC позволит улучшить их качество жизни благодаря возможному посиндромальному лечению, облегчить уход за ними и продлить жизнь. В отсутствие правильного диагноза дети с дефицитом AADC длительное время могут наблюдаться с диагнозом детского церебрального паралича или эпилепсии и получать терапию, которая не имеет лечебного эффекта либо может приводить к ухудшению симптомов основного заболевания.

**Ключевые слова:** дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, нейромедиатор, дофамин, серотонин, церебральный паралич, эпилепсия

**Для цитирования:** Чебаненко Н.В. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):62–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

## Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy

*N.V. Chebanenko*

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 BARRIKADNAYA ST., MOSCOW 125993, RUSSIA*

**Contacts:** Natalya Vladimirovna Chebanenko [nataqwe@yandex.ru](mailto:nataqwe@yandex.ru)

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is a rare autosomal recessive neurometabolic disorder that leads to a severe combined deficiency of serotonin, dopamine, norepinephrine and epinephrine. The disease manifests in early childhood with nonspecific symptoms such as hypotension, movement disorders (oculogyric crisis, dystonia, hypokinesia), developmental delay and vegetative symptoms.

Currently, diagnostic criteria for this disease have been determined, as well as possible options for correcting the patient's condition. However, often, the no specificity of AADC deficiency symptoms leads to a significant delay in diagnosis or even misdiagnosis in patients with AADC deficiency. Identification of patients with AADC deficiency will improve their quality of life due to possible syndromic treatment, facilitate their care and prolong life. In the absence of a correct diagnosis, children with AADC deficiency may be observed for a long time with diagnoses such as cerebral palsy or epilepsy and receive therapy that has no therapeutic effect or may lead to a worsening of the symptoms of the underlying disease.

**Keywords:** aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, neurotransmitter, dopamine, serotonin, cerebral palsy, epilepsy

**For citation:** Chebanenko N.V. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):62–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-62-67>

## Введение

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) – редкое моногенное аутосомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, приводящее к тяжелому сочетанному дефициту серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина (ОММ: 608643; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E70.0) [1].

Распространенность дефицита AADC до сих пор точно не установлена и варьирует в зависимости от популяции. По данным разных источников, заболевание может встречаться с частотой от 1:32 000 на Тайване, от 1:42 000 до 1:190 000 в США и 1:116 000 в странах Европейского союза [1–3]. Результаты пилотных исследований скрининга новорожденных в Европе показали, что частота встречаемости дефицита AADC там существенно ниже и может составлять 1 случай на 500 тыс. живых новорожденных [4, 5]. В азиатских странах (особенно на Тайване) отмечается более высокая распространенность, по-видимому, вследствие эффекта основателя [6].

## История заболевания

В 1990 г. K. Nyland and P. Clayton впервые описали монозиготных близнецов мужского пола, у которых с 2 мес отмечались тяжелая мышечная гипотония, отставание в развитии, раздражительность, окулогирные кризы, хореоатетойдные движения, цианоз, а впоследствии присоединились ортостатическая гипотензия и нарушение терморегуляции [6, 7]. У детей были понижены концентрации гомованилиновой кислоты (HVA) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), норадреналина в плазме крови и серотонина в цельной крови при повышенных уровнях L-допы, 5-гидрокситриптофана (5-НТР) в моче и 3-О-метилдопы (3-ОМД) в плазме крови [2]. В настоящее время в литературе описано около 350 подтвержденных случаев дефицита AADC [8].

## Ген DDC

Ген *DDC* (7p12.2–p12.1, chr7[hg19]: 50526134–50633154) является высококонсервативным, содержит 15 экзонов и располагается на коротком плече 7-й хромосомы (7p12.1–12.3) [2, 9]. У человека ген *DDC* экспрессируется в основном в головном мозге, симпатических ганглиях, коре надпочечников, печени. *DDC* кодирует AADC, которая является одним из ключевых ферментов в синтезе дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина [2, 3]. Число найденных патогенных вариантов гена *DDC* постоянно увеличивается и к настоящему времени насчитывает 82. В подавляющем большинстве

это гомозиготные варианты, редко – сложные гетерозиготные мутации, а вариант IVS6+4A>T/c.714+4A>T является наиболее распространенным [1, 2, 9]. При этом четкой взаимосвязи между тяжестью течения дефицита AADC и конкретными известными патогенными вариантами не установлено [2]. В основном любой патогенный вариант ведет к тяжелой форме заболевания, но есть мутации, которые делают фермент особо чувствительным к каким-либо веществам, например к пиридоксину [10]. Гендерных различий в течении заболевания не наблюдается [1].

## Патогенез и клиническая картина заболевания

Фермент AADC катализирует последний этап биосинтеза моноаминовых нейротрансмиттеров дофамина и серотонина. Дофамин является предшественником синтеза адреналина и норадреналина. Таким образом, клинические особенности дефицита AADC обусловлены тяжелым сочетанным дефицитом дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина [11]. Дефицит дофамина приводит к двигательным расстройствам в виде гипотонии, дистонии, гипо- или брадикинезии и окулогирным кризам, может влиять на когнитивные функции, а также эмоциональное состояние ребенка. Снижение уровней адреналина и норадреналина приводит к вегетативной дисфункции: влияет на настроение, внимание, нормальный сон, а также является причиной птоза, заложенности носа, гипергидроза, гиперсаливации, проблем с желудочно-кишечным трактом (диарея или запор). Изменение концентрации серотонина ведет к поведенческим нарушениям, раздражительности и чрезмерной плаксивости, нарушениям сна и памяти [1, 2, 11].

Одной из наиболее ярких особенностей дефицита AADC является широкий спектр клинических проявлений, наблюдаемых и описанных в литературе. Вследствие неспецифичности симптомов отмечается существенное отставание в установлении диагноза от момента дебюта заболевания. Так, по данным литературы, первые проявления дефицита AADC приходятся на ранний детский возраст, в среднем на 2,5 мес, а срок установления диагноза составляет 3,5 года (с диапазоном от 2 мес до 23 лет) [1]. У пациентов с дефицитом AADC наиболее часто описываются такие двигательные расстройства, как гипокинезия, проксимальная гипо- или гипертония, окулогирные кризы, задержка моторного развития, дистония. Наблюдаются вегетативные нарушения в виде птоза (полуптоза), повышенной потливости, заложенности носа, нарушения сна (бессонница/гиперсомния), нарушений

пищеварения. Может отмечаться улучшение самочувствия после сна, флуктуации в течение дня. Также у пациентов с дефицитом AADC могут присутствовать эпилептические судороги [1, 2, 12]. Помимо этого в течение первых лет жизни могут наблюдаться эпизоды гипогликемии во время интеркуррентных заболеваний [1]. Поэтому при подозрении на дефицит AADC необходимо учитывать совокупность симптомов, лежащих в основе моноаминовых нейромедиаторных нарушений: окулогирные кризы, которые встречаются у большинства пациентов и появляются в раннем детском возрасте, двигательные нарушения (особенно дистонию) и вегетативные нарушения [12].

Большинство детей с дефицитом AADC не проходят основные этапы психомоторного развития до года. Они не удерживают голову, не сидят, не встают у опоры, не ходят и никогда не смогут этого сделать. Рост пациентов замедляется, многие перестают набирать массу после 1-го года жизни. Из-за обездвиженности часто присоединяются пневмонии и другие инфекционные осложнения [1, 2, 9].

Тяжесть течения дефицита AADC варьирует от легкой до крайне высокой степени, в 70 % случаев наблюдается тяжелое течение с выраженной инвалидностью: врожденная тяжелая гипотония, акинезия, генерализованная дистония, младенческий паркинсонизм, затяжные окулогирные кризы, тяжелая задержка моторного развития, нарушения развития речи, судороги и тяжелые когнитивные нарушения. Корреляция между существующими описанными вариантами гена *DDC*, вызывающими дефицит AADC, и тяжестью течения заболевания отсутствует, как и корреляция между уровнем AADC в плазме крови и степенью тяжести заболевания [1, 9].

### Дифференциальная диагностика

Исходя из симптомокомплекса заболевания, дифференциальную диагностику дефицита AADC стоит проводить с детским церебральным параличом (ДЦП), эпилепсией, последствиями перинатального поражения головного мозга, внутриутробных инфекций, демиелинизирующими и другими наследственными нейродегенеративными и нейрометаболическими заболеваниями.

**Дефицит AADC как «маска» ДЦП.** Генерализованные дистонии, спастичность, акинезия, гипотония, задержка моторного и когнитивного развития, судороги – эти симптомы наблюдаются и при ДЦП, и при дефиците AADC. Как же нам не пропустить заболевание?

Детский церебральный паралич представляет собой гетерогенное состояние с точки зрения как этиологии, так и степени тяжести нарушений. При этом у ~20 % пациентов с ДЦП отсутствует этиологический диагноз [13]. ДЦП с невыявленной и недоказанной этиологией остается большой проблемой. Если в анамнезе отсутствуют факторы риска и внешние причины: не было черепно-мозговой травмы, инсульта, гипоксии, нет пороков головного мозга, и наблюдаются нормальные резуль-

таты нейровизуализации, то именно в данной подгруппе пациентов стоит заподозрить диагноз дефицита AADC. Кроме того, характерные клинические признаки, включая окулогирные кризы и циркадные изменения двигательных симптомов, улучшение самочувствия после сна, вегетативная дисфункция должны натолкнуть на прицельную диагностику дефицита AADC [1, 14, 15].

Детский церебральный паралич без выявленной этиологии – это состояние, которое проявляется клиническим синдромом, соответствующим церебральному параличу, при отсутствии задокументированных этиологических факторов и/или патологий нейровизуализации, соответствующих травме головного мозга или врожденной церебральной мальформации. Проведение нейровизуализирующих исследований, в частности магнитно-резонансной томографии, является стандартным методом дифференциальной диагностики для данной группы детей [1].

Признаки, которые побудить клинициста к поиску лежащего в основе двигательных расстройств нейрогенного дефекта дефицита AADC, включают (но не ограничиваются ими):

- нормальные (реже микроструктурные) результаты магнитно-резонансной томографии при визуализации или аномалии, изолированные в бледном шаре;
- тяжелые симптомы при отсутствии в анамнезе перинатальной травмы и внутриутробной инфекции;
- модель наследования семейных заболеваний: в родословной семьи имеются больные братья или сестры;
- кровное родство родителей;
- регресс моторного, когнитивного и речевого развития;
- прогрессирующее ухудшение очаговой неврологической симптоматики;
- изолированную мышечную гипотонию;
- ригидность тонуса (в отличие от спастичности) при осмотре врачом;
- необъяснимую параплегию [14, 16–18].

**Дефицит AADC как «маска» эпилепсии.** Окулогирные кризы и генерализованные пароксизмальные экстрапиримидные двигательные расстройства при дефиците AADC часто ошибочно интерпретируются как эпилептические припадки [1, 19].

По данным литературы, у пациентов с дефицитом AADC эпилептические приступы встречаются нечасто [20, 21]. Отклонения от нормы в показателях электроэнцефалограммы были зарегистрированы у 25 % пациентов ( $n = 28$ ) с дефицитом AADC, хотя они часто описываются как неспецифические и возникают у пациентов без каких-либо признаков клинических судорог [20, 21].

Точная диагностика происхождения приступов – как эпилептических, так и неэпилептических – у пациентов с дефицитом AADC необходима для назначения правильного лечения [20, 21].

Эпилептические синдромы, возникающие у новорожденных и у младенцев до 2 лет, разнообразны. Если клиническая дифференциация приступов затруднена, единственным способом является запись видеоэлектроэнцефалографического мониторинга во время приступа и синхронизация приступа с эпилептическими разрядами на электроэнцефалограмме [20, 21].

Наибольшее клиническое подобие дефициту AADC имеют несколько эпилептических синдромов, дебютирующих на 1-м году жизни (см. таблицу).

Для многих из этих синдромов также характерны гипотония, акинезия, приступы закатывания глаз, как

при окулогирном кризе. В отличие от них, во время приступа при дефиците AADC на электроэнцефалограмме не будет эпилептиформных разрядов [20, 21].

Таким образом, тестирование на дефицит AADC необходимо тем пациентам с ДЦП и эпилепсией, у которых имеются мышечный гипотонус, генерализованные дистонии, окулогирные кризы, переменный экстрапирамидный тонус, задержка моторного развития, вегетативные симптомы, и у которых результаты нейровизуализации не соответствуют тяжести клинической картины двигательной недостаточности [1, 2, 14, 16–19].

Эпилептические синдромы, являющиеся «масками» дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот  
Epileptic syndromes that are the masks of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

Эпилептический синдром Epileptic syndrome	Возраст дебюта Age of debut	Симптомы, общие с дефицитом AADC Symptoms common with AADC deficiency	Симптомы, отличающие синдром от дефицита AADC Symptoms distinguishing the syndrome from AADC deficiency
Пиридоксин-/пиридоксальфосфатзависимая энцефалопатия развития эпилептическая, обусловленная генетически детерминированным метаболическим нарушением пути деградации лизина Pyridoxine-/pyridoxal phosphate-dependent developmental epileptic encephalopathy, caused by a genetically determined metabolic disorder of the lysine degradation pathway	С периода новорожденности в 75 % случаев From the neonatal period in 75 % of cases	Движения глаз как при окулогирном кризе, гипотония, резистентность к противосудорожным препаратам, положительный эффект лечения от пиридоксин-/пиридоксальфосфата Eye movements as in oculogyric crisis, hypotension, resistance to anticonvulsants, positive effect of treatment with pyridoxine/pyridoxal phosphate	До начала лечения на ЭЭГ может выявляться паттерн «разряд–угнетение». В других случаях могут наблюдаться региональные или мультирегиональные разряды эпилептиформной активности на фоне замедления основной активности Before treatment, EEG may show discharge–suppression pattern. In other cases, regional or multiregional discharges of epileptiform activity may be observed against a background of slowing of the main activity
Синдром дефицита CDKL5, возникающий в результате мутаций в гене циклинзависимой киназы 5-го типа (CDKL5) CDKL5 deficiency disorder, occurring as a result of mutations in the cyclin-dependent kinase-like 5 gene (CDKL5)	1,5 мес 1.5 months	Гипотония, задержка психомоторного развития, тяжелая умственная отсталость, дистония и паркинсонизм, акинезия, резистентность к противосудорожным препаратам Hypotonia, psychomotor retardation, severe mental retardation, dystonia and parkinsonism, akinesia, resistance to anticonvulsants	Интериктальная эпилептиформная активность на ЭЭГ Interictal epileptiform activity on EEG
PCDH19-ассоциированная эпилепсия с серийными приступами PCDH19-related epilepsy with serial seizures	10 мес 10 months	Версия головы и глаз, аутизм Versive head and eye movements, autism	Болеют только девочки. Эпилептиформные разряды на ЭЭГ Affects only females. Epileptiform discharges on EEG
Недостаточность транспортера глюкозы 1-го типа (дефицит GLUT1) Glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency	2,5–6,0 мес 2.5–6.0 months	Быстрые разнонаправленные движения глаз с движениями головой, микроцефалия в 50 % случаев Fast multidirectional eye movements with head movements, microcephaly in 50 % of cases	Эпилептиформные разряды на ЭЭГ Epileptiform discharges on EEG

Примечание. AADC – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.  
Note. AADC – aromatic L-amino acid decarboxylase; EEG – electroencephalogram

### Скрининг и лабораторная диагностика дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот

На скрининговое тестирование дефицита AADC необходимо направлять детей с окулогирными кризами, мышечным гипотонусом, экстрапиримидным гипертономусом, гипо- и/или брадикинезией, задержкой моторного, речевого и психического развития, у которых по результатам магнитно-резонансной томографии отсутствует патология (что несовместимо с перечисленными клиническими симптомами), а также детей с вегетативными симптомами, имеющих птоз, чрезмерное потоотделение, заложенность носа, частые перепады температуры тела [1, 2].

Определение 3-ОМД в сухом пятне крови многими авторами предлагается как скрининговый метод, в том числе для скрининга дефицита AADC у новорожденных [4, 22]. Это легло в основу общей схемы диагностики дефицита AADC в России. В случае повышения концентрации 3-ОМД следующим этапом становится генетическое тестирование. Исследование гена *DDC* является точным методом диагностики, а генетическое подтверждение диагноза требует наличия патогенных вариантов в гене *DDC* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.

Также, по данным литературы, при дефиците AADC наблюдаются следующие изменения лабораторных показателей:

1. Понижены уровни HVA, 3-метокси-4-гидрокси-фенилгликоля (МНPG) и 5-Н1АА в ЦСЖ; повышены концентрации L-допы, 5-НТР, 3-ОМД в ЦСЖ.
2. Нормальные уровни птеринов (неоптерина, биоптерина) в ЦСЖ.
3. Понижен уровень AADC в плазме крови [1].

Для установления диагноза дефицита AADC консенсус по диагностике и лечению дефицита AADC требует выполнения как минимум 2 из 3 следующих диагностических тестов:

1. Низкие уровни HVA, МНPG, 5-Н1АА, повышенные уровни L-допы, 5-НТР, 3-ОМД + нормальный уровень птеринов в ЦСЖ.
2. Генетически подтвержденный диагноз: патогенные варианты в гене *DDC* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии.
3. Низкий уровень AADC в плазме крови.

### Лечение

Лечение пациентов, страдающих дефицитом AADC, требует мультидисциплинарного подхода с привлече-

нием физиотерапевта/реабилитолога, логопеда, специалиста по питанию и нейропсихолога, совместные усилия которых позволят бороться с вторичными осложнениями заболевания. Существующая в настоящее время в Российской Федерации лекарственная терапия позволяет проводить посиндромальное лечение и ограничивается попытками увеличить выработку моноаминовых нейротрансмиттеров. Для лечения дефицита AADC могут применяться агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, перголид, прамипексол, ротиготин, ропинирол), ингибиторы моноаминоксидазы (селегелин), пиридоксин/пиридоксаль-5-фосфат. Дополнительно могут использоваться антихолинергические препараты, фолиниевая кислота, леводопа с карбидопой или без него, 5-гидрокситриптофан, бензодиазепины, мелатонин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Рекомендуется избегать назначения пациентам с дефицитом AADC антагонистов дофаминовых рецепторов (нейролептики, метоклопрамид и т.д.), антагонистов серотониновых рецепторов [1]. Ответ на проводимую симптоматическую терапию, к сожалению, в основном неудовлетворительный, и пациенты погибают в течение I декады жизни [23].

В 2022 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) была одобрена генная терапия для лечения пациентов в возрасте 18 мес и старше с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом дефицита AADC [24].

### Заключение

Дефицит AADC — наследственное тяжелое нарушение синтеза нейромедиаторов, в основе которого лежит мутация гена *DDC*. Несмотря на раннее появление симптомов (в течение 1-го года жизни), почти у всех пациентов наблюдается значительная задержка в установлении точного диагноза [2]. С конца 2020 г. в Российской Федерации действует программа диагностики дефицита AADC, открыта бесплатная горячая линия для приема заявок на диагностику заболевания из любой точки страны по номеру телефона 8-800-100-17-60 [25]. Своевременное выявление дефицита AADC позволит пациентам с тяжелыми нарушениями моторных и вегетативных функций продлить жизнь и улучшить ее качество, получить лечение, профилактировать вторичные осложнения и избежать раннего летального исхода за счет имеющихся и новых лечебных опций, таких, например, как генная терапия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127:12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
- Monteleone B., Hyland K. Case report: discovery of 2 gene variants for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 2 African American siblings. *BMC Neurol* 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12883-019-1596-8
- Brennenstuhl H., Kohlmüller D., Gramer G. et al. High throughput newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methyl-dopa from dried blood spots. *J Inher Metab Dis* 2020;43(3):602–10.
- Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyl-dopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the north-eastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133:56–62.
- Lee H.F., Tsai C.R., Chi C.S. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):135–40.
- Hyland K., Clayton P. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inher Metab Dis* 1990;13:301–4.
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfarhel M. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and *in silico* prediction of structural protein changes. *Mol Genet Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Hwu W.L., Chien Y.H., Lee N.C., Li M.H. Natural history of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *JIMD Rep* 2018;40:1–6.
- Helman G., Pappa M.B., Pearl P.L. Widening phenotypic spectrum of AADC deficiency, a disorder of dopamine and serotonin synthesis. *JIMD Rep* 2014;17:23–7. DOI: 10.1007/8904\_2014\_327
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64–71.
- Blau N., Pearson T.S., Kurian M.A. et al. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2023.
- Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2021;90:284–8. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
- Pearson T.S., Pons R., Ghaoui R., Sue C.M. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord* 2019;34(5):625–36. DOI: 10.1002/mds.27655
- Ng J., Heales S.J.R., Kurian M.A. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Paediatr Drugs* 2014;16(4):275–91. DOI: 10.1007/s40272-014-0079-z
- MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-De-Luca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
- Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012;11(3):283–92. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70287-3
- Lee W.T., Lin J.H., Weng W.C., Peng S.S. Microstructural changes of brain in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Hum Brain Mapp* 2017;38(3):1532–40. DOI: 10.1002/hbm.23470
- Wang H., Li J., Zhou J. et al. Oculogyric crisis mimicked epilepsy in a Chinese aromatic L-amino acid decarboxylase-deficiency patient: a case report. *Front Neurol* 2022;13:919583. DOI: 10.3389/fneur.2022.919583
- Mastrangelo M. Epilepsy in inherited neurotransmitter disorders: spotlights on pathophysiology and clinical management. *Metab Brain Dis* 2021;36(1):29–43. DOI: 10.1007/s11011-020-00635-x
- Ito S., Nakayama T., Ide S. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency associated with epilepsy mimicking non-epileptic involuntary movements. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(11):876–8. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03094.x
- Chien Y.-H., Chen P.-W., Lee N.-C. et al. 3-O-methyl-dopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2016;118(4):259–63. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.05.011
- Caine C., Shohat M., Kim J.-K. et al. A pathogenic S250F missense mutation results in a mouse model of mild aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Hum Mol Genet* 2017;26(22):4406–15. DOI: 10.1093/hmg/ddx326
- Keam S.J. Eladocagene exuparovec: first approval. *Drugs* 2022;82(13):1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3
- Программа диагностики недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADCd). Доступно по: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-needostatochnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadcd/>. Program for diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd). Available at: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-needostatochnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadcd/>. (In Russ.).

ORCID автора / ORCID of author

Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.04.2024. Принята к публикации: 16.05.2024.

Article submitted: 15.04.2024. Accepted for publication: 16.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

# **EBF3-ассоциированный синдром гипотонии, атаксии и задержки психического развития – маска церебрального паралича (описание клинического случая)**

**Л.З. Афандиева<sup>1</sup>, Д.Д. Гайнетдинова<sup>1</sup>, Д.В. И<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35**Контакты:** Дмитрий Витальевич И [i.dima.email@gmail.com](mailto:i.dima.email@gmail.com)

Патогенные нуклеотидные варианты во многих генетических локусах могут вызывать состояния, подобные церебральному параличу. Установление этиологического диагноза имеет важное клиническое значение для оптимального менеджмента заболевания и его лечения.

Представленный семейный случай демонстрирует клинический полиморфизм, ассоциированный с вариантами в гене *EBF3*, нарушающими регуляцию транскрипции. Описанный нами вариант с.703С>Т (р.His235Tyr) в гене *EBF3* приводит к тяжелым двигательным и интеллектуальным нарушениям, имитирующим церебральный паралич. Своевременное выявление моногенных заболеваний, скрывающихся под маской церебрального паралича, поможет в ранние сроки установить диагноз и провести медико-генетическое консультирование для профилактики повторных случаев в семье.

**Ключевые слова:** церебральный паралич, ген *EBF3*, генетика, секвенирование**Для цитирования:** Афандиева Л.З., Гайнетдинова Д.Д., И Д.В. *EBF3*-ассоциированный синдром гипотонии, атаксии и задержки психического развития – маска церебрального паралича (описание клинического случая). Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):68–77. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

## **EBF3-associated hypotonia, ataxia and delayed development syndrome – the mask cerebral palsy (case report)**

**L.Z. Afandieva<sup>1</sup>, D.D. Gaynetdinova<sup>1</sup>, D.V. I<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 35 Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk 680000, Russia**Contacts:** Dmitry Vitalyevich I [i.dima.email@gmail.com](mailto:i.dima.email@gmail.com)

Pathogenetic nucleotide variants at many genetic loci can cause conditions like cerebral palsy. Establishing the etiologic diagnosis is clinically important for optimal disease management and treatment.

The presented family case demonstrates a clinical polymorphism associated with variants in the *EBF3* gene that impaired transcription regulation. The described variant c.703C>T (p.His235Tyr) in the *EBF3* leads to severe motor and intellectual disability mimicking cerebral palsy.

Timely detection of monogenic diseases hiding under the mask of cerebral palsy will help to establish a timely diagnosis and conduct medical and genetic counseling to prevent recurrent cases in the family.

**Keywords:** cerebral palsy, *EBF3* gene, genetics, sequencing**For citation:** Afandieva L.Z., Gaynetdinova D.D., I D.V. *EBF3*-associated hypotonia, ataxia and delayed development syndrome – the mask cerebral palsy (case report). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):68–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-68-77>

## Введение

Церебральный паралич (ЦП) — это гетерогенная группа расстройств, сопровождающихся непрогрессирующим нарушением движения и контроля позы, возникающих в результате воздействия повреждающих факторов на развивающийся мозг плода или новорожденного. Частота ЦП составляет 2–3 случая на 1000 детей; высокий риск развития нарушений отмечается среди преждевременно родившихся детей, особенно с низкой массой тела при рождении [1–3]. Выраженная инвалидизация при ЦП обусловлена частым сочетанием двигательных расстройств с когнитивными, коммуникативными нарушениями, эпилепсией, нарушениями зрения и слуха. В зависимости от преобладающих двигательных нарушений принято выделять спастические (диплегия, тетраплегия, гемиплегия), дискинетические (дистония, хореоатетоз) и атаксические формы. Однако общая клиническая картина в некоторых случаях не позволяет выделить определенную форму ЦП согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Особое внимание следует обратить на ряд пре- и перинатальных факторов риска формирования ЦП, включающих недоношенность, многоплодие, задержку внутриутробного развития, внутриутробную инфекцию, плацентарную недостаточность, патологические роды, экстренное кесарево сечение, асфиксию при рождении, аспирационные синдромы, неонатальный инсульт, респираторный дистресс-синдром и многое другое [4]. У 30–40 % пациентов с ЦП определить этиологическую природу не представляется возможным [5]. Нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) является стандартным инструментальным исследованием у детей с первично установленным диагнозом ЦП согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 июня 2015 г. № 339н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза диагностики и подбора лечения)». При выполнении МРТ головного мозга чаще визуализируются перивентрикулярное повреждение белого вещества (19 %), диффузное повреждение серого вещества (14 %) и нарушения мозгового кровообращения (11 %) [6, 7]. При этом нормальная нейроанатомия головного мозга визуализируется, по разным данным, у 11–42 % пациентов с ЦП [8, 9]. Вероятно, эта группа пациентов может включать случаи генетически обусловленных заболеваний, представляющих собой фенкопии ЦП. Вышесказанное определяет многолетний интерес к изучению генетических аспектов патогенеза и этиологии данной патологии. Накопленные мировые данные свидетельствуют о высокой частоте генетической природы ЦП (до 10–30 % среди пациентов с ЦП) [10]. В пользу генетической детерминированности ЦП могут свидетельствовать наличие схожих симптомов в семье пробанда, отсутствие явных перинатальных

факторов риска, наличие малых аномалий развития, неврологический дефицит. Близнецовые и семейные исследования выявили сотни генов, в той или иной степени ассоциирующихся с развитием фенотипа ЦП [11, 12]. Так, рядом авторов доказано участие белков EBF (раннего В-клеточного фактора) сразу в нескольких аспектах раннего нейрогенеза: детерминации, миграции и дифференцировке. Белки семейства EBF представляют собой факторы транскрипции, которые регулируют направленную нейрональную спецификацию и дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток посредством комбинаторной регуляции транскрипции генов терминальной дифференцировки [13].

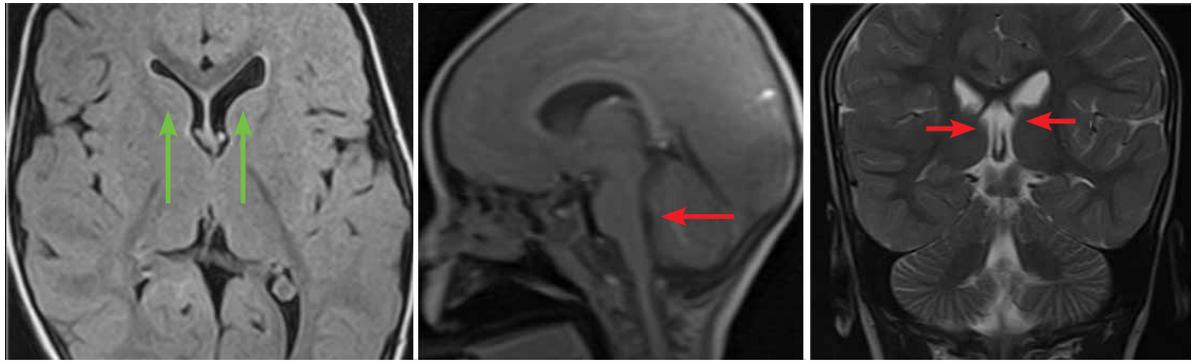
С активным внедрением в клиническую практику методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) выявляемость генетических форм ЦП значительно увеличилась. Проведение полноэкзомного секвенирования у пациентов со спорадическими формами ЦП в 14–53 % случаев позволяет выявить моногенные заболевания [14–19]. По данным разных авторов, патогенные вариации числа копий являются факторами развития фенкопий ЦП в 4–31 % случаев [20–24]. Именно технологии NGS все чаще позволяют обнаружить патогенные варианты в широком спектре генов, участвующих в контроле миграции нейронов и формировании коры, приводящие к нарушениям нейроонтогенеза [25, 26].

В данной статье мы описали семейный случай, включающий 3 пациентов с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *EBF3*, ассоциированный с фенкопией ЦП.

## Клинический случай

**Пробанд** — девочка в возрасте 2,5 года (русской национальности, брак не кровнородственный), родилась от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных родов путем экстренного кесарева сечения (многоводие). Масса тела при рождении 3630 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты — 6 баллов, через 5 мин — 8 баллов. Переведена в отделение патологии новорожденных с направительным диагнозом: «Церебральная ишемия с синдромом мышечной дистонии, неонатальная желтуха». Голову держит с 4 мес, садится с 11 мес, выполняет шаговые движения при основательной поддержке с 18 мес.

При осмотре в возрасте 2,5 года: обращенную речь понимает частично, на свое имя откликается эпизодически; экспрессивная речь преимущественно лепетная. Невербальный интеллект и концентрация внимания снижены. Эмоции малодифференцированы, поведение адекватное. Циркадный ритм не нарушен. Моторные навыки: двигательная активность снижена, повороты головы не ограничены, самостоятельно садится и сидит, осанка вялая, руки поднимает до вертикального уровня с трудом, мелкая моторика слабая, самостоятельно не встает, не ползает, не ходит, при вертикализации опора слабая,



**Рис. 1.** Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пробанда, режим T2. Визуализируются легкое расширение верхней мозжечковой цистерны (отмечено красными стрелками), признаки перивентрикулярной лейкомаляции (отмечены зелеными стрелками)

**Fig. 1.** Results of magnetic resonance imaging of the brain of the proband, T2 mode. Mild dilation of the superior cerebellar cistern (red arrows), signs of periventricular leukomalacia (green arrows) are visualizing

не удерживает массу тела. Вне помещения перемещается в детской коляске. Навыки самообслуживания по возрасту не развиты. Пассивные движения в полном объеме. Суставы не изменены. Правосторонний сколиоз грудного отдела I степени. Общая гипотрофия. Определяются стойкий двусторонний конвергирующий страбизм, гипотония мимической, артикуляционной мускулатуры (обвисшие щеки, нависшие веки, оттопыренная нижняя губа) и скелетных мышц. Рекурвация в крупных суставах, положительный симптом Оршанского. Мышечная сила: тазовый пояс – 1 балл, нижние конечности – 2 балла, верхние конечности – 3 балла. Симметричная равномерная сухожильная гиперрефлексия. Патологические кистевые и стопные рефлексы с обеих сторон. Координаторных и чувствительных нарушений нет. Тазовые функции: центральные в стадии формирования, периферические не нарушены.

**Фенотип:** вытянутое лицо, высокий лоб, гипотелоризм, глубоко посаженные глаза, голубые склеры, высокая переносица, маленькие низко расположенные уши, приращенные мочки ушей, короткий подбородок, микрогнатия.

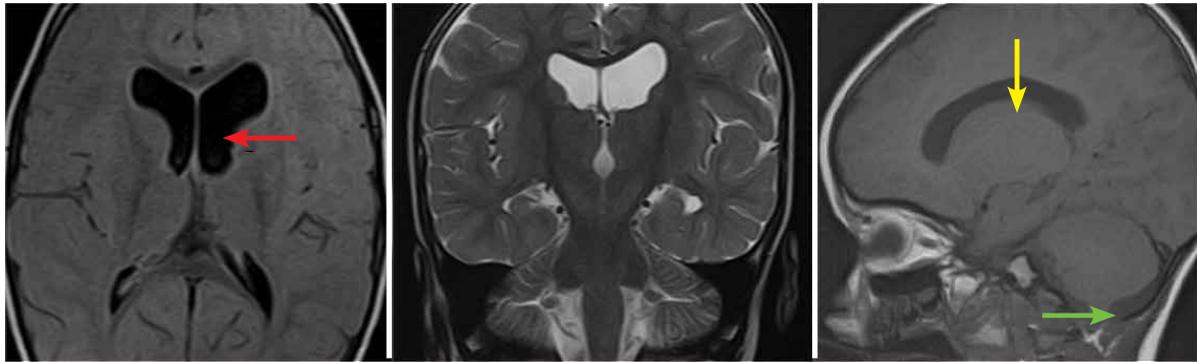
В возрасте 2 лет проведена МРТ головного мозга, отмечены признаки перивентрикулярной лейкомаляции, единичного очага глиоза левой лобной доли, арахноидальной кисты левой височной доли, невыраженного расширения верхней мозжечковой цистерны, умеренных атрофических изменений зрительных нервов (рис. 1).

**Мальчик в возрасте 3,5 года** – брат пробанда (сисб). Ребенок от 1-й, неотягощенной беременности, 1-х родов на сроке 36 нед (тазовое предлежание) путем экстренного кесарева сечения. Масса тела при рождении 4125 г, рост 53 см. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты – 4 балла, через 5 мин – 5 баллов, через 10 мин – 6 баллов. Интранатальная асфиксия, нарастающая дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен в отделение реанимации, где находился на искусственной вентиляции легких в течение 2 дней. Из родильного дома выписан на 5-й день жизни. На 1-м году жизни наблюдался неврологом с диагнозом: «Последствия гипоксически-ишемического по-

ражения центральной нервной системы, синдром двигательных нарушений». Психоречевое и моторное развитие на 1-м году жизни протекало с грубой задержкой.

На момент осмотра в возрасте 3,5 года: реакция на осмотр спокойная, контакт с ребенком формальный, использует указательный жест. В экспрессивной речи звуки и слоги, понимание обращенной речи нарушено, зрительного контакта нет. Невербальный интеллект не соответствует возрасту. Эмоции малодифференцированы. Циркадный ритм не нарушен. Двигательная активность снижена, голову держит с 3 мес, но самостоятельно не садится, не стоит, не ползает, не ходит, сидит при подсаживании, осанка вялая, при вертикализации опоры нет, мелкая моторика не развита, вне помещения перемещается в детской коляске. Навыки самообслуживания по возрасту не выполняет. Гипотрофия I–II степени. Костно-мышечная система без деформаций, суставы не изменены. Пассивные движения в полном объеме, увеличенный объем пассивных движений в мелких суставах кисти. Взгляд фиксирует, за предметами следит. Глазные щели равные. Двусторонний конвергирующий страбизм. Звуки локализует поворотом головы. Лицо симметрично, рот приоткрыт. Нёбный, глоточный рефлексы высокие. Голос тихий. Глокает протертую пищу, твердой – поперхивается. Мышечный тонус диффузно снижен. Гипотония мимической мускулатуры (нависшие веки, оттопыренная нижняя губа). Позвоночник несколько отклонен от средней линии, небольшая асимметрия надплечий, треугольников талии. Мышечная сила: тазовый пояс – 0 баллов, нижние конечности – 1 балл, верхние конечности – 2 балла. Сухожильные рефлексы высокие, симметричные. Патологические рефлексы кистевые и стопные с обеих сторон. Функции тазовых органов не нарушены, контроль функций снижен.

**Фенотип:** вытянутое лицо, высокий лоб, прямые брови, гипотелоризм, глубоко посаженные глаза, голубые склеры, высокая переносица, маленькие, низко расположенные уши, приращенные мочки ушей, короткий подбородок, микрогнатия, зубная диастема.



**Рис. 2.** Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга сибса, режим T1. Визуализируются вентрикуломегалия (отмечена красной стрелкой), умеренно выраженные перивентрикулярные глиозные изменения, расширение ретроцеребеллярного пространства, гипоплазия мозжечка (отмечены зеленой стрелкой), гипоплазия мозолистого тела (отмечена желтой стрелкой)

**Fig. 2.** Results of magnetic resonance imaging of the brain of the sibs, T1 mode. Ventriculomegaly (red arrow), moderately pronounced periventricular gliosis, widening of the retrocerebellar space, hypoplasia of the corpus callosum (green arrow), and hypoplasia of the cerebellum (yellow arrow) are visualizing

При осмотре офтальмолога в возрасте 1 года: гиперметропия слабой степени справа, астигматизм, частичная атрофия зрительных нервов.

При анализе крови отмечалось незначительное повышение уровня лактата до 1,84 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л). В возрасте 3 лет 2 мес проведена рутинная электроэнцефалография: в состоянии активного бодрствования отмечаются дезорганизованность фоновой биоэлектрической активности мозга, замедление основной активности мозга, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

По данным МРТ головного мозга в возрасте 2 лет 9 мес: вентрикуломегалия, умеренно выраженные перивентрикулярные глиозные изменения, расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина, мелкий очаг кистозной трансформации в шишковидной железе, гипоплазия мозолистого тела, умеренное расширение ретроцеребеллярного пространства за счет гипоплазии мозжечка (рис. 2).

**Мать пробанда и сибса, 31 год.** Признана инвалидом с детства по поводу ДЦП. В неврологическом статусе: глазодвигательные нарушения (конвергирующий страбизм, горизонтальный мелкоамблиопический нистагм), речевые расстройства (мозжечковая дизартрия), двигательные нарушения (тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях, диффузная мышечная гипотония, GMFCS II) и выраженный когнитивный дефицит.

**Фенотип:** брахицефалическая форма черепа, высокий лоб, эпикант, маленькие уши, приращенные мочки ушей, короткий широкий подбородок, прогнатия, зубная диастема.

По данным МРТ головного мозга отмечаются единичные мелкие супратенториальные очаги глиоза, неоднородная структура гипофиза очагового характера.

С учетом вышеизложенного клинико-генеалогического анамнеза семьи сходство клинических проявлений позволило заподозрить семейный случай ЦП и начать поиск его генетической причины.

Проведено панельное секвенирование пробанда («Большая неврологическая панель», лаборатория «Геномед»),

обнаружен гетерозиготный вариант с неизвестным клиническим значением в гене *EBF3* (с. 703C>T (p. His235Tyr), ENST00000368648). При анализе сегрегации в семье с помощью секвенирования по Сэнгеру выявлен аналогичный вариант в гене *EBF3* у матери и сибса, у отца вариант не обнаружен (клинически здоров, 36 лет).

На основании клинической картины, результатов инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования установлен молекулярный клинический диагноз у пробанда, сибса и их матери: «Синдром гипотонии, атаксии и общей задержки развития, ассоциированный с гетерозиготным вариантом в гене *EBF3*».

Варианты в гене *EBF3*, локализованном на хромосоме 10q26.3, зарегистрированы в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man) и представлены как причина формирования неврологического синдрома, характеризующегося врожденной гипотонией, задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью с задержкой речи и атаксией, часто связанной с гипоплазией мозжечка (Hypotonia, Ataxia, and Delayed Development Syndrome (HADDs); OMIM: 617330). Белок *EBF3* представляет собой фактор транскрипции, который экспрессируется в клетках Кахаля–Ретциуса, ранних нейронах, заселяющих маргинальную зону коры головного мозга в кортикогенезе, и по всей площади мозга уже через 11,5 сут после зачатия [27]. Белок *EBF3* гетеродимеризуется с *EBF2*, который играет роль в миграции клеток Пуркинью и формировании зачатков мозжечка [27]. По данным ряда авторов, *EBF3* является прямой мишенью фактора транскрипции гена *ARX* (Aristaless related homeobox), который вовлечен в нарушения развития нервной системы как со структурными аномалиями головного мозга, так и без них [28].

В мировой литературе имеются единичные публикации с описанием пациентов с HADDs (см. таблицу). Первое описание 10 пациентов из 9 неродственных семей было опубликовано F.L. Nagms и соавт. в 2017 г.

Краткое клиническое и молекулярно-генетическое описание пациентов с HADDs (собственное наблюдение и описания в мировой литературе)  
 Summary of clinical and molecular findings in patients with HADDs (personal case report and descriptions in the world literature)

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EBF3</i> Detected variant in <i>EBF3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомоторного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллектуального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
Собственное наблюдение Personal case report	c.703C>T (p.His235Tyr)	2 года 6 мес 2 years 6 months	+	+	Перивентрикулярная лейкомаляция, расширение верхней мозжечковой цистерны, атрофические изменения зрительных нервов Periventricular leukomalacia, dilation of the superior cerebellar cistern, optic atrophy	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.703C>T (p.His235Tyr)	3 года 6 мес 3 years 6 months	+	+	Вентрикуломегалия, перивентрикулярные глиоз, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка Ventriculomegaly, periventricular gliosis, hypoplasia of the corpus callosum and hypoplasia of the cerebellum	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
Собственное наблюдение Personal case report	c.703C>T (p.His235Tyr)	31 год 31 years	Нелоступно Not available	+	Единичные мелкие супратенториальные очаги глиоза, неоднородная структура гипофиза очагового характера Single small supratentorial foci of gliosis, heterogeneous structure of the pituitary gland of focal character	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	c.471C>A (p.His157Gln)	7 лет 1 мес 7 years 1 months	+	+	Мозжечковая гипоплазия или атрофия Cerebellar hypoplasia or atrophy	+	48 мес 48 months	Гипотония Hypotonia
	c.486-2A>G (p.?)	10 лет 8 мес 10 years 8 months	+	+	Норма Normal	+	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	c.488G>A (p.Arg163Gln)	2 года 11 мес 2 years 11 months	+	+	Норма Normal	-	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.625C>T (p.Arg209Trp)	4 года 3 мес 4 years 3 months	+	+	Мозжечковая гипоплазия Cerebellar hypoplasia	+	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
E. Nishi et al., 2021	10q26.2q26.3 del	4 года 10 мес 4 years 10 months	+	+	Норма Normal	+	20 мес 20 months	Гипотония Hypotonia
	10q26.13 q26.3 del	5 лет 8 мес 5 years 8 months	+	+	Постгеморрагические изменения в левой лобной доле Changes after left frontal lobe hemorrhage	+	38 мес 38 months	Гипотония Hypotonia
	10q26.11q26.3 del	2 года 5 мес 2 years 5 months	+	+	Пахигирия Pachygyria	-	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	10q26.2q26.3 del	17 лет 5 мес 17 years 5 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	42 мес 42 months	Гипотония Hypotonia

Продолжение таблицы  
Continuation of table

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EBF3</i> Detected variant in <i>EBF3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомоторного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллектуального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
A.J. Tanaka et al., 2017	c.191A>C (p.Lys64Thr)	2 года 6 мес 2 years 6 months	+	+	Недоступно Not available	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.244delG (p.Val82TrpfsX50)	24 года 24 years	+	+	Норма Normal	-	24 мес 24 months	Гипотония Hypotonia
	c.471C>A (p.His157Gln)	10 лет 10 years	+	+	Норма Normal	-	36 мес 36 months	Гипотония Hypotonia
A.J. Tanaka et al., 2017	c.486-1G>A (IVS5-1G>A)	11 лет 11 years	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.616C>T (p.Arg206X)	11 лет 11 years	+	+	Небольшая шизенцефалическая расщелина в правой височной доле и замедленная миелинизация в возрасте 2 лет Small schizencephalic cleft in right temporal lobe and delayed myelination at age 2 years	+	14 мес 14 months	Гипотония Hypotonia
A.J. Tanaka et al., 2017	c.626G>A (p.Arg209Gln)	1 год 3 мес 1 years 3 months	+	-	Аномалия в белом веществе левой лобной части головного мозга, выпячивание сосочков правого зрительного нерва Abnormality in left frontal cerebral white matter; protuberance of right optic papilla	+	Нет Unreached	Гипотония Hypotonia
	c.1402_1414del13 (p.Thr464ProfsX10)	4 года 4 years	+	+	Норма Normal	+	24 мес 24 months	Гипертония в проксимальных мышцах нижних конечностей Hypertonia in hips
F.L. Harms et al., 2017	c.625C>T (p.Arg209Trp)	9 лет 3 мес 9 years 3 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.625C>T (p.Arg209Trp)	3 года 4 мес 3 years 4 months	+	+	Недоступно Not available	+	Недоступно Not available	Норма Normal

Окончание таблицы  
End of table

Источник Reference	Обнаруженный вариант в гене <i>EFB3</i> Detected variant in <i>EFB3</i>	Возраст на момент обследования Age at time of examination	Задержка психомоторного развития Psychomotor delay	Нарушение интеллектуального развития Intellectual disability	Магнитно-резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Атаксия Ataxia	Ходьба без поддержки Unassisted walking	Мышечный тонус Muscle tone
F.L. Harms et al., 2017	c.913C>T (p.Gln305*)	5 лет 9 мес 5 years 9 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Гипотония в раннем детстве Hypotonia normal in early childhood
	c.196A>G (p.Asn66Asp)	16 лет 6 мес 16 years 6 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	+	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.1101+1G>T (p.?)	4 года 6 мес 4 years 6 months	+	+	Норма Normal	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia
F.L. Harms et al., 2017	c.530C>T (p.Pro177Leu)	2 года 7 мес 2 years 7 months	+	+	Норма Normal	+	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia
	c.422A>G (p.Tyr141Cys)	1 год 11 мес 1 years 11 months	+	+	Норма Normal	-	Недоступно Not available	Гипотония Hypotonia
	c.512G>A (p.Gly171Asp)	13 лет 13 years	+	+	Норма Normal	Широкая база ходьбы, дис-тоническая походка Wide-based bent knee, dystonic gait	Недоступно Not available	Гипотония с переходом в дистонию Hypotonia as infant, dystonia now
F.L. Harms et al., 2017	c.907C>T (p.Arg303*)	25 лет 25 years	+	+	Недоступно Not available	-	Недоступно Not available	Норма Normal
	c.469-477dup (p.His157-Ile159dup)	3 года 5 мес 3 years 5 months	+	+	Гипоплазия червя мозжечка Cerebellar vermis hypoplasia	Недоступно Not available	Недоступно Not available	Туловищная гипотония Truncal hypotonia

Клинические особенности, характерные для всех пациентов, включали нарушение интеллектуального, речевого и моторного развития. Атаксия отмечалась у 6 пациентов, эпилепсия – у 2. По данным МРТ головного мозга гипоплазия червя мозжечка обнаружена только у 2 пациентов. Лицевой дисморфизм был неспецифичный, часто встречались такие черты, как длинное лицо, высокий лоб, высокая переносица, прямые брови, косоглазие, короткий и широкий подбородок [29]. Немного позже было описано еще 8 пациентов с HADDs. У всех детей наблюдалось нарушение нейropsychического развития, которое варьировало от легкой до тяжелой степени, у некоторых отмечались нарушения поведения. У 6 пациентов наблюдалась атаксия, но по данным МРТ головного мозга аномалии мозжечка имели место только у 3 пациентов. У большинства отмечался невыраженный лицевой дисморфизм (например, широкая переносица, гипертелоризм, синофриз и глубоко посаженные глаза) [13]. В другом исследовании представлены еще 7 неродственных пациентов в возрасте от 1 до 24 лет. Все они имели схожие клинические признаки: глобальную задержку развития или умственную отсталость, мышечную гипотонию и атаксию, многие пациенты демонстрировали аутизм и/или синдром дефицита внимания с гиперактивностью и поведенческие аномалии, включая неустойчивый зрительный контакт, самоповреждающее поведение или сниженную болевую чувствительность. Большинство пациентов имели характерный фенотип: треугольное лицо, синофриз, маленькие уши, высокое небо и большие зубы, поперечную ладонную складку. По данным МРТ головного мозга отмечались гипоплазия червя мозжечка, незавершенная миелинизация, лейкопатия лобных долей головного мозга [30]. В 2021 г. описаны 8 японских пациентов с HADDs. У всех пациентов наблюдались мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. Атаксия была обнаружена у большинства из них. В группе пациентов с протяженной делецией 10q26 отмечались более грубые нарушения моторных навыков. Нарушение интеллектуального развития наблюдалось у всех пациентов, варьируя от легкой до тяжелой степени. По данным МРТ головного мозга диагностировалась гипоплазия или атрофия мозжечка [31].

В нашем описанном клиническом случае у всех пораженных членов семьи наблюдается фенотипическое сходство: вытянутое лицо, высокий лоб, маленькие

ушные раковины, приращенные мочки ушей, короткий широкий подбородок и микрогнатия. У данных пациентов отмечаются мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, нарушение развития речи, когнитивный дефицит, нарушение двигательных функций. Дебют заболевания с младенческого возраста, что маскировало заболевание под гипоксически-ишемическую энцефалопатию новорожденных. Степень выраженности клинических проявлений в данной семье разная: пробанд делал самостоятельные шаги при основательной поддержке, но при этом к возрасту 2 лет 6 мес у него произошел регресс навыка самостоятельной ходьбы, у ребенка отмечается тетрапарез, но более выраженный в нижних конечностях, при этом у sibsa тетрапарез более грубый, с минимальной разницей в конечностях и нет ходьбы при основательной опоре, в то время как мать sibсов передвигается самостоятельно с поддержкой. По данным МРТ головного мозга только у sibsa выявлена гипоплазия мозжечка, что может объяснять более выраженные клинические проявления.

С учетом нашего представленного семейного случая и описаний в мировой литературе можно сделать вывод, что значительные нарушения в развитии психомоторных навыков с мышечной гипотонией и атаксией, диагностированные в младенчестве или раннем возрасте, могут быть диагностическими маркерами HADDs с дальнейшей верификацией с помощью молекулярно-генетических методов.

Таким образом, ЦП является в большей степени собирательным, нежели диагностическим понятием, потенциально объединяющим разнообразные заболевания, этиология которых не всегда однозначна, и в каждом случае ЦП имеет конкретную первичную причину. Это создает большие трудности для лечения и реабилитации ребенка, прогноза его жизни, для профилактики повторных случаев заболевания в семье. Наличие недифференцированных нарушений моторного развития и поддержания позы без четких МРТ-признаков, сочетание ЦП с пороками развития головного мозга, задержкой нейropsychического развития и особенно повторные случаи ЦП в семье служат поводом для исключения генетической природы заболевания с использованием технологий NGS. В связи с этим всем врачам педиатрического профиля следует сохранять клиническую настороженность в отношении генетических фенокопий ЦП.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Wimalasundera N., Stevenson V.L. Cerebral palsy. *Pract Neurol* 2016;16(3):184–94. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001184
2. Korzeniewski S.J., Slaughter J., Lenski M. et al. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol* 2018;14(9):528–43. DOI: 10.1038/s41582-018-0043-6
3. Novak L., Morgan C., Adde L. et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr* 2017;171(9):897–907. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1689
4. Mcintyre S., Taitz D., Keogh J. et al. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(6):499–508. DOI: 10.1111/dmcn.12017
5. Fahey M.S., MacLennan A.H., Kretzschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363
6. Reid S.M., Dagia C.D., Ditchfield M.R. et al. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(3):222–32. DOI: 10.1111/dmcn.12228
7. Ferriero D.M. The vulnerable newborn brain: Imaging patterns of acquired perinatal injury. *Neonatology* 2016;109(4):345–51. DOI: 10.1159/000444896
8. Horber V., Sellier E., Horridge K. et al. The origin of the cerebral palsies: Contribution of population-based neuroimaging data. *Neuropediatrics* 2020;51(2):113–9. DOI: 10.1055/s-0039-3402007
9. Numata Y., Onuma A., Kobayashi Y. et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(2):167–72. DOI: 10.1111/dmcn.12013
10. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy [published correction appears in *Nat Genet* 2021;53(3):412]. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
11. Mohandas N., Bass-Stringer S., Maksimovic J. et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. *Clin Epigenetics* 2018;10:25. DOI: 10.1186/s13148-018-0457-4
12. Zhu Q., Ni Y., Wang J. et al. *Zhonghua yixue yichuanxue zazhi*. Chinese J Med Genet 2019;36(3):229–33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.03.009
13. Slevin H., Welsh S.J., Yu J. et al. *De novo* mutations in *EBF3* cause a neurodevelopmental syndrome. *Am J Hum Genet* 2017;100(1):138–50. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.020
14. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(5):538–51. DOI: 10.1002/acn3.551
15. Parolin S.R., Perkins E.M., Miller J.W. et al. *De novo* point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. *Brain* 2015;138(Pt 7):1817–32. DOI: 10.1093/brain/awv117
16. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
17. Jin S.C., Lewis S.A., Bakhtiari S. et al. Mutations disrupting neurogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nat Genet* 2020;52(10):1046–56. DOI: 10.1038/s41588-020-0695-1
18. Zech M., Jech R., Boesch S. et al. Monogenic variants in dystonia: An exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol* 2020;19(11):908–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30312-4
19. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001
20. Segel R., Ben-Pazi H., Zeligson S. et al. Copy number variations in cryptogenic cerebral palsy. *Neurology* 2015;84(16):1660–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001494
21. Oskoui M., Gazzellone M., Thiruvahindrapuram B. et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun* 2015;6:7949. DOI: 10.1038/ncomms8949
22. Zarrei M., Fehlings D.L., Mawjee K. et al. *De novo* and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy. *Genet Med* 2018;20(2):172–80. DOI: 10.1038/gim.2017.83
23. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):40–5. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93
24. Corbett M.A., Webber D.L., Bent S.J. et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy. *NPJ Genom Med* 2019;4:11. DOI: 10.1038/s41525-018-0073-4
25. Parrini E., Conti V., Dobyns W.B. et al. Genetic basis of brain malformations. *Mol Syndromol* 2016;7(4):220–33. DOI: 10.1159/000448639
26. Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: Clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13(7):710–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70040-7
27. Chiara F., Badaloni A., Croci L. et al. Early B-cell factors 2 and 3 (*EBF2/3*) regulate early migration of Cajal–Retzius cells from the cortical hem. *Dev Biol* 2012;365(1):277–89. DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.02.034
28. Friocourt G., Parnavelas J.G. Identification of *Arx* targets unveils new candidates for controlling cortical interneuron migration and differentiation. *Front Cell Neurosci* 2011;5:28. DOI: 10.3389/fncel.2011.00028
29. Harms F.L., Girisha K.M., Hardigan A.A. et al. Mutations in *EBF3* disturb transcriptional profiles and cause intellectual disability, ataxia, and facial dysmorphism. *Am J Hum Genet* 2017;100(1):117–27. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.012
30. Tanaka A.J., Cho M.T., Willaert R. et al. *De novo* variants in *EBF3* are associated with hypotonia, developmental delay, intellectual disability, and autism. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017;3(6):a002097. DOI: 10.1101/mcs.a002097
31. Nishi E., Uehara T., Yanagi K. et al. Clinical spectrum of individuals with *de novo EBF3* variants or deletions. *Am J Med Genet Part A* 2021;185(10):2913–21. DOI: 10.1002/ajmg.a.62369

**Вклад авторов**

Л.З. Афандиева: сбор и анализ клинических данных пациентов, написание статьи;  
 Д.Д. Гайнетдинова: руководство работой, разработка концепции и дизайна работы, научное редактирование статьи;  
 Д.В. И: анализ результатов проведенных исследований, научное редактирование статьи.

**Authors' contributions**

L.Z. Afandieva: collection and analysis of patient clinical data, writing the article;  
 D.D. Gaynetdinova: supervising the work, conceptualizing and designing the work, scientific editing the article;  
 D.V. I: analysis of the results of the studies, scientific editing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Л.З. Афандиева / L.Z. Afandieva: <https://orcid.org/0000-0002-8752-4071>  
 Д.Д. Гайнетдинова / D.D. Gaynetdinova: <https://orcid.org/0000-0002-4255-9107>  
 Д.В. И / D.V. I: <https://orcid.org/0000-0002-9967-0279>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Законные представители пациента 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 patient's legal representatives signed written informed consent to molecular-genetic testing and publication of patient's anonymized data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

# Задержка моторного, психического и речевого развития и врожденные пороки головного мозга: первое описание синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким в России

О.Б. Кондакова<sup>1</sup>, А.П. Гудкова<sup>2</sup>, С.В. Демьянов<sup>1</sup>, Ю.И. Давыдова<sup>1</sup>, А.А. Лялина<sup>1</sup>, Д.И. Гребенкин<sup>1</sup>,  
Е.А. Бакович<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>1</sup>, Д.С. Демьянов<sup>1</sup>, И.С. Жанин<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Ольга Борисовна Кондакова [kondakova.ob@nczd.ru](mailto:kondakova.ob@nczd.ru)

Синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким (синдром ZTTK) – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание из группы ядерных спеклеопатий, характеризующееся задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, интеллектуальным дефицитом, лицевыми дизморфиями в сочетании с различными мальформациями головного мозга, аномалиями опорно-двигательного аппарата и патологией органа зрения. В настоящее время в зарубежной литературе описано 87 пациентов с синдромом ZTTK. Синдром обусловлен патогенными вариантами в гене *SON*, расположенном на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.11). Большинство патогенных вариантов в гене *SON* представлены нонсенс-мутациями и мутациями со сдвигом рамки считывания. Также описаны миссенс-мутации, делеции участка или всего гена.

Цель работы – проанализировать клиническую картину и результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с подтвержденным синдромом ZTTK и сопоставить с данными зарубежной литературы.

Приведено описание 1 мальчика и 2 девочек с синдромом ZTTK в возрасте от 13 до 59 мес, средний возраст – 38 мес. ДНК-диагностика проводилась с использованием методов высокопроизводительного секвенирования. Валидация выявленных вариантов и обследование биологических родителей осуществлялись методом секвенирования по Сэнгеру. В геномах детей выявлено 3 патогенных варианта: с.5753\_5756del (p.Val1918Glnfs\*87), с.1531del (p.Thr511Glnfs\*9) и с.403delG (p.Glu135Asnfs\*14), отсутствовавшие в геномах их родителей. Первый патогенный вариант встречается чаще всего, два других описаны впервые. При сравнительном анализе пациентов с использованием данных зарубежной литературы отмечены следующие особенности лицевого фенотипа: антимоноглоидный разрез глаз, эпикант, широкое заправшее переносье, крыловидные ноздри, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа и низко расположенные ротированные ушные раковины.

Применение высокопроизводительного секвенирования в качестве теста первой линии для исследования и диагностики синдрома ZTTK целесообразно из-за выраженного клинического полиморфизма.

**Ключевые слова:** синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким, синдром ZTTK, ген *SON*, врожденные пороки головного мозга, нарушения сплайсинга, ядерные спеклы, спеклеопатии

**Для цитирования:** Кондакова О.Б., Гудкова А.П., Демьянов С.В. и др. Задержка моторного, психического и речевого развития и врожденные пороки головного мозга: первое описание синдрома Чжу–Токита–Такенучи–Ким в России. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):78–91. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

## Delayed motor, mental and speech development and congenital brain malformations: the first description of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome in Russia

O.B. Kondakova<sup>1</sup>, A.P. Gudkova<sup>2</sup>, S.V. Demyanov<sup>1</sup>, Yu.I. Davydova<sup>1</sup>, A.A. Lyalina<sup>1</sup>, D.I. Grebenkin<sup>1</sup>, E.A. Bakovich<sup>1</sup>,  
I.V. Kanivets<sup>1</sup>, D.S. Demyanov<sup>1</sup>, I.S. Zhanin<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National 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, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia*

**Contacts:** Olga Borisovna Kondakova [kondakova.ob@nczd.ru](mailto:kondakova.ob@nczd.ru)

Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome (ZTTK syndrome) is a rare autosomal dominant nuclear speckleopathy characterized by developmental delay, hypotonia, intellectual disability, facial dysmorphism in association with variable brain malformations, musculoskeletal abnormalities and ocular involvement. Currently, 87 cases of ZTTK syndrome have been described worldwide. The syndrome caused by mutations in the *SON* gene, located on the long arm of chromosome 21 (21q22.11). Nonsense and frameshift mutations have been described in the *SON* gene. Missense mutations, partial or whole gene deletions are less common.

The aim of the work is to analyze the clinical picture and molecular genetic results of patients with confirmed ZTTK syndrome and compare them with data from foreign literature.

We observed the one boy and two girls with ZTTK syndrome aged 13 months to 59 months, averaging about 38 months. DNA diagnostic was performed by next generation sequencing. All patients and all parents were confirmed by Sanger sequencing. Three pathogenic variants were identified: c.5753\_5756delTTAG (p.Val1918Glufs\*87), c.1531del (p.Thr511Glnfs\*9) and c.403delG (p.Glu135Asnfs\*14). The first one is most common, the other two are novel variants. Most patients had growth, motor and speech delay, seizures, hypotonia, congenital heart defects, urinary tract abnormalities and brain malformations. Comparative analysis of facial features in patients with ZTTK syndrome showed downslanting palpebral fissures, epicanthal folds, broad or depressed nasal bridge, flared nares, smooth philtrum, thin upper lip and low set, rotated ears.

The use of next generation sequencing as a first-line test for research and diagnostic of ZTTK syndrome is advisable due to the pronounced clinical polymorphism.

**Keywords:** Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome, ZTTK syndrome, *SON* gene, psychomotor development delay, brain malformations, splicing disorders, nuclear speckles, speckleopathies

**For citation:** Kondakova O.B., Gudkova A.P., Demyanov S.V. et al. Delayed motor, mental and speech development and congenital brain malformations: the first description of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):78–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-78-91>

В последние годы благодаря стремительному развитию молекулярно-генетических технологий значительно улучшилась диагностика редких болезней, в том числе моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой развития и интеллектуальными нарушениями [1]. Такие пациенты, как правило, наблюдаются педиатрами, неврологами и врачами других специальностей с диагнозом «детский церебральный паралич» или «задержка психоречевого развития». Проведение дифференциальной диагностики в этой группе пациентов затруднено из-за неспецифической клинической картины заболевания, что обосновывает необходимость расширения диагностического поиска с помощью методов высокопроизводительного секвенирования (ВПС).

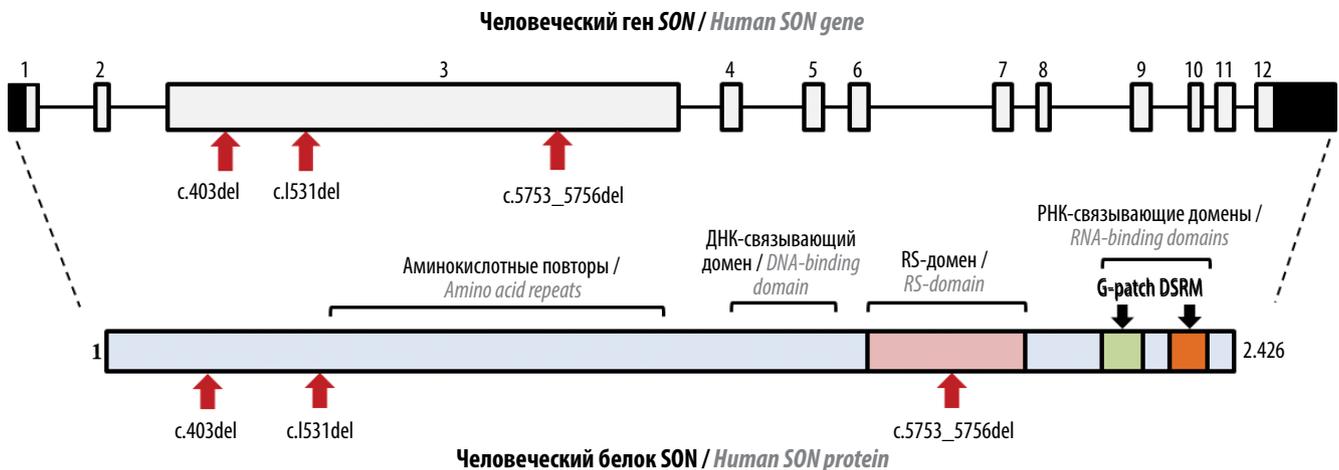
Синдром Чжу–Токита–Такенучи–Ким (синдром ZTTK) (OMIM: 617140) – редкое наследственное моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патогенными вариантами в гене *SON*. Характерными клиническими проявлениями синдрома ZTTK являются выраженная задержка моторного и психоречевого развития, низкий рост, специфические лицевые дизморфии, неврологические проявления и врожденные пороки развития (ВПР) [2]. В настоящее время в зарубежной литературе описано 87 пациентов с подтвержденным диагнозом.

Ген *SON* расположен на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22.11 и состоит из 12 экзонов, при этом

на экзон 3 приходится около 82 % всей последовательности гена. Схематическое изображение гена приведено на рис. 1. Большинство патогенных нуклеотидных вариантов в гене *SON* представлены мутациями со сдвигом рамки считывания, приводящими к преждевременной терминации трансляции, и нонсенс-мутациями [3]. Образующийся в результате стоп-кодон приводит к разрушению транскрипта путем нонсенс-опосредованного распада, что является причиной гаплонедостаточности белка *SON*. Также в гене *SON* описаны единичные гетерозиготные миссенс-варианты, делеции без сдвига рамки считывания и делеции, охватывающие область всего гена [3]. Таким образом, диагностику синдрома ZTTK целесообразно начинать с методов ВПС.

Белок *SON* экспрессируется во всех тканях и играет решающую роль в нормальном росте и развитии, реализуя свою функцию в составе внутриядерного комплекса сплайсинга. На N-конце белка находится область, состоящая из аминокислотных повторов, C-конец образован богатым аргинином и серином RS-доменом и РНК-связывающим доменом, состоящим из мотива G-patch и двухцепочечного РНК-связывающего мотива (DSRM) (см. рис. 1) [2].

Белки внутри ядра часто сгруппированы в специализированные области, где они выполняют определенные функции. Одной из первых таких идентифицированных структур были маленькие безмембранные



**Рис. 1.** Схема гена и белка SON

**Fig. 1.** The scheme of SON gene and its protein

органеллы, называемые ядерными спеклами. Их функция заключается в регуляции транскрипции генов, сплайсинга пре-мРНК, модификации РНК и ядерного экспорта мРНК [4]. Белок SON формирует каркасную структуру, которая удерживает остальные белки ядерных спеклов вместе, предотвращая распад комплекса и их рассредоточение по всему ядру [5]. Заболевания, в основе которых лежат изменения референсной последовательности генов, кодирующих белки ядерных спеклов, в последние годы были выделены в отдельную группу и названы ядерными спеклеопатиями [4]. Помимо синдрома ZТТК, в данную группу вошли 23 заболевания, включая синдромы TARP, TAR, Нагера и др.

Для синдрома ZТТК характерен широкий спектр клинических проявлений. У большинства пациентов отмечается задержка физического развития, причем как в пренатальном, так и в постнатальном периоде. Со стороны нервной системы наблюдается мышечная гипотония, реже — гипертонус мышц, судороги, изменения показателей электроэнцефалограммы, а также ВПР головного мозга. Еще описаны пороки сердечно-сосудистой системы, почек (подковообразная почка и кисты почек), желудочно-кишечного тракта, нарушения зрения и слуха, рецидивирующие средние отиты, нарушения иммунной системы [1, 2].

Мы представляем серию клинических случаев пациентов с синдромом ZТТК, которые находились под нашим наблюдением.

В клинических отделениях и консультативно-диагностическом центре Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей проведено комплексное обследование 3 пациентов (1 мальчика и 2 девочек) с синдромом ZТТК в возрасте от 13 до 59 мес, средний возраст составил 38 мес. Национальность родителей всех обследованных детей: русские. Данные по результатам проведенных лабораторных и инструменталь-

ных исследований взяты из историй болезни. Описания последующего развития детей были сделаны на основе фото- и видеоматериалов, предоставленных родителями, а также личной беседы с ними. Были получены добровольные информированные согласия на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов.

Диагноз синдрома ZТТК был подтвержден у всех пациентов методом ВПС и валидирован методом секвенирования по Сэнгеру. В качестве биоматериала была использована ДНК, выделенная из венозной крови.

Пациенту Ч. в лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей было проведено секвенирование полного экзона на платформе NextSeq550 (Illumina, США).

Пациенткам Ш. и К. в лаборатории молекулярной патологии ООО «Геномед» были выполнены секвенирование полного экзона с использованием оборудования DNBSEQ-G400 (MGI, Китай) и секвенирование панели «Большая неврологическая» на платформе NextSeq500 (Illumina, США) соответственно. Обработка данных секвенирования проводилась с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека, постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов и их приоритизацию с учетом рекомендаций ACMG.

### Клинический случай 1

**Пациент Ч.** находился под нашим наблюдением на протяжении 4 лет с возраста 10 мес до настоящего времени. Диагноз синдрома ZТТК был установлен в возрасте 2 лет 3 мес.

Ребенок впервые поступил в отделение патологии раннего детского возраста Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в 10 мес с жало-

бами на задержку физического развития, плохой набор массы тела, рецидивирующие пневмонии. Из анамнеза известно, что ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода со II триместра. Роды 3-и, на 39-й неделе, масса тела при рождении 2100 г, длина тела 44 см, окружность головы 32 см, оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов. В связи с респираторным дистресс-синдромом получал респираторную поддержку в течение 3 первых суток (CPAP-терапия). После рождения диагностирован вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 10 мм. При проведении компьютерной томографии головного мозга выявлены правосторонняя открытая шизэнцефалия, дисгенезия коры по конвексимальной поверхности задних отделов правой лобной и теменных долей, дисгенезия мозолистого тела. Наблюдался кардиологом в ДГКБ им. З.А. Башляевой, постоянно получал терапию по поводу коррекции недостаточности кровообращения. В возрасте 5 мес на фоне правосторонней нижнедолевой пневмонии по данным эхокардиографии (эхоКГ) отмечались увеличение ДМПП до 12 мм, расширение правых отделов сердца, признаки легочной гипертензии, открытый артериальный проток 1,3 мм. Перенес 3 рецидивирующие пневмонии. С рождения наблюдается ортопедом с диагнозом «врожденная левосторонняя косолапость», по поводу которой до 5 мес проводилось этапное гипсование.

При поступлении в отделение состояние средней степени тяжести за счет выраженности признаков дыхательной недостаточности и неврологической симптоматики. При осмотре отмечена задержка физического (рост (66 см) и масса тела (5,6 кг) ниже 3-го перцентиля), моторного (голову удерживает с 3–4 мес, переворачивается самостоятельно со спины на живот с 10 мес, не садится, не ползает, не стоит) развития. В неврологическом статусе: объем активных движений снижен в левой руке и ноге, мышечный тонус повышен слева, сухожильные рефлексы с рук и ног повышены ( $S > D$ ). На осмотр реагирует зрительным и слуховым сосредоточением, улыбкой, гулением, вокализациями, понимает интонацию речи.

При осмотре генетиком отмечены следующие особенности фенотипа: жесткие волосы, высокий лоб, гипертелоризм глаз, антимионголоидный разрез глаз, эпикант, страбизм, широкая уплощенная переносица, нос с открытыми вперед ноздрями, крыловидные ноздри, уплощенный фильтр, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, низко расположенные ротированные крупные ушные раковины, особенности дерматоглифики левой ладони, эквиноварусная установка стопы слева.

Консультация невролога: детский церебральный паралич, левосторонняя спастическая гемиплегия, ВПР головного мозга.

Проведена компьютерная томография аорты: признаки ДМПП, расширения легочного ствола, легочной гипертензии, добавочной левой почечной артерии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости:

признаки гепатомегалии. Электроэнцефалография: эпилептиформная активность не выявлена.

К моменту повторной госпитализации в отделение патологии раннего детского возраста Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в 1 год 1 мес сохраняются жалобы на отставание в физическом развитии, низкую прибавку массы тела, рецидивирующие пневмонии. Отмечается положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы: стабилизация гемодинамики, уменьшение размеров ДМПП до 5,5–6,0 мм, практически нормализовались размеры правых полостей сердца, нет данных, указывающих на легочную гипертензию.

При осмотре: отставание физического развития — рост (70 см) и масса тела (6,4 кг) ниже 3-го перцентиля, отмечаются небольшая одышка с частотой дыхания 30–35 раз в минуту, систолический шум вдоль левого края грудины. Моторное развитие без существенной динамики, ребенок манипулирует в основном правой рукой, в речевом развитии отдельные слоги, игрушками интересуется. Выявлено снижение уровня IgA до 0,12 г/л (норма 0,2–1,0 г/л).

Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: МР-картина порока развития головного мозга (диспластичный рисунок коры по типу пахигирии—полимикрогирии височно-теменных отделов ( $D > S$ ); асимметричное расширение боковых желудочков, гипоплазия мозолистого тела). Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) в 1 год 1 мес: регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде редких одиночных комплексов острая—медленная волна в левой теменной области, амплитудой до 80 мкВ, иногда с вовлечением теменного вертексного региона, по морфологии схожих с паттерном доброкачественных эпилептиформных разрядов детского возраста, редуцированного характера. Ребенок повторно осмотрен генетиком, рекомендовано проведение секвенирования полного экзона.

После курса стационарного лечения у ребенка отмечалась положительная динамика в моторном развитии: в 1 год 1 мес сел самостоятельно и встал на четвереньки. В возрасте 1 года 5 мес проведена операция по поводу врожденной левосторонней косолапости (ахиллотомия слева) в ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. В 1 год 5 мес ребенок пополз по-пластунски, в 2 года встал у опоры.

В 2 года 3 мес пациент повторно консультирован врачом-генетиком по результатам секвенирования полного экзона: в гене SON (NM\_138927.2) выявлен нуклеотидный вариант с.1531del (GRCh37, chr21:34923068del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.Т511Qfs\*9. По результатам семейного сегрегационного анализа установлено происхождение выявленного нуклеотидного варианта *de novo* (рис. 2).

С возраста 3,5 года после курса по коррекции зрения отмечен однократный приступ судорог, пациент находился в реанимации. Назначена противоэпилептическая терапия: вальпроевая кислота (Депакин Хроносфера)

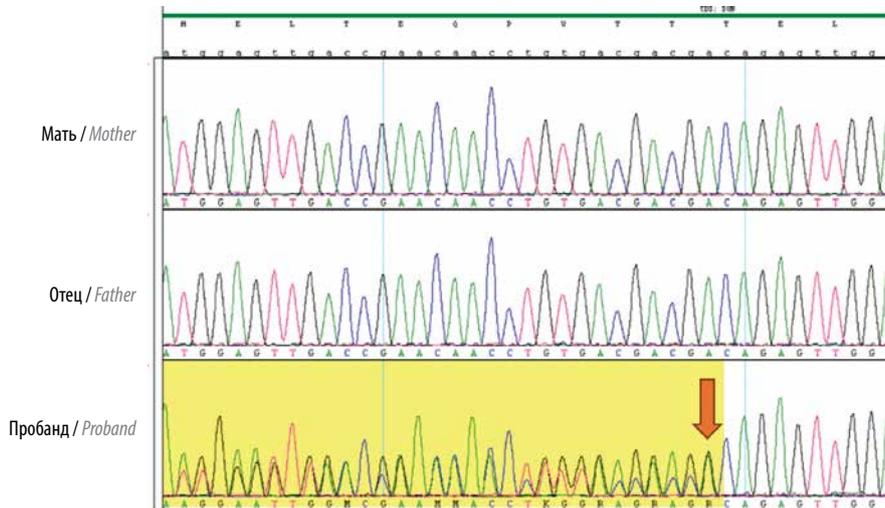


Рис. 2. Секвенограмма экзона 3 гена SON (NM\_138927.4), содержащая ранее не описанный нуклеотидный вариант с.1531del, р.Т511Qfs\*9

Fig. 2. DNA sequencing of the exon 3 SON gene (NM\_138927.4), which contains previously not described nucleotide variant c.1531del, p.T511Qfs\*9

300 мг/сут за 2 приема. ВЭМ в 4 года 10 мес: эпилептиформная активность не зарегистрирована. В период сна в правой центральной области наблюдается нерегулярное дельта-замедление корковой ритмики.

До возраста 3,5 года ребенок питался протертой пищей. В 4 года дважды за год перенес отит. Осмотр окулиста в 3,5 года: гиперметропия слабой степени, содружественное сходящееся альтернирующее аккомодационное косоглазие. По данным эхоКГ закрытие ДМПП отмечено в 3,5 года.

В настоящее время ребенку 4 года 11 мес. Отмечается положительная динамика в моторном, психоречевом и физическом развитии (рост 95 см, масса тела 13 кг). В 2,5 года пошел с поддержкой за обе руки, с 4 лет — самостоятельно, отмечается укорочение левой ноги на 1 см. С возраста 2,5 года появилось звукоподражание, с 3 лет говорит отдельные слова. Экспрессивная речь с возраста 4,5 года представлена короткой фразой из 2 слов, словарный запас около 100 слов, хорошо понимает обращенную речь, задает простые вопросы. Выделяет любимые игрушки, появились ролевые игры.

## Клинический случай 2

**Пациентка III.** в 4 мес в плановом порядке впервые поступила в отделение стационарозамещающих технологий Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей с жалобами на задержку моторного развития, плохой набор массы тела. В анамнезе: ребенок от 3-й беременности, на 12-й неделе беременности отмечен высокий риск трисомии по 18-й хромосоме (1:300), был проведен неинвазивный пренатальный тест с низкой оценкой риска. С 20-й недели беременности отмечалось слабое шевеление плода, с 30-й недели по данным УЗИ — отставание роста окружности головы на 1 нед от нормы, на 32-й неделе — увеличение раз-

мера бокового желудочка. Роды 3-и, преждевременные (на 36-й неделе), оперативные (путем планового кесарева сечения); масса тела при рождении 2540 г, длина тела 45 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

При поступлении в отделение отмечаются дефицит массы тела (масса тела 5 кг (ниже 3-го перцентиль)), рост 60,5 см (50–75-й перцентиль), задержка моторного развития (ребенок при вертикализации голову удерживает, не переворачивается), умеренная диффузная мышечная гипотония, асимметрия свода черепа, привычный наклон головы влево, пупочная грыжа. Эмоциональный и зрительный контакт устанавливает, улыбается, наблюдаются попытки гуления.

При осмотре врачом-генетиком отмечены следующие особенности фенотипа: уплощенное лицо, мелкие черты лица, сглаженные надбровные дуги, монголоидный разрез глаз, короткие глазные щели, крыловидные ноздри, удлиненный фильтр, микростомия, диспластичные, несколько оттопыренные ушные раковины.

Проведена МРТ головного мозга: диспластичные извилины правой лобной доли (уменьшены в размерах и сближены), асимметричная вентрикуломегалия, истончение мозолистого тела. ВЭМ: эпилептиформная активность не зарегистрирована, отмечены региональные замедления (при повторном исследовании в 11 мес не выявлены). Лабораторные исследования крови: снижение уровня IgA до 0,04 г/л (норма 0,2–1,0 г/л) и IgG до 1,9 г/л (норма 2,32–14,11 г/л).

В 4 мес ребенку было проведено секвенирование экзона: в гене SON (NM\_138927.4) выявлен ранее описанный патогенный нуклеотидный вариант с.5753\_5756delTTAG (chr21:33554981CAGTT>C) (GRCh38) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.Val1918Glufs\*87.

При повторной госпитализации в 10 мес сохраняются жалобы на снижение аппетита и низкую прибавку

массы тела (масса тела 6,5 кг — ниже 3-го перцентиля), отмечается положительная динамика в моторном развитии: девочка самостоятельно поворачивается с 5 мес, ползает по-пластунски с 9 мес, при осмотре улыбается, гулит. Мышечная гипотония, функциональное укорочение правой ноги на 0,5 см, изолированное телархе.

Консультация офтальмолога: гиперметропия слабой степени, ангиопатия сетчатки. ЭхоКГ: открытое овальное окно. УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки деформации желчного пузыря, удвоение чашечно-лоханочной системы левой почки. Рентгенография тазобедренных суставов: диспластический тип строения крыши вертлужных впадин. В крови абсолютная лимфопения —  $3,24 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $4,0-13,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

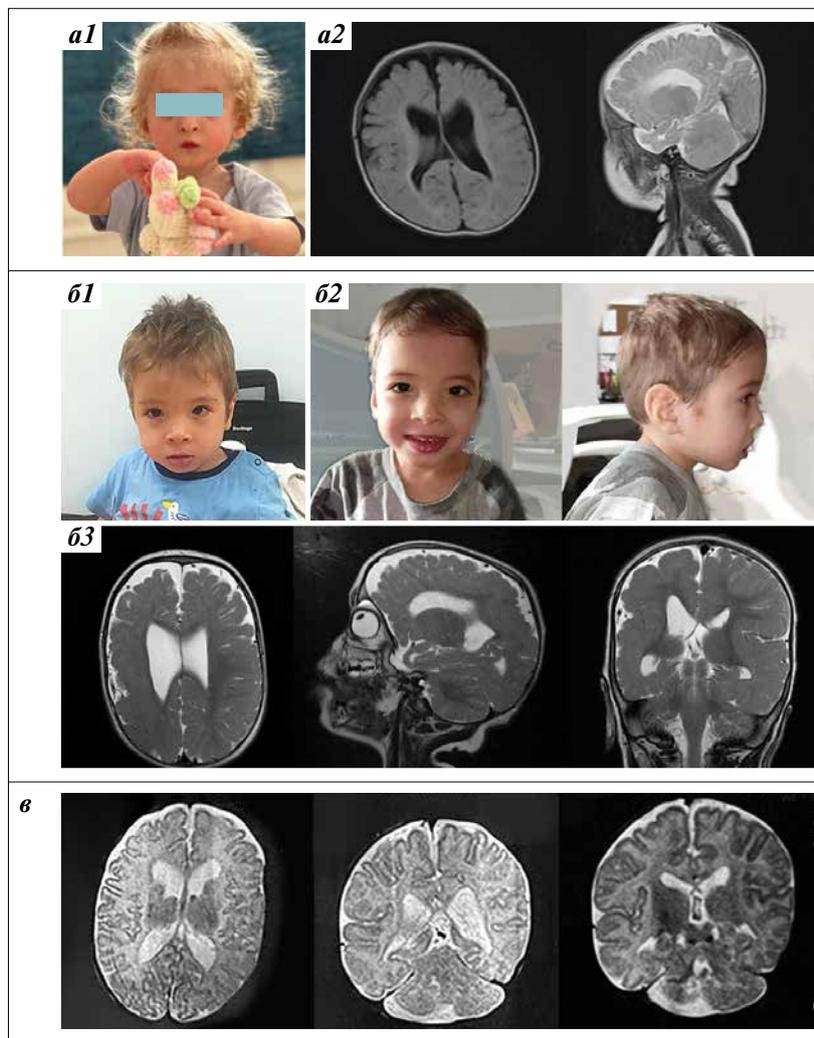
В настоящее время ребенку 1 год 1 мес, сохраняется дефицит массы тела (7 кг), девочка самостоятельно

сидит с 1 года, встает на четвереньки, пытается ползать, речь представлена единичными словами, понимает все бытовые команды, хорошо запоминает. За год переболела 3 двусторонних катаральных отита.

### Клинический случай 3

**Пациентка К.** впервые была осмотрена врачом-генетиком Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в возрасте 1 года 1 мес. Родители предъявляли жалобы на задержку роста и отставание в речевом развитии.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре. Был проведен расширенный неинвазивный пренатальный тест, патологии не выявлено. Пренатально на сроке 19 нед заподозрен врожденный порок сердца (коарктация аорты, дефект межжелудоч-



**Рис. 3.** Фото пациентов и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга: а1 — фенотип пациентки Ш. в возрасте 1 года 1 мес; а2 — МРТ головного мозга пациентки Ш. Обращают на себя внимание венрикуломегалия, дисгенез коры и мозолистого тела; б1 — фенотип пациента Ч. в возрасте 2 лет 3 мес; б2 — фенотип пациента Ч. в возрасте 4 лет 10 мес; б3 — МРТ головного мозга пациента Ч. Обращают на себя внимание венрикуломегалия, дисгенез коры и мозолистого тела; в — МРТ головного мозга пациентки К. Обращает на себя внимание венрикуломегалия

**Fig. 3.** Photos of patients and results of brain magnetic resonance imaging (MRI): а1 — phenotype of patient Sh. aged 1 year 1 month; а2 — brain MRI of patient Sh. Ventriculomegaly, dysgenesis of the cortex, and corpus callosum are noteworthy; б1 — phenotype of patient Ch. aged 2 years 3 months; б2 — phenotype of patient Ch. aged 4 years 10 months; б3 — brain MRI of patient Ch. Ventriculomegaly, dysgenesis of the cortex, and corpus callosum are noteworthy; в — brain MRI of patient K. Ventriculomegaly is noteworthy

ковой перегородки). Роды 1-е, срочные, оперативные (путем кесарева сечения); масса тела при рождении 2340 г, оценка по шкале Апгар – 5/8 баллов. При рождении выявлены дефект межжелудочковой перегородки (закрылся в первые месяцы), признаки коарктации аорты (скорректированы к 1 году). На 1-м году отмечались мышечный гипертонус, кривошея. УЗИ почек: удвоение чашечно-лоханочной системы справа. Отмечалась задержка моторного развития: голову держит с 2,5 мес, после курса реабилитации стал переворачиваться с 8 мес, садится самостоятельно с 1 года, пытается стоять у опоры. Психоречевое развитие на момент осмотра: гулит, узнает близких, улыбается.

В возрасте 1 мес проведена МРТ головного мозга: признаки двусторонних субарахноидальных и петехиальных паренхиматозных кровоизлияний, венрикуломегалия, расширение субарахноидальных пространств задней черепной ямки слева.

При осмотре отмечалась задержка физического развития: рост (69 см) и масса тела (6680 г) ниже 3-го перцентиля, окружность головы 44 см. Особенности фенотипа: уплощенное асимметричное лицо, высокий лоб, эпикант, глубоко посаженные глаза, антимонголоидный разрез глаз, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, низко расположенные ротированные диспластичные ушные раковины, высокое небо.

В 11 мес пациентке проведена молекулярно-генетическая диагностика: в гене *SON* (NM\_138927.4) выявлен нуклеотидный вариант с.403delG (chr21:33549633AG>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.Glu135Asnfs\*14.

С года проводится очковая коррекция гиперметропии, отмечается положительная динамика в моторном и речевом развитии: ребенок ползает на четвереньках с 1 года 2 мес, стоит у опоры с 1,5 года, ходит самостоятельно с 1 года 10 мес, звукоподражание и отдельные слова появились к 2 годам, отмечалась дизартрия.

В настоящее время девочке 3 года 8 мес, сохраняются плохой набор массы тела (масса тела 11 кг) и задержка речевого развития, речь представлена простыми предложениями, в активном словаре около 80–100 слов, понимание обращенной речи на бытовом уровне хорошее, выполняет простые команды, знает стихи, песни. ЭхоКГ: функционирующее открытое овальное окно.

Фотографии пациентов и результаты МРТ головного мозга представлены на рис. 3.

У всех обследованных пациентов клиническая картина и лицевые дизморфии являлись характерными для синдрома ЗТТК. У 2 пациентов в гене *SON* обнаружены варианты с.1531del, р.Thr511Glnfs\*9 и с.403delG, р.Glu135Asnfs\*14 впервые описаны в данной работе. Алгоритмы оценки патогенности расценили эти варианты как патогенные. Сопоставление клинических данных пациентов с характерной симптоматикой синдрома ЗТТК позволяет определить обнаруженные мутации как причину заболевания.

Нуклеотидный вариант с.5753\_5756del, р.Val1918Glnfs\*87, выявленный у пациентки Ш. в гене *SON*, был ранее описан в зарубежной литературе. Впервые X. Zhu и соавт. в 2015 г. обнаружили данный вариант у пациентки с задержкой психомоторного развития, судорогами, атрезией кишечника, дефектом межжелудочковой перегородки и лицевыми дизморфиями [6]. Данная делеция расположена в «горячей точке» гена *SON*, в области, кодирующей домен RS, который является одной из основных структур, необходимых для SON-опосредованного сплайсинга. J.H. Kim и соавт. в 2016 г. обобщили полученные ранее независимые данные и выделили синдром ЗТТК как отдельную нозологическую единицу [2].

Вариант с.5753\_5756del описан у 19 пациентов и является наиболее частым при синдроме ЗТТК. Мы провели анализ клинической картины пациентов с этим вариантом и сравнили полученные данные с клинической картиной нашего пациента (табл. 1) [2, 6–13]. Проведенный анализ демонстрирует широкий полиморфизм клинической картины и присутствие всех характерных для заболевания симптомов у пациентов с аналогичным патогенным вариантом. Это подтверждает данные других авторов об отсутствии гено-фенотипических корреляций при синдроме ЗТТК. Для всех пациентов характерна задержка психоречевого развития, причем интеллектуальный дефицит варьирует от легкого до тяжелого.

Мы представляем наиболее актуальную и подробную характеристику клинической картины синдрома ЗТТК (90 пациентов, включая наших) (табл. 2) [3, 14–20]. Из источников литературы известно, что клиническая картина пациентов с миссенс-мутациями гена *SON* легче (отсутствуют пороки развития), чем у пациентов, имеющих мутации, приводящие к преждевременной терминации трансляции. Миссенс-варианты чаще всего обнаруживаются в ДНК-связывающем регионе, который участвует в регуляции транскрипции генов, и, вероятно, не нарушают процессинг пре-мРНК [11, 21].

У всех пациентов с синдромом ЗТТК наблюдалась задержка моторного и психоречевого развития. К наиболее частым симптомам можно отнести низкий рост (62 %), изменения по данным МРТ (78 %), мышечную гипотонию (65 %), судороги (52 %), нарушения зрения (50 %), особенности скелетно-мышечной системы (52 %), трудности вскармливания (48 %). У 1/4 пациентов отмечаются пороки сердца (как правило, дефекты перегородок). Следует подчеркнуть, что у всех наших пациентов преобладало отставание в показателях массы тела по сравнению с показателями роста.

Стигмы дизэмбриогенеза у большинства пациентов представлены асимметрией лица, антимонголоидным разрезом глаз, эпикантом, широким переносьем, коротким фильтром, тонкой верхней губой, низкорасположенными ротированными ушными раковинами.

**Таблица 1.** Характеристики пациентки Ш., 1 год 1 мес, в сравнении с данными, представленными в литературе (вариант с.5753\_5756del, р. Val1918Glufs\*87 в гене SON)  
Table 1. Comparative characteristics of patient Sh., 1 year 1 month, with data presented in the literature (variant с.5753\_5756del, р. Val1918Glufs\*87 in the SON gene)

№ пациента/источник Patient No./source	Степень задержки психоречевого развития Level of speech delay and intellectual disability	Судороги Seizures	Гипотония Hypotonia	Магнитно-резонансная томография головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Нарушения зрения Visual impairment	Низкий рост/масса тела Low height/weight	Особенности фенотипа Phenotype features
1 [6]	Умеренная Moderate	+	Нет данных No data	Вентрикуломегалия, аномалии мозолистого тела, коры Ventriculomegaly, cortex and corpus callosum anomalies	Нет данных No data	Нет данных No data	Макроцефалия Macrocephaly
2 [7]	Тяжелая Severe	-	+	Норма Normal	-	+/+	Выступающий лоб, эпикант, плоская переносица Prominent forehead, epicanthus, flat nose bridge
3 [8]	Тяжелая Severe	+	+	Корковая атрофия, тонкое мозолистое тело Cortical atrophy, thin corpus callosum	+	+/+	Выступающий лоб, эпикант, тонкая верхняя губа, сглаженный фильтр rominent forehead, epicanthus, smooth philtrum
4 [8]	Умеренная Moderate	Нет данных No data	-	Дисгенезия мозолистого тела Dysgenesis of the corpus callosum	+	+/—	Антимонголидный разрез глаз, короткий фильтр Downslanting palpebral fissures, short philtrum
5 [2]	Легкая Mild	+	-	Норма Normal	+	+/—	Гипоплазия средней трети лица, тонкая верхняя губа, низко посаженные уши Midface hypoplasia, thin upper lip, low-set ears
6 [2]	Умеренная Moderate	-	+	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	-	+/—	Антимонголидный разрез, широкая переносица, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, broad nasal bridge, low-set ears
7 [2]	Умеренная Moderate	+	-	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	-	+/—	Асимметрия лица, глубоко посаженные глаза Facial asymmetry, deep-set eyes
8 [9]	Тяжелая Severe	+	+	Вентрикуломегалия, корковая атрофия Ventriculomegaly, cortical atrophy	Нет данных No data	Нет данных No data	Выступающий лоб, эпикант, плоская переносица, короткая спинка носа Prominent forehead, epicanthus, flat and short nose bridge
9 [10]	Тяжелая Severe	+	+	Посттравматический глиоз Post-traumatic gliosis	-	Нет данных No data	Глубоко посаженные глаза, широкая переносица, низко посаженные уши Deep-set eyes, broad nasal bridge, low-set ears
10 [11]	Легкая Mild	-	+	Ретенционные кисты Retention cysts	Нет данных No data	+/—	Гипоплазия ногтей на III, IV пальцах стоп, макроотия Hypoplasia of nails on the third and fourth toes, macrootia

Окончание табл. 1  
 End of table 1

№ пациента/источник Patient No./source	Степень задержки психоречевого развития Level of speech delay and intellectual disability	Судороги Seizures	Гипотония Hypotonia	Магнитно-резонансная томография головного мозга Brain magnetic resonance imaging	Нарушения зрения Visual impairment	Низкий рост/масса тела Low height/weight	Особенности фенотипа Phenotype features
11 [11]	Умеренная Moderate	+	+	Асимметричная островковая кора слева Asymmetrical left insular cortex	+	+/+	Выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, полная нижняя губа, низко посаженные уши Prominent forehead, downslanting palpebral fissures, full lower lip, low-set ears
12 [11]	Тяжелая Severe	–	+	Норма Normal	+	+/-	Короткие глазные щели, опущенные углы рта, конические пальцы Short palpebral fissures, downturned corners of mouth, conical fingers
13 [12]	Умеренная Moderate	–	+	Аномалия мозжечка Cerebellar anomaly	+	+/-	Антимонголоидный разрез глаз, короткий филтр, тонкая верхняя губа, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, short philtrum, thin upper lip, low-set ears
14 [12]	Тяжелая Severe	+	–	Аномалия мозжечка, вентрикуломегалия Cerebellar anomaly, ventriculomegaly	–	+/-	Макроцефалия Macrocephaly
15 [12]	Умеренная Moderate	–	+	Нет данных No data	+	+/+	Антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши Downslanting palpebral fissures, low-set ears
16 [12]	Легкая Mild	–	–	Есть изменения Some changes	–	-/-	Нет данных No data
17 [12]	Тяжелая Severe	–	+	Нет данных No data	–	+/-	Ротированные ушные раковины Rotated ears
18 [12]	Легкая Mild	–	–	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	+	-/-	Гипоплазия средней трети лица Midface hypoplasia
19 [13]	Легкая Mild	–	–	Гипоплазия мозолистого тела Hypoplasia of the corpus callosum	–	+/-	Птоз, тонкая верхняя губа, полная нижняя губа, низко посаженные уши Ptosis, thin upper lip, full lower lip, low-set ears
Наша пациентка Our patient	Легкая Mild	–	+	Дисплазия коры, тонкое мозолистое тело, вентрикуломегалия Dysplastic cortex, thin corpus callosum ventriculomegaly	–	-/+	Уплощенное лицо, клювовидный нос длинный филтр, микростомия Flattened face, beak-shaped nose, long philtrum, microstomia

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Чжу–Токита–Такенучи–Ким  
Table 2. Comparative characteristics of patients with Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome

Показатель Parameter	Данные литературы [3, 14–20] Literature data [3, 14–20] (n = 87)	Собственные наблюдения Our observations			Всего, % Total, % (n = 90)
		Пациент Ч. Patient Ch.	Пациентка Ш. Patient Sh.	Пациентка К. Patient K.	
Пол: Sex:					
женский female	38		+	+	44,4
мужской male	44	+			50,0
неизвестен no data	5				5,6
Мутация в гене <i>SON</i> : <i>SON</i> mutation:					
со сдвигом рамки считывания frameshift	68	+	+	+	78,8
нонсенс nonsense	12				13,3
делеция deletion	5				5,5
миссенс missense	3				2,4
Задержка речи/умственная отсталость Speech delay/intellectual disability	87	+	+	+	100
Задержка моторного развития Delayed motor development	87	+	+	+	100
Низкий рост Short stature	54	+	–	+	62
Лицевые дизморфии Facial dysmorphies	57	+	+	+	67
Трудности вскармливания Feeding difficulties	42	+	+	–	49
Изменения на магнитно-резонансной томограмме: Magnetic resonance imaging changes:	67	+	+	+	78
вентрикуломегалия ventriculomegaly	43	+	+	+	51
аномалии мозолистого тела anomalies of corpus callosum	34	+	+	–	40
аномалии коры cortical abnormalities	17	+	+	–	21
изменения белого вещества white matter changes	14	–	–	+	14,4
аномалии мозжечка cerebellar abnormalities	6	–	–	–	6,6
Судороги Seizures	46	+	–	–	52,2
Мышечная гипотония Hypotonia	57	+	+	–	65,5
Особенности скелетно-мышечной системы: Musculoskeletal abnormality:	54	+	+	–	62
гипермобильность hypermobility	27	–	–	–	30
сколиоз/кифоз scoliosis/kyphosis	11	–	–	–	12

Окончание табл. 2  
End of table 2

Показатель Parameter	Данные литературы [3, 14–20] Literature data [3, 14–20] (n = 87)	Собственные наблюдения Our observations			Всего, % Total, % (n = 90)
		Пациент Ч. Patient Ch.	Пациентка Ш. Patient Sh.	Пациентка К. Patient K.	
Нарушения зрения: Visual impairment:	44	–	+	+	51
страбизм strabismus	26	+	–	–	30
гиперметропия hypermetropia	15	+	+	+	19
Врожденный порок сердца: Cardiac abnormality:	19	+	+	+	24,4
дефект межжелудочковой перегородки ventricular septal defect	5	–	–	–	5,5
дефект межпредсердной перегородки atrial septal defect	9	+	–	–	11,0
Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal abnormality	13	–	–	–	14,4
Пороки мочеполовой системы Urogenital abnormality	17	–	+	+	21
Аномалии кожи/ногтей/волос Abnormality of the skin, hair or nails	12	–	–	–	13,3
Нарушения слуха Abnormal hearing	12	–	–	–	13,3

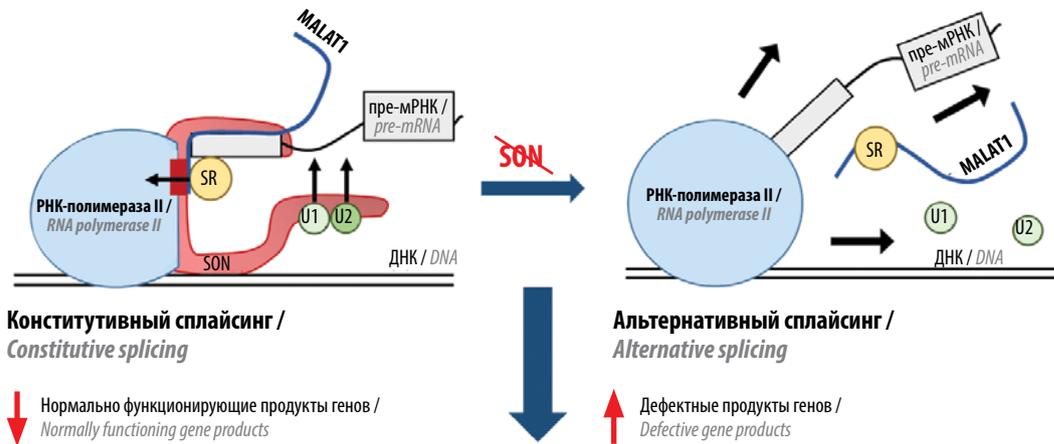
Наиболее частыми ВПР головного мозга являются вентрикуломегалия (51 %), аномалии мозолистого тела (40 %) (преимущественно гипоплазии), дизгенезия коры (21 %). При сравнении полученных данных с данными пациентов, у которых выявлен вариант с.5753\_5756del, частота аномалий головного мозга значимо не различалась.

У пациентов с дефицитом белка SON снижается экспрессия генов, ответственных за миграцию предшественников нейронов, организацию коры головного мозга в эмбриогенезе и нарушение цилиогенеза, что может привести к формированию ВПР головного мозга [2, 21–24]. Количество предшественников нейронов, мигрировавших в кортикальную пластинку головного мозга у больных мышцей, было уменьшено на 20 % по сравнению со здоровыми особями [21]. Интеллектуальный дефицит, вероятно, обусловлен изменением экспрессии генов, ответственных за метаболизм нейронов и формирование отростков на дендритах кортикальных нейронов [2, 21]. При гаплонедостаточности белка SON плотность дендритных отростков снижается на 30 %, и, как следствие, уменьшаются межнейронные взаимодействия [20]. Более подробный механизм форми-

рования нарушений развития нервной системы при дефиците SON представлен на рис. 4 [2, 23, 24].

У 20 % пациентов наблюдались пороки мочеполовой системы. Наиболее частыми из них были агенезия почки, подковообразная почка, поликистоз, пиелоктазия, крипторхизм. У нашей пациентки К. обнаружено одностороннее удвоение чашечно-лоханочной системы. Известно, что SON играет важную роль в развитии и функционировании почек, регулируя экспрессию генов, ответственных за САКУТ-синдром (*PKD1*, *PKD2*, *PAX8*, *FRAS1*) [25].

Реже встречались аномалии органов желудочно-кишечного тракта (14,4 %). К ним можно отнести атрезию кишечника, мальротацию кишечника, единичный случай агенезии желчного пузыря. У 1 пациента также развился необъяснимый цирроз печени с формированием синдрома портальной гипертензии. Преимущественно экспрессия SON наблюдается в эпителиальной выстилке желудочно-кишечного тракта (особенно в эпителии крипт и ворсинок тонкой кишки) развивающегося эмбриона, что может объяснить трудности с кормлением и плохой набор массы тела у пациентов с синдромом ЗТТК [26].



**Гены, связанные с миграцией нейронов, в том числе с цилиогенезом: / Genes related to neuronal migration, including ciliogenesis:**

**FLNA** → филамин А, актин-связывающий белок, необходимый для реорганизации цитоскелета / *Filamin A, an actin-binding protein required for cytoskeletal reorganization*

- Цилиогенез: / Ciliogenesis:**
- TUBG1** → гамма-тубулин, необходим для образования микротрубочек (фаза нуклеации), составляющих основу центриолей / *Gamma-tubulin for formation of microtubules (nucleation), which form the basis of centrioles*
  - WDR62** → белок, необходимый для образования веретена деления / *A protein required for the formation of the spindle apparatus*
  - PCNT** → перичентрин – каркас centrosомы, взаимодействует с гамма-тубулином / *Pericentrin – centrosome scaffold, interacts with gamma-tubulin*
  - CEP131** → белок, входящий в состав центриольных сателлитов, необходимых для гомеостаза centrosом / *A protein that is part of centriolar satellites essential for centrosome homeostasis*

**Гены, ответственные за метаболизм в нейронах: / Genes responsible for neuronal metabolism:**

**IDH2** → изоцитратдегидрогеназа 2, участвующая в реакции цикла Кребса / *Isocitrate dehydrogenase 2, involved in the TCA cycle*

- ACY1** → аминоацилаза 1, участвующая в регуляции цикла мочевины / *Aminoacylase 1, involved in the regulation of the urea cycle*
- ADA** → аденозиндеаминаза – ключевой фермент пуринового обмена / *Adenosine deaminase, a key enzyme in purine metabolism*

Мышечная гипотония, когнитивный дефицит, аутистические черты поведения, судороги / *Hypotonia, cognitive impairment, autistic behaviors, seizures*

1. Врожденные пороки развития головного мозга (ВПР ГМ): пахигирия, лиссэнцефалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, гетеротопия / *Brain malformations: pachygyria, lissencephaly, agenesis of the corpus callosum, cerebellar hypoplasia, heterotopia*
2. Вентрикуломегалия / *Ventriculomegaly*
3. Когнитивный дефицит, не связанный с ВПР ГМ / *Cognitive impairment unrelated to brain malformations*

**Рис. 4.** Механизм формирования нарушений развития нервной системы при дефиците SON

**Fig. 4.** The mechanism of formation of neurodevelopmental disorders in SON deficiency

К эндокринологическим нарушениям при синдроме ЗТТК относятся дефицит гормона роста (4,4 %) и описанный у некоторых пациентов первичный гипотиреоз. Данные нарушения непосредственно могут быть причинами низкорослости, поэтому не стоит недооценивать мониторинг этих показателей у пациентов. Дефицит иммуноглобулинов, наблюдаемый у 8,8 % пациентов с синдромом ЗТТК (включая 2 наших пациентов), может объяснять частые рецидивирующие инфекции, включая отиты, пневмонии и инфекции мочевыводящих путей. Это может быть обусловлено участием SON в регуляции экспрессии генов, ответственных за кроветворение. При дефиците SON в костном

мозге мышц наблюдаются недостаточность лимфоидной линии, приводящая к нарушению формирования В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемии (особенно IgA), и, наоборот, усиление миелоидного ростка, что повышает риск развития миелопролиферативных новообразований. Об этом стоит помнить при долгосрочном наблюдении пациентов с синдромом ЗТТК [26].

Мультисистемность поражения и выраженную клиническую гетерогенность при синдроме ЗТТК можно объяснить, детально рассмотрев роль белка SON в клетке. Локализуясь в ядре в составе ядерных спеклов, белок SON благодаря своей структуре является коактиватором сплайсинга, проходящего одновременно

с транскрипцией ДНК. N-конец белка за счет своих повторяющихся участков служит каркасом ядерных спеклов и основой, на которую прикрепляются другие факторы сплайсинга. РНК-связывающий домен необходим для соединения SON с растущей пре-мРНК, а также для соединения с длинной некодирующей РНК MALAT1 [5, 27]. RS-домен способствует объединению SR-белков, которые являются важными факторами сплайсинга, с РНК-полимеразой II, осуществляющей транскрипцию. Таким образом, из множества факторов сплайсинга (SR-белки, мРНК-полимеразы II и связывающего их вместе белка SON формируются конгломераты (ядерные спеклы), позволяющие одновременно осуществлять транскрипцию и процессинг пре-мРНК [5, 27].

Белок SON участвует в конститутивном сплайсинге. Вследствие дисфункции SON происходит деградация сплайсосомы, что влечет за собой сохранение некоторых интронов в мРНК и последующее разрушение образовавшихся транскриптов за счет NMD, приводя к снижению экспрессии генов-мишеней и дефициту нормальных белков. В результате происходит двукратное снижение экспрессии >500 генов. Наиболее чувствительными к концентрации SON являются гены, ответственные за регуляцию клеточного цикла, репарацию ДНК, внутриклеточную передачу сигнала, дифференцировку клеток, биосинтез холестерина, и гены, связанные с правильным формированием микротрубочек веретена деления [27].

Также белок SON участвует в альтернативном сплайсинге, регулируя доступность тех или иных фак-

торов сплайсинга во время процессинга пре-мРНК за счет своего N-конца и связи с длинной некодирующей РНК MALAT1. При недостатке SON происходит пропуск экзонов пре-мРНК, что приводит к накоплению продуктов, обладающих нарушенной функцией. Нарушается альтернативный сплайсинг >1000 генов, в основном ответственных за эпигенетическую регуляцию: метилирование ДНК и модификацию гистонов [5, 27]. Таким образом, SON обеспечивает правильное развитие и функционирование многих тканей и органов, регулируя процессинг транскриптов большого количества генов.

Синдром ЗТТК – редкое наследственное заболевание из группы спеклеопатий, сопровождающееся задержкой физического, моторного и речевого развития, умственной отсталостью, мышечной гипотонией и ВПР головного мозга, сердца и почек. По нашим наблюдениям и данным литературы, для пациентов с этим синдромом характерен специфический лицевой фенотип. В основе патогенеза нарушений при синдроме ЗТТК лежит дисфункция белка SON, который является каркасным белком ядерных спеклов, регулирующих процессы сплайсинга РНК. Недостаточность SON нарушает экспрессию >2000 генов, отвечающих за органогенез, миграцию нейронов, метаболизм и гемопоэз, что обуславливает мультисистемность поражения при синдроме ЗТТК. Клиническая диагностика затруднена из-за выраженного клинического полиморфизма, что делает ВПС методом первой линии при диагностике данного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савостьянов К.В. Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы. М.: ООО «Полиграфист и издатель», 2022. 452 с. Доступно по: <https://elibrary.ru/rduzgh>. Savostyanov K.V. Modern algorithms for genetic diagnosis of rare hereditary diseases in Russian patients: Information materials. Moscow: "Polygraphist and Publisher" LLC, 2022. 452 p. Available at: <https://elibrary.ru/rduzgh>. (In Russ.).
2. Kim J.H., Shinde D.N., Reijnders M.R.F. et al. *De novo* mutations in SON disrupt RNA splicing of genes essential for brain development and metabolism, causing an intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):711–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.029
3. Tang S., You J., Liu L. et al. Expanding the mutational spectrum of ZTTK syndrome: A *de novo* variant with global developmental delay and malnutrition in a Chinese patient. *Mol Genet Genomic Med* 2023;11(8):e2188. DOI: 10.1002/mgg3.2188
4. Regan-Fendt K.E., Izumi K. Nuclear speckleopathies: Developmental disorders caused by variants in genes encoding nuclear speckle proteins. *Hum Genet* 2023. DOI: 10.1007/s00439-023-02540-6
5. Lu X., Ng H.H., Bubulya P.A. The role of SON in splicing, development, and disease. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014;5(5):637–46. DOI: 10.1002/wrna.1235
6. Zhu X., Petrovski S., Xie P. et al. Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: Interpreting 119 trios. *Genet Med* 2015;17(10):774–81. DOI: 10.1038/gim.2014.191
7. Takenouchi T., Miura K., Uehara T. et al. Establishing SON in 21q22.11 as a cause a new syndromic form of intellectual disability: Possible contribution to Braddock–Carey syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 2016;170(10):2587–90. DOI: 10.1002/ajmg.a.37761
8. Tokita M.J., Braxton A.A., Shao Y. et al. *De novo* truncating variants in SON cause intellectual disability, congenital malformations, and failure to thrive. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):720–7. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.035
9. Peng F., Zhu L., Hou Y. et al. Identification of a frameshift mutation in SON gene via whole exome sequencing in a patient with ZTTK syndrome. *Res Square* 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-191620/v1
10. Indelicato E., Zech M., Amprosi M. et al. Untangling neurodevelopmental disorders in the adulthood: A movement disorder is the clue. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):55. DOI: 10.1186/s13023-022-02218-8
11. Kushary S.T., Revah-Politi A., Barua S. et al. ZTTK syndrome: Clinical and molecular findings of 15 cases and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2021;185(12):3740–53. DOI: 10.1002/ajmg.a.62445

12. Dingemans A.J.M., Truijen K.M.G., Kim J.H. et al. Establishing the phenotypic spectrum of ZTTK syndrome by analysis of 52 individuals with variants in *SON*. *Eur J Hum Genet* 2022;30(3):271–81. DOI: 10.1038/s41431-021-00960-4
13. Pietrobattista A., Della Volpe L., Francalanci P. et al. The expanding phenotype of zttk syndrome due to the heterozygous variant of *SON* gene focusing on liver involvement: Patient report and literature review. *Genes (Basel)* 2023;14(3):739. DOI: 10.3390/genes14030739
14. Vasquez-Forero D.M., Masotto B., Ferrer-Avargues R. et al. Case report: A novel *SON* mutation in a Colombian patient with ZTTK syndrome. *Front Genet* 2023;14:1183362. DOI: 10.3389/fgene.2023.1183362
15. El-Said A., Morales J.L., Rossi G. et al. Metabolic stroke as a clinical manifestation of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome: A case series. *Neurol Genet* 2023;9(3):e200072. DOI: 10.1212/NXG.000000000200072
16. Eid M., Bhatia S. Novel *de novo* heterozygous variants in the *SON* gene causing ZTTK syndrome: A case report of two patients and review of neurological findings. *Child Neurol Open* 2022;9:2329048X221119658. DOI: 10.1177/2329048X221119658
17. Pasca L., Politano D., Cavallini A. et al. A novel *de novo* heterozygous mutation in the *SON* gene associated with septo-optic dysplasia: A new phenotype. *Neuropediatrics* 2023. DOI: 10.1055/a-2114-4387
18. Langford J., Vukadin L., Carey J.C. et al. SON-related Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome with recurrent hemiplegic migraine: Putative role of *PRRT2*. *Neurol Genet* 2023;9(3):e200062. DOI: 10.1212/NXG.000000000200062
19. Hudec J., Kosinova M. Anesthesia of the patient with Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim (ZTTK) syndrome: A case report. *Children (Basel)* 2022;9(6):869. DOI: 10.3390/children9060869
20. Pavone P., Saia F., Pappalardo X. et al. Novel malformations: Chiari type I and hydrocephalus in Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome and novel *SON* variants. *Clin Case Rep* 2022;10(12):e6529. DOI: 10.1002/ccr3.6529
21. Ueda M., Matsuki T., Fukada M. et al. Knockdown of *SON*, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities. *Mol Brain* 2020;13(1):80. DOI: 10.1186/s13041-020-00622-4
22. Halliday B.J., Baynam G., Ewans L. et al. Distinctive brain malformations in Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022;43(11):1660–6. DOI: 10.3174/ajnr.A7663
23. Stemm-Wolf A.J., O’Toole E.T., Sheridan R.M. et al. The *SON* RNA splicing factor is required for intracellular trafficking structures that promote centriole assembly and ciliogenesis. *Mol Biol Cell* 2021;32(20):ar4. DOI: 10.1091/mbc.E21-06-0305
24. Youn Y.H., Han Y.G. Primary cilia in brain development and diseases. *Am J Pathol* 2018;188(1):11–22. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.031
25. Kim J.H., Park E.Y., Chitayat D. et al. SON haploinsufficiency causes impaired pre-mRNA splicing of *CAKUT* genes and heterogeneous renal phenotypes. *Kidney Int* 2019;95(6):1494–504. DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.025
26. Vukadin L., Park B., Mohamed M. et al. A mouse model of Zhu–Tokita–Takenouchi–Kim syndrome reveals indispensable SON functions in organ development and hematopoiesis. *JCI Insight* 2024;9(5):e175053. DOI: 10.1172/jci.insight.175053
27. Sharma A., Markey M., Torres-Muñoz K. et al. *SON* maintains accurate splicing for a subset of human pre-mRNAs. *J Cell Sci* 2011;124(Pt 24):4286–98. DOI: 10.1242/jcs.092239

**Благодарность.** Коллектив авторов выражает благодарность родителям пациентов за предоставленную информацию.  
**Acknowledgment.** The authors would like to thank the parents of the patients for their information.

**Вклад авторов**

О.Б. Кондакова, А.П. Гудкова, С.В. Демьянов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи, оформление демонстрационных материалов;  
Ю.И. Давыдова, А.А. Лялина, Д.И. Гребенкин: концепция и дизайн исследования, написание статьи;  
И.В. Канивец, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин: проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, оформление демонстрационных материалов;  
Е.А. Бакович, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов: написание и редактирование статьи.

**Authors’ contributions**

O.B. Kondakova, A.P. Gudkova, S.V. Demyanov: concept and design of the study, writing and editing the article, design of demonstrating materials;  
Yu.I. Davydova, A.A. Lyalina, D.I. Grebenkin: concept and design of the study, writing the article;  
I.V. Kanivets, D.S. Demyanov, I.S. Zhanin: conducting laboratory molecular genetic diagnostics, design of demonstrating materials;  
E.A. Bakovich, A.A. Pushkov, 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>  
А.П. Гудкова / A.P. Gudkova: <https://orcid.org/0009-0000-9568-0747>  
С.В. Демьянов / S.V. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0002-1893-7198>  
Ю.И. Давыдова / Yu.I. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>  
А.А. Лялина / A.A. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>  
Д.И. Гребенкин / D.I. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>  
Е.А. Бакович / E.A. Bakovich: <https://orcid.org/0009-0009-4178-444X>  
И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>  
Д.С. Демьянов / D.S. Demyanov: <https://orcid.org/0000-0002-4622-3010>  
И.С. Жанин / I.S. Zhanin: <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>  
А.А. Пушков / A.A. Pushkov: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>  
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.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Работа выполнена в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации. Законные представители пациентов дали письменное информированное согласие на публикацию информации и фотоматериалов.  
**Compliance with patient rights and bioethics rules.** The work was performed in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki. Legal representatives of the patients signed written informed consent to the publication of information and photo materials.

**Статья поступила:** 11.03.2024. **Принята к публикации:** 09.04.2024.  
**Article submitted:** 11.03.2024. **Accepted for publication:** 09.04.2024.

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com).

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**