

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Количественные и структурные особенности генов *SMN1* и *SMN2* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

Валидация шкалы степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе

NEURO
MUSCULAR

Том 14
Vol. 14

2 0 2 4

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),
- 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.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
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 Т.Н. Помилуйко
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. № 4. 1–80.

© 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.

nmb.elpub.ru

4 ТОМ 14
'24

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., член-корреспондент РАН, заслуженный врач Российской Федерации, 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 "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

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

4^{Vol. 14}
'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
www.abvpress.ru

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

Managing Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer and Maker-up E.V. Stepanova
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, alla@abvpress.ru

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

Technologies, and Mass Media
(III No. ФС77-44264
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. 4. 1–80.

© 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.

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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, 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

- И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Сеницын, Д.Ю. Лагода, А.Р. Нагиева, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
Оценка внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога при боковом амиотрофическом склерозе12
- А.И. Власенко, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, Т.В. Блинова, Т.М. Алексеева*
Количественные и структурные особенности генов SMN1 и SMN2 у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q21
- Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, А.А. Зимин, А.М. Нарбут, А. Якубу, Е.С. Шербакова, А.Б. Зайцев, Д.А. Гришина, Д.Г. Юсупова, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов*
Валидация шкалы степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией29
- К. Нието-Доваль, А.А. Рагимова, А.О. Вязьмин, О.И. Шевцов, М. Феурра*
Временной профиль активации системы зеркальных нейронов при наблюдении за движением. Исследование при помощи транскраниальной магнитной стимуляции40
- А.В. Горожанин, А.Г. Федяков, В.Е. Ловягина*
Дифференциальный диагноз болезни великого русского художника И.Е. Репина51

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Ю.О. Папина, Е.А. Мельник, Е.Д. Белоусова, С.Б. Артемьева, А.В. Монахова, О.А. Шидловская, И.В. Шулякова, Д.В. Володавец*
Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q58
- Д.С. Каньшина, Т.А. Ахадов, С.С. Никитин*
Исследовательское и клиническое значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у детей с черепно-мозговой травмой: обзор метода71

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе77**

Contents

ORIGINAL REPORTS

- I.S. Bakulin, A.Kh. Zabiroya, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, A.R. Nagieva, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov*
Intracortical inhibition assessment using threshold tracking technique in amyotrophic lateral sclerosis12
- A.I. Vlasenko, V.D. Nazarov, S.V. Lapin, A.V. Mazing, E.A. Surkova, T.V. Blinova, T.M. Alekseeva*
Quantitative and structural features of the SMN1 and SMN2 genes in patients with spinal muscular atrophy 5q21
- N.A. Suponeva, A.S. Arestova, E.A. Melnik, A.A. Zimin, A.M. Narbut, A. Yakubu, E.S. Sherbakova, A.B. Zaytsev, D.A. Grishina, D.G. Yusupova, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov*
Validation of the Neuropathy Impairment Score (NIS) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy29
- K. Nieto-Doval, A.A. Ragimova, A.O. Vyazmin, O.I. Shevtsov, M. Feurra*
Temporal characteristics of the human mirror neuron system. Research using transcranial magnetic stimulation40
- A.V. Gorozhanin, A.G. Fedyakov, V.E. Lovyagina*
Differential diagnosis of the disease of the great Russian artist I. Repin51

LECTURES AND REVIEWS

- Yu.O. Papina, E.A. Melnik, E.D. Belousova, S.B. Artemyeva, A.V. Monakhova, O.A. Shidlovskaya, I.V. Shulyakova, D.V. Vlodavets*
Functional class criteria identification in patients with spinal muscular atrophy 5q58
- D.S. Kanshina, T.A. Akhadov, S.S. Nikitin*
Research and clinical application of transcranial magnetic stimulation in children with head injury: method overview71

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Consensus document on the current issues in the diagnosis of Pompe disease**77

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Оценка внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин, А.Х. Забирова, А.Г. Пойдашева, Д.О. Синицын, Д.Ю. Лагода, А.Р. Нагиева, М.Н. Захарова, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

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

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulin@neurology.ru

Введение. Оценка короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI) с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) парными стимулами и методики отслеживания порога – перспективный подход для разработки биомаркеров поражения моторной коры при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Ранее показаны высокая чувствительность и специфичность данной методики, однако почти все исследования в этой области были выполнены одной группой авторов.

Цель исследования – репликация данных о нарушении SICI с использованием методики отслеживания порога у пациентов с БАС.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 пациентов с БАС и 13 здоровых добровольцев. У пациентов проводилась оценка функционального состояния, определялись продолжительность, форма, стадия и скорость прогрессирования заболевания. При проведении ТМС у всех участников исследования определялись: 1) пассивный моторный порог (МП); 2) средняя амплитуда вызванного моторного ответа (ВМО) при предъявлении 30 стимулов с интенсивностью 120 % от МП; 3) SICI с использованием алгоритма с оптимизированным параллельным отслеживанием порога с межстимульными интервалами (МИ) 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 7,0 мс, а также среднее торможение для измерений в диапазоне МИ от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс.

Результаты. МП и амплитуда ВМО статистически значимо не различались между группами. При БАС было выявлено статистически значимое снижение SICI при МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений с МИ от 1,0 до 3,0 мс. Статистически значимой корреляции МП, амплитуд ВМО и SICI с клиническими показателями не обнаружено.

Выводы. В настоящем репликационном исследовании подтверждена возможность выявления при БАС нарушений внутрикоркового торможения при ТМС парными стимулами с применением методики отслеживания порога.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, стимуляция парными стимулами, внутрикорковое торможение, «отслеживание порога», боковой амиотрофический склероз

Для цитирования: Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и др. Оценка внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Intracortical inhibition assessment using threshold tracking technique in amyotrophic lateral sclerosis

I.S. Bakulin, A.Kh. Zabirowa, A.G. Poydasheva, D.O. Sinitsyn, D.Yu. Lagoda, A.R. Nagieva, M.N. Zakharova, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

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

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulin@neurology.ru

Background. Assessment of short-interval intracortical inhibition (SICI) using paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) and the threshold tracking technique is a promising approach to develop biomarkers of motor cortex damage in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Both high sensitivity and specificity of this approach were shown previously; however, almost all studies in this field were conducted by one group of authors.

Aim. The replication of data showing impairment of SICI assessed by threshold tracking technique in patients with ALS. **Materials and methods.** 18 patients with ALS and 13 healthy volunteers were included into the study. Functional state of the patients was assessed as well as disease duration, form, stage and progression rate. Following values were determined in all participants using TMS: 1) resting motor threshold (MT); 2) mean motor evoked potential (MEP) amplitude of 30 stimuli applied with an intensity of 120 % MT; 3) SICI assessed using an algorithm based on paralleled optimized threshold tracking with interstimulus interval (ISI) of 1.0 ms, 1.5 ms, 2.0 ms, 2.5 ms, 3.0 ms, 3.5 ms, 4.0 ms, 5.0 ms, 7.0 ms, as well as mean inhibition for values with ISI from 1.0 to 3.0 ms and from 1.0 to 7.0 ms.

Results. No significant differences between groups were observed for MT and MEP amplitude. Significant decrease of SICI with ISI 1.0 and 2.0 ms as well as mean SICI from 1.0 and 3.0 ms was observed in ALS. No significant correlations of MT, MEP amplitude or SICI with clinical values were found.

Conclusion. This replication study has shown the ability of paired-pulse TMS with threshold tracking technique to identify the impairment of intracortical inhibition in patients with ALS.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, paired-pulse stimulation, intracortical inhibition, threshold tracking, amyotrophic lateral sclerosis

For citation: Bakulin I.S., Zabirowa A.Kh., Poydasheva A.G. et al. Intracortical inhibition assessment using threshold tracking technique in amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):12–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-12-20>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характерным признаком которого является сочетанное поражение верхнего и нижнего мотонейронов. Типичные клинические проявления БАС включают постепенно прогрессирующие парезы, чаще смешанные, а также дыхательные и бульбарные нарушения, которые в большинстве случаев приводят к гибели пациентов в течение 2–4 лет от появления первых симптомов [1–3].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении генетики и молекулярных механизмов нейродегенеративного поражения мотонейронов при БАС [1, 2]. Разработан ряд новых подходов к патогенетической терапии, включая таргетную генную терапию при некоторых формах БАС [3]. Большое значение имеют поиск и валидация объективных биомаркеров БАС для ранней и дифференциальной диагностики, прогнозирования течения болезни и мониторинга эффективности терапии.

В течение длительного времени для диагностики БАС используются пересмотренные критерии El Escorial (2000), согласно которым для установления диагноза необходимо наличие поражения нижнего (клинически и по данным игольчатой электромиографии) и верхнего (клинически) мотонейронов [4]. При этом известно, что БАС является континуумом форм с разной выраженностью поражения верхнего и нижнего мотонейронов, включая варианты с изолированным поражением одной из популяций мотонейронов (прогрессирующая мышечная атрофия и первичный боковой склероз). До сих пор нет консенсуса относительно нозологической принадлежности данных форм, хотя в последнее время их чаще всего рассматривают в качестве вариантов БАС [1, 5]. Обсуждается возможность

диагностики БАС независимо от наличия клинической симптоматики поражения верхнего мотонейрона. Основание для этого – появление у большинства пациентов с прогрессирующей мышечной атрофией признаков поражения верхнего мотонейрона по мере прогрессирования болезни или *post mortem* [6, 7].

В предложенных в 2020 г. критериях Gold Coast клинические признаки поражения верхнего мотонейрона не являются облигатными для установления диагноза. После исключения других заболеваний БАС может быть диагностирован при наличии признаков поражения нижнего мотонейрона на 2 и более уровнях цереброспинальной оси и подтверждении прогрессирующего характера [5].

Вместе с тем необходимо отметить, что диагностика БАС, особенно на ранних этапах, по-прежнему остается сложной задачей [7]. На это указывает высокая частота диагностических ошибок. Особенно сложна диагностика при изолированном поражении нижнего мотонейрона, так как требует дифференциации от широкого спектра болезней с поражением периферического нейромоторного аппарата, многие из которых являются курабельными или относительно доброкачественными [8, 9]. В связи с этим разработка объективных маркеров поражения верхнего мотонейрона при БАС остается актуальной задачей [10].

В настоящее время основным методом оценки функционального состояния верхнего мотонейрона является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Такие стандартные показатели ТМС, как моторный порог (МП) и время центрального моторного проведения, не обладают достаточной чувствительностью при БАС [11]. Многообещающим подходом для выявления биомаркеров БАС является оценка внутрикоркового торможения с помощью стимуляции парными стимулами [10–12]. Классический вариант реа-

лизации данной методики предполагает предъявление подпорогового кондиционирующего стимула (S1) за 1–6 мс до надпорогового тестового стимула (S2), при этом определяется уменьшение амплитуды вызванных моторных ответов (ВМО) при парной стимуляции по сравнению с изолированным предъявлением только надпорогового стимула. Данный феномен, получивший название короткоинтервального внутрикоркового торможения (short-interval intracortical inhibition, SICI), вероятно, опосредуется тормозной нейротрансмиссией через ГАМК-А-рецепторы [11]. Актуальность изучения данного показателя при БАС определяется подтвержденным в разных исследованиях поражением тормозных интернейронов неокортекса [13]. Снижение SICI при БАС выступает маркером нарушения тормозной нейротрансмиссии и гипервозбудимости моторной коры [12].

Важным ограничением классической методики оценки SICI, получившей название А-SICI (где А – амплитуда), является высокая вариабельность амплитуд ВМО. В качестве альтернативы была предложена методика отслеживания порога (threshold tracking), в рамках которой анализируется не изменение амплитуд ВМО, а изменение интенсивности стимуляции при парной стимуляции по сравнению со стимуляцией одиночными стимулами для получения ВМО той же амплитуды (Т-SICI, где Т – порог (threshold)) [14]. В серии исследований, проведенных группой авторов из Сиднея (Австралия), показаны высокая чувствительность и специфичность методики Т-SICI при БАС [12, 15–18]. Снижение Т-SICI является самым информативным маркером коркового поражения при БАС, что позволяет использовать метод для диагностики [12, 15, 16].

Основное ограничение методики Т-SICI – низкая доступность, поскольку для ее реализации требуется специальное программное обеспечение. До сих пор практически все исследования с оценкой Т-SICI при БАС были проведены одной группой авторов [19]. Важнейшим залогом дальнейшего внедрения оценки Т-SICI при БАС в клиническую и исследовательскую практику является репликация данной методики независимыми группами исследователей с применением разного программного обеспечения.

Цель исследования – независимая репликация данных о нарушении SICI при БАС с использованием методики отслеживания порога. Данная работа – логичное продолжение нашего предыдущего исследования, направленного на оценку относительной и абсолютной надежности оценки Т-SICI у здоровых добровольцев [20].

Материалы и методы

Характеристика участников исследования и общее описание дизайна. Все здоровые добровольцы и пациенты с БАС перед включением в исследование были ознакомлены с информационным листком и дали

письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023).

Перед началом стимуляции для выявления возможных противопоказаний участники заполняли скрининговый опросник. Проводился сбор анамнеза и демографических данных, а пациентам с БАС – также неврологический осмотр и оценка по специальным шкалам.

Критерии включения: 1) добровольное информированное согласие; 2) возраст от 18 до 70 лет; 3) для пациентов с БАС – наличие диагноза, установленного в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial (2000). Включение пациентов с БАС проводилось после обследования для исключения других болезней [5].

Критерии невключения/исключения: 1) отказ от участия в исследовании; 2) противопоказания к проведению ТМС; 3) прием влияющих на возбудимость коры лекарственных препаратов (включая рилузол для пациентов с БАС); 4) наличие иных неврологических заболеваний, психиатрической патологии, а также соматических болезней в период обострения или декомпенсации; 5) для пациентов с БАС – наличие гастростомы и/или проведение неинвазивной вентиляции легких.

В ходе исследования каждому участнику однократно выполнялась диагностическая ТМС с оценкой МП, амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции и определением SICI с применением методики отслеживания порога.

Клиническая оценка. Для оценки функционального состояния у пациентов с БАС использовалась пересмотренная Шкала нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе (ALS Functional Rating Scale Revised, ALS FRS-R). Максимальная суммарная оценка по данной шкале может составлять 48 баллов, меньший суммарный балл соответствует большей выраженности функциональных нарушений. Продолжительность болезни определялась как число месяцев от момента первых симптомов до включения в исследование. Для оценки скорости прогрессирования болезни использовалась следующая формула: $48 - \text{суммарный балл по ALS FRS-R} / \text{длительность болезни в месяцах}$. Форма заболевания определялась по классификации О.А. Хондкариана: бульбарная, шейногрудная или пояснично-крестцовая. Для определения стадии болезни использовалась оценка по клиническим стадиям БАС (King's Clinical Staging System) от стадии 1 – вовлечение первого уровня цереброспинальной оси до стадии 4А/4В – проведение гастростомии/неинвазивной вентиляции легких [21].

Диагностическая ТМС: оценка SICI с применением отслеживания порога. Для диагностической ТМС использовался транскраниальный магнитный стимулятор

«Нейро-МС» для парной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия) с восьмеркообразной катушкой и монофазной формой стимулов. Регистрация ВМО проводилась с помощью накожных электродов с *m. abductor pollicis brevis*. Исследование выполнялось на фоне полного расслабления мышцы-мишени при расположении испытуемого в нейрофизиологическом кресле, с постоянным визуальным контролем активности по данным накожной электромиографии.

На первом этапе определяли локализацию «горячей точки» для мышцы-мишени в ответ на стимуляцию области локализации коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* с появлением ВМО амплитудой 500–1000 мкВ. Специальным маркером на надетой на голову испытуемого индивидуальной шапочке отмечали точку, при стимуляции которой регистрируются ВМО максимальной амплитуды. В «горячей точке» определяли пассивный МП с использованием алгоритма Rossini–Rothwell в модификации S. Groppe и соавт. [22]. За МП принимали минимальную интенсивность стимуляции, при которой ВМО амплитудой >50 мкВ регистрировались больше чем в половине случаев (МП50). Для определения амплитуды ВМО предъявляли 30 надпороговых стимулов (с интенсивностью 120 % от индивидуального МП50) в «горячей точке» для *m. abductor pollicis brevis*. Стимулы подавались со случайным интервалом в диапазоне от 2 до 10 с. Амплитуда ВМО измерялась от пика до пика, анализировалось среднее значение амплитуды (за исключением первого стимула, который исключался вследствие возможной стартл-реакции).

Для определения SIC1 применена методика отслеживания порога с помощью алгоритма, встроенного в программное обеспечение «Нейро-МВП.NET» (ООО «Нейрософт», Россия). Использован параллельный оптимизированный алгоритм, предполагающий предъявление парных стимулов с разным межстимульным интервалом (МИ) в случайном порядке. Применялись парные стимулы со следующими значениями МИ: 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0 и 7,0 мс. Интенсивность кондиционирующего стимула составляла 70 % от МП для получения ответов амплитудой >200 мкВ (МП200). Для каждого МИ алгоритм определял МП200 – минимальную интенсивность тестового стимула для получения ВМО с амплитудой >200 мкВ. Для определения SIC1 при каждом МИ использована формула: МП200 при парной стимуляции – МП200 при одиночной стимуляции/МП200 при одиночной стимуляции × 100 %. Для измерений в диапазоне МИ от 1,0 до 3,0 мс и от 1,0 до 7,0 мс рассчитывалось среднее торможение.

Анализ данных. Для статистического анализа использовано программное обеспечение MATLAB R2022a (MathWorks, США) и StatTech 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия). Для описательной статистики рассчитывались медиана, верхний и нижний квартили (Me [UQ; LQ]).

Для сравнения 2 несвязанных групп по количественному признаку использовался критерий Манна–Уитни. Для расчета корреляционной связи применялся коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 18 пациентов с БАС (13 мужчин), средний возраст – 56,5 [54,0; 68,0] года, все правши. У 2 пациентов с БАС ВМО не получены при стимуляции с максимальной интенсивностью из-за выраженного снижения возбудимости моторной коры, в связи с чем в дальнейший анализ включены 16 больных БАС (11 мужчин), средний возраст – 59,0 [54,0; 65,0] года. В качестве контрольной группы обследованы 13 здоровых добровольцев (7 мужчин), средний возраст – 27,0 [27,0; 31,0] года, все правши. Возраст добровольцев был статистически значимо меньше, чем возраст пациентов с БАС ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни). Демографические данные и клиническая характеристика пациентов представлены в табл. 1.

Все пациенты с БАС и здоровые добровольцы полностью завершили исследование. Ни в одном случае не зарегистрировано развития нежелательных явлений и отказа от продолжения участия.

В табл. 2 приведены показатели МП50, амплитуд ВМО и SIC1 при разных МИ у пациентов с БАС и здоровых добровольцев. МП50 и амплитуда ВМО статистически значимо не различались между группами. При БАС выявлено статистически значимое снижение SIC1 при МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений с МИ от 1,0 до 3,0 мс. Статистически значимых различий SIC1 при других МИ между группами не обнаружено. Примеры индивидуальных кривых торможения у здорового добровольца и пациента с БАС показаны на рис. 1, медианы групповых значений – на рис. 2.

При проведении корреляционного анализа статистически значимой связи между нейрофизиологическими (МП50, амплитуда ВМО, SIC1) и клиническими показателями (продолжительность болезни, скорость прогрессирования, суммарный балл по ALS FRS-R) не выявлено ($p > 0,05$ во всех случаях; тест Спирмена). Сравнение нейрофизиологических показателей в зависимости от формы и стадии болезни не проводилось из-за небольшого числа пациентов в подгруппах.

Обсуждение

В исследовании при использовании методики отслеживания порога было подтверждено нарушение у пациентов с БАС SIC1. Статистически значимое снижение SIC1 было показано для МИ 1,0 и 2,0 мс, а также для усредненных значений SIC1 в интервале 1,0–3,0 мс. Кроме того, нами было показано, что при БАС отсутствует статистически значимая корреляция SIC1 с функциональным состоянием пациента, продолжи-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика участников исследования
Table 1. Demographic and clinical features of study participants

Показатель Parameter	Контроль Control	Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis
Число пациентов Number of patients	13	16
Средний возраст, лет Mean age, y.o.	27,0 [27,0; 31,0]	59,0 [54,0; 65,0]
Пол (мужской/женский) Sex (male/female)	7/6	11/5
Средняя длительность заболевания, мес Mean disease duration, months	—	20,0 [11,0; 26,5]
Форма (бульбарная/шейно-грудная/пояснично-крестцовая) Form (bulbar/cervico-thoracic/lumbo-sacral)	—	3/8/5
Стадия (I/II/III) Stage (1/2/3)	—	4/4/8
Средняя оценка по Шкале нарушений функций при боковом амиотрофическом склерозе, баллы Average score on the ALS Functional Rating Scale Revised, points	—	39,5 [38,0; 41,0]
Средняя скорость прогрессирования Mean progression rate	—	0,37 [0,28; 0,62]

Таблица 2. Моторный порог для вызванного моторного ответа амплитудой >50 мкВ, амплитуда вызванного моторного ответа и короткоинтервальное внутрикорковое торможение при разных межстимульных интервалах у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и группы контроля

Table 2. Motor threshold for motor evoked potential with an amplitude more than 50 μ V, motor evoked potential amplitude and short-interval intracortical inhibition at different interstimulus intervals in patients with amyotrophic lateral sclerosis and controls

Показатель Parameter	Боковой амиотрофический склероз Amyotrophic lateral sclerosis	Контроль Control	<i>p</i>
МП50, % MT50, %	35,0 [30,0; 40,5]	34,0 [32,0; 37,5]	0,711
Амплитуда ВМО, мВ MEP amplitude, mV	0,860 [0,511; 1,373]	1,006 [0,452; 1,462]	0,882
SICI, мс SICI, ms	1,0	13,70 [−4,45; 18,68]	0,035
	1,5	5,05 [−3,45; 12,72]	0,430
	2,0	7,80 [1,82; 13,38]	0,037
	2,5	9,30 [4,04; 19,43]	0,219
	3,0	8,80 [−0,93; 13,60]	0,948
	3,5	7,45 [−2,25; 14,35]	0,405
	4,0	1,95 [−8,47; 9,97]	0,913
	5,0	2,80 [−4,35; 12,32]	0,228
	7,0	−4,70 [−11,00; −0,10]	0,236
	1–3	9,46 [−1,69; 14,20]	0,046
	1–7	4,30 [−1,12; 11,42]	0,136

Примечание. ВМО – вызванный моторный ответ; МП50 – моторный порог для ВМО амплитудой >50 мкВ; МИ – межстимульный интервал; SICI – короткоинтервальное внутрикорковое торможение.

Note. MEP – motor evoked potential; MT50 – motor threshold for MEP with an amplitude more than 50 μ V; ISI – interstimulus interval; SICI – short-interval intracortical inhibition.

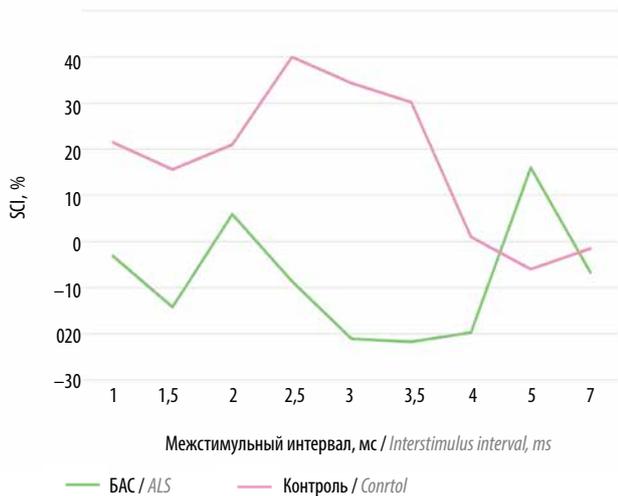


Рис. 1. Примеры индивидуальных кривых торможения у пациента с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и здорового добровольца. По оси ординат (краткоинтервальное внутрикорковое торможение (SICI), %) показано изменение интенсивности тестового стимула при парной стимуляции, требуемое для получения вызванного моторного ответа амплитудой >200 мкВ, по сравнению с интенсивностью изолированного тестового стимула для получения вызванного моторного ответа той же амплитуды. На наличие торможения указывает положительное значение данного показателя

Fig. 1. Examples for individual inhibition graphs in a patient with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a healthy volunteer. The ordinate axis (short-interval intracortical inhibition (SICI), %) shows the change of test stimulus intensity in paired stimulation, which is required to acquire motor evoked response with amplitudes more than 200 μ V, compared to the intensity of isolated test stimulus required for a motor evoked response of the same amplitude. A positive value of this measurement means inhibition

тельностью и скоростью прогрессирования заболевания. МП50 и средняя амплитуда ВМО при БАС статистически значимо не отличались от таковых контроля.

Полученные данные о нарушении при БАС SICI согласуются с результатами ранее проведенных исследований, выполненных с оценкой внутрикоркового торможения с помощью как стандартного подхода (A-SICI), так и методики отслеживания порога (T-SICI) [11, 14–19, 23]. Считается, что основной причиной нарушения SICI является дегенерация тормозных интернейронов, показанная как в экспериментальных условиях у модельных животных, так и в ряде патоморфологических исследований у пациентов с БАС [12, 23]. По данным нейровизуализационных исследований, у пациентов с БАС в первичной моторной коре снижается содержание гамма-аминомасляной кислоты и уменьшается связывание 11 C-флумазенила — антагониста бензодиазепиновых рецепторов [13]. В целом интернейронопатия рассматривается в качестве важного механизма патогенеза нейродегенеративного поражения моторной коры при БАС [12, 13].

Оценка SICI при использовании ТМС парными стимулами в течение длительного времени рассматривается в качестве наиболее перспективного подхода

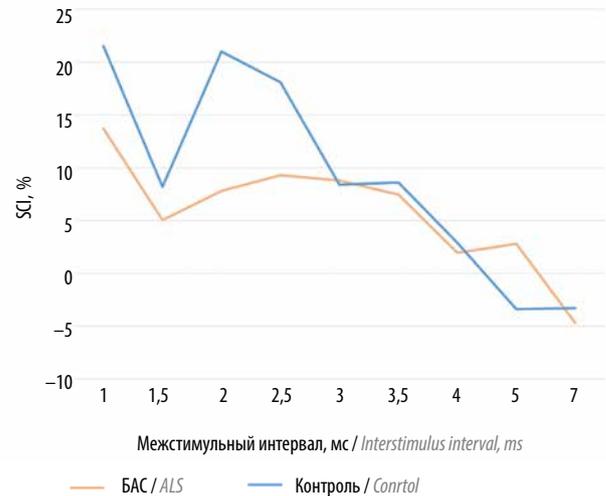


Рис. 2. Медианы значений краткоинтервального внутрикоркового торможения (SICI) у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и здоровых добровольцев при разных межстимульных интервалах

Fig. 2. Medians of short-interval intracortical inhibition (SICI) values in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and healthy volunteers at different interstimulus intervals

для разработки маркера выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС [11]. Данный феномен обнаруживается еще на ранних стадиях заболевания, включая бессимптомных носителей каузативных мутаций [23]. Кроме того, SICI не меняется при изученных вариантах БАС-подобных синдромов, обусловленных поражением периферического нейромоторного аппарата [15]. В нескольких крупных исследованиях показаны высокая чувствительность и специфичность оценки SICI в диагностике БАС [16–19]. Оценка SICI может позволить подтвердить поражение верхнего мотонейрона у пациентов без соответствующих клинических признаков и значительно ускорить установление диагноза [16, 18].

Для внедрения оценки SICI в клиническую практику необходимо решение ряда технических и методологических вопросов. Несмотря на потенциальные преимущества методики отслеживания порога по сравнению со стандартным подходом, до сих пор не получено их прямых экспериментальных подтверждений. Так, С.С. Nielsen и соавт. (2021) показали отсутствие различий надежности этих 2 подходов у здоровых субъектов [24]. Н. Tankisi и соавт. (2021) также не выявили преимуществ T-SICI перед A-SICI [25]. С другой стороны, G. Samusyte и соавт. (2018) показали, что T-SICI имеет более высокую надежность при оценке как в течение одного дня, так и в разные дни, а также требует достоверно меньше времени для выполнения по сравнению с A-SICI [26]. Еще в одном исследовании показано снижение как T-SICI, так и A-SICI у пациентов с БАС по сравнению с контролем и БАС-подобными синдромами [19]. В то же время для T-SICI показана

возможность выявлять изменения на ранних стадиях при минимальных признаках поражения верхнего мотонейрона, что делает именно этот подход более перспективным в контексте разработки диагностических биомаркеров [19].

Другие методические вопросы, требующие дальнейшего изучения, включают определение оптимального алгоритма отслеживания порога и направления тока в катушке [27, 28].

Основным ограничением для более широкого внедрения оценки SIC1 с применением отслеживания порога в клиническую практику считается малая доступность метода. Создание алгоритмов встроенных в программное обеспечение стимуляторов сделает данную методику более доступной. Следует также отметить, что алгоритмы для оценки SIC1 с применением отслеживания порога, включая расчет показателей, являются автоматизированными и не требуют от врача-исследователя специальных навыков. Реализация всего алгоритма в большинстве случаев занимает не больше 10 мин, что также немаловажно для предлагаемого диагностического метода.

Остается недостаточно изученной связь выраженности нарушений SIC1 при БАС с клиническими особенностями болезни. По данным P. Menon и соавт. (2020), SIC1 при БАС не различается на разных стадиях заболевания, однако уменьшается с увеличением продолжительности болезни [29]. В нашем исследовании статистически значимой корреляционной связи SIC1 с клиническими признаками выявлено не было, однако эти данные нужно трактовать с осторожностью из-за небольшого размера выборки. С практической точки зрения важно отметить, что оценка SIC1 сохраняет высокую чувствительность и специфичность у пациентов с разными диагностическими категориями по пересмотренным критериям El Escorial [16, 17]. Снижение SIC1 также выявляется при атипичных вариантах болезни, включая БАС с изолированным поражением нижнего мотонейрона [11].

Полученные нами данные косвенно подтверждают низкую информативность при БАС стандартных показателей ТМС: МП50 и амплитуды ВМО. Гиповозбудимость моторной коры (невозможность зарегистрировать ВМО в ответ на стимул максимальной интенсивности) была выявлена нами у 2 (11,1 %) из 18 пациентов, что

в целом согласуется с полученными ранее данными. Например, в крупном исследовании P. Menon и соавт. (2020) гиповозбудимость моторной коры была выявлена у 13 % пациентов [29]. Несмотря на низкую чувствительность, гиповозбудимость моторной коры может считаться надежным признаком поражения верхнего мотонейрона [18].

К основным ограничениям настоящего исследования можно отнести небольшой размер выборки пациентов с БАС и здоровых добровольцев и статистически значимые различия в возрасте между группами. Данные об изменении SIC1 с возрастом противоречивы [23, 30, 31]. Например, в крупном исследовании с включением 113 здоровых лиц в возрасте от 20 до 83 лет не выявлено значимой связи между SIC1 и возрастом [30]. Тем не менее в будущих исследованиях, безусловно, целесообразно включение сопоставимых по возрасту групп пациентов и здоровых добровольцев. С нашей точки зрения, даже более важным является рассмотрение дополнительной группы из пациентов с БАС-подобными синдромами с наличием двигательных нарушений, поскольку одна из гипотез связывает снижение SIC1 при БАС с компенсаторными механизмами [11]. Хотя показано отсутствие изменений SIC1 при ряде БАС-подобных синдромов [15], этот вопрос нуждается в дальнейшем тщательном изучении и является основополагающим в контексте применения SIC1 как диагностического маркера БАС.

В рамках исследования из-за небольшого размера выборки нами не проводился расчет чувствительности и специфичности оценки SIC1 при БАС, что также должно стать предметом изучения в будущем.

Выводы

Таким образом, в настоящем репликационном исследовании подтверждена возможность обнаружения у пациентов с БАС нарушений внутрикоркового торможения при ТМС парными стимулами с применением методики отслеживания порога. Целесообразно продолжение исследований в данной области с использованием различного программного обеспечения с целью унификации протоколов, уточнения чувствительности и специфичности методики при БАС и определения ее места в алгоритме обследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feldman E.L., Goutman S.A., Petri S. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2022;400(10360):1363–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01272-7
- Corcia P., Lunetta C., Vourch P. et al. Time for optimism in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30(5):1459–64. DOI: 10.1111/ene.15738
- Saini A., Chawla P.A. Breaking barriers with tofersen: Enhancing therapeutic opportunities in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2024;31(2):e16140. DOI: 10.1111/ene.16140
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536
- Shefner J.M., Al-Chalabi A., Baker M.R. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005
- Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетероген-

- ность и подходы к классификации. Нервно-мышечные болезни 2017;7(3):10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20
- Bakulin I.S., Zakroyshchikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2017;7(3):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20
7. Pinto W.B.V.R., Debona R., Nunes P.P. et al. Atypical motor neuron disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175(4):221–32. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.04.016
 8. Kraemer M., Buerger M., Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(2):103–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.10.014
 9. Gwathmey K.G., Corcia P., McDermott C.J. et al. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30(9):2595–601. DOI: 10.1111/ene.15874
 10. Timmins H.C., Vucic S., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis: From pathogenesis to diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2023;36(4):353–9. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001162
 11. Vucic S., Stanley Chen K.H., Kiernan M.C. et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2023;150:131–75. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.03.010
 12. Vucic S., de Carvalho M., Bashford J., Alix J.J.P. Contribution of neurophysiology to the diagnosis and monitoring of ALS. *Int Rev Neurobiol* 2024;176:87–118. DOI: 10.1016/bs.irn.2024.04.001
 13. Crabé R., Aimond F., Gosset P. et al. How degeneration of cells surrounding motoneurons contributes to amyotrophic lateral sclerosis. *Cells* 2020;9(12):2550. DOI: 10.3390/cells9122550
 14. Vucic S., van den Bos M., Menon P. et al. Utility of threshold tracking transcranial magnetic stimulation in ALS. *Clin Neurophysiol Pract* 2018;3:164–72. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.10.002
 15. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011;122(9):1860–6. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062
 16. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Lancet Neurol* 2015;14(5):478–84. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9
 17. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21(12):1451–7. DOI: 10.1111/ene.12422
 18. Geevasinga N., Howells J., Menon P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis diagnostic index: Toward a personalized diagnosis of ALS. *Neurology* 2019;92(6):e536–47. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006876
 19. Tankisi H., Nielsen C.S., Howells J. et al. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis by threshold tracking and conventional transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurol* 2021;28(9):3030–9. DOI: 10.1111/ene.15010
 20. Бакулин И.С., Забирова А.Х., Пойдашева А.Г. и соавт. Надежность оценки внутрикоркового торможения с применением методики отслеживания порога. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):10–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19
 - Bakulin I.S., Zabirowa A.H., Poydasheva A.G. et al. Reliability of intracortical inhibition measured using threshold tracking technique. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-10-19
 21. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135(Pt 3):847–52. DOI: 10.1093/brain/awr351
 22. 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
 23. Higashihara M., Pavey N., Menon P. et al. Reduction in short interval intracortical inhibition from the early stage reflects the pathophysiology in amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis study. *Eur J Neurol* 2024;31(7):e16281. DOI: 10.1111/ene.16281
 24. Nielsen C.S., Samusyte G., Pugdahl K. et al. Test-retest reliability of short-interval intracortical inhibition assessed by threshold-tracking and automated conventional techniques. *eNeuro* 2021;8(5):ENEURO.0103-21.2021. DOI: 10.1523/ENEURO.0103-21.2021
 25. Tankisi H., Cengiz B., Howells J. et al. Short-interval intracortical inhibition as a function of inter-stimulus interval: Three methods compared. *Brain Stimul* 2021;14(1):22–32. DOI: 10.1016/j.brs.2020.11.002
 26. Samusyte G., Bostock H., Rothwell J., Koltzenburg M. Short-interval intracortical inhibition: Comparison between conventional and threshold-tracking techniques. *Brain Stimul* 2018;11(4):806–17. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.002
 27. McMackin R., Tadjine Y., Fasano A. et al. Examining short interval intracortical inhibition with different transcranial magnetic stimulation-induced current directions in ALS. *Clin Neurophysiol Pract* 2024;9:120–9. DOI: 10.1016/j.cnp.2024.03.001
 28. Tankisi H., Pia H., Strunge K. et al. Three different short-interval intracortical inhibition methods in early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(1-2):139–47. DOI: 10.1080/21678421.2022.2101926
 29. Menon P., Higashihara M., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability evolves with disease progression in ALS. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(5):733–41. DOI: 10.1002/acn3.51039
 30. Shibuya K., Park S.B., Geevasinga N. et al. Threshold tracking transcranial magnetic stimulation: Effects of age and gender on motor cortical function. *Clin Neurophysiol* 2016;127(6):2355–61. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.009
 31. Peinemann A., Lehner C., Conrad B., Siebner H.R. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci Lett* 2001;313(1–2):33–6. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02239-x

Вклад авторов

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

Authors' contributions

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

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
А.Х. Забиrowa / A.Kh. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
Д.О. Синицын / D.O. Sinitsyn: <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
А.Р. Нагиева / A.R. Nagieva: <https://orcid.org/0009-0000-3653-2736>
М.Н. Захарова / M.N. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 2-8/23 от 15.02.2023). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local Ethical Committee of Research Center of Neurology (protocol No. 2-8/23 dated 15 February, 2023). All participants signed written informed consent to participate in the study.

Количественные и структурные особенности генов *SMN1* и *SMN2* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

А.И. Власенко¹, В.Д. Назаров², С.В. Лапин², А.В. Мазинг², Е.А. Суркова², Т.В. Блинова², Т.М. Алексеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Владимир Дмитриевич Назаров nazarov19932@mail.ru

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) представляет собой аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся потерей двигательных нейронов. Причиной нейродегенерации является преимущественно гомозиготная делеция гена *SMN1*, приводящая к снижению синтеза белка SMN. Клиническая картина заболевания гетерогенна и варьирует в зависимости от возраста начала и от способности выполнять двигательные функции. Было идентифицировано несколько генетических и молекулярных модификаторов, предположительно влияющих на тяжесть течения СМА. Одним из наиболее доказанных факторов является количество копий гена *SMN2*.

Цель исследования – описание количественных и структурных особенностей генов *SMN1* и *SMN2* у пациентов со СМА 5q.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК пациентов, обследованных на количество копий генов *SMN1* и *SMN2* в Научно-методическом центре по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова за период с 2021 по 2022 г. Количество копий генов определялось с помощью метода мультиплексной амплификации лигированных зондов с использованием набора SALSA MLPA P021 SMA (MRC Holland). Для оценки тяжести клинических проявлений СМА оценивался не прямой параметр агрессивности – возраст обращения пациента в лабораторию. Статистический анализ проводился с использованием программы для статистической обработки данных GraphPad Prism9.

Результаты. При исследовании связи между количеством копий гена *SMN2* и возрастом установления молекулярного диагноза была обнаружена статистически значимая прямая корреляция ($r = 0,3960$, $p < 0,0001$). Оценка достоверности различий между отдельными группами пациентов дала статистически значимый результат: $< 0,0001$ при сравнении групп пациентов с 2 и 3 копиями гена; $< 0,0001$ – с 2 и 4 копиями; $0,0370$ – с 3 и 4 копиями. В исследованной группе образцов у 9 % была обнаружена гибридная структура *SMN1/SMN2*. Поэтому проводилась оценка достоверности различий между возрастом установления молекулярного диагноза у пациентов с гомозиготной делецией *SMN1* и возрастом установления молекулярного диагноза у пациентов с гибридным геном *SMN1/SMN2* между группами с одинаковым количеством копий гена *SMN2*. Был выявлен статистически значимый результат ($p = 0,0070$) между пациентами с делецией *SMN1* + 2 копии *SMN2* и пациентами с гибридным геном *SMN1/SMN2* + 2 копии *SMN2*.

Выводы. Число копий гена *SMN2* коррелирует с возрастом установления молекулярного диагноза и косвенно является предиктором возраста дебюта СМА. Эффект гибридного гена *SMN1/SMN2* на возраст установления молекулярного диагноза СМА был сравним с воздействием обычного гена *SMN2*.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия 5q, *SMN1*, *SMN2*, белок выживаемости мотонейронов, модификатор

Для цитирования: Власенко А.И., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Количественные и структурные особенности генов *SMN1* и *SMN2* у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):21–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-21-28>

Quantitative and structural features of the *SMN1* and *SMN2* genes in patients with spinal muscular atrophy 5q

A.I. Vlasenko¹, V.D. Nazarov², S.V. Lapin², A.V. Mazing², E.A. Surkova², T.V. Blinova², T.M. Alekseeva¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Vladimir Dmitrievich Nazarov nazarov19932@mail.ru

Background. Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder characterized by loss of motor neurons. The cause of neurodegeneration is predominantly a homozygous deletion of the *SMN1* gene, leading to a decrease in the synthesis of the SMN protein. The clinical picture of the disease is heterogeneous and varies depending on the age of onset and the ability to perform motor functions. Several genetic and molecular modifiers have been identified that are thought to influence the severity of SMA. One of the most proven factors is the number of copies of the *SMN2* gene.

Aim. Description of quantitative and structural features of the *SMN1* and *SMN2* genes in patients with SMA 5q.

Materials and methods. The study included DNA samples from patients examined for the number of copies of the *SMN1* and *SMN2* genes at the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, for the period from 2021 to 2022. Gene copy numbers were determined by multiplex ligation-dependent probe amplification using the SALSA MLPA P021 SMA kit (MRC Holland). We assessed an indirect parameter of aggressiveness (the age of the patient's visit to the laboratory) to assess the severity of clinical manifestations of SMA. Statistical analysis was carried out using the statistical data processing program GraphPad Prism9.

Results. A statistically significant direct correlation was found when studying the relationship between the number of copies of the *SMN2* gene and the age of molecular diagnosis ($r = 0.3960$, $p < 0.0001$). An assessment of the significance of differences between individual groups of patients gave a statistically significant result: < 0.0001 when comparing groups of patients with 2 and 3 copies; < 0.0001 – with 2 and 4 copies; 0.0370 – with 3 and 4 copies. 9 % of patients had a hybrid *SMN1/SMN2* structure. Therefore, the significance of differences between the age of molecular diagnosis of patients with homozygous deletion of *SMN1* and the age of molecular diagnosis of patients with the hybrid *SMN1/SMN2* gene between groups with the same number of copies of the *SMN2* gene was assessed. A statistically significant result ($p = 0.0070$) was found between patients with *SMN1* deletion + 2 copies of *SMN2* and patients with the hybrid gene *SMN1/SMN2* + 2 copies of *SMN2*.

Conclusion. The number of *SMN2* gene copies correlates with the age of molecular diagnosis and indirectly predicts the age of SMA onset. The effect of the *SMN1/SMN2* hybrid gene on the age of molecular diagnosis of SMA was comparable to the effect of the regular *SMN2* gene.

Keywords: spinal muscular atrophy 5q, *SMN1*, *SMN2*, survival motor neuron protein, modifier

For citation: Vlasenko A.I., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Quantitative and structural features of the *SMN1* and *SMN2* genes in patients with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):21–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-21-28>

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q – прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, возникающее в результате дефицита белка выживаемости мотонейронов (SMN) и приводящее к дегенерации двигательных ядер передних рогов спинного мозга и ствола головного мозга. Потеря белка SMN обусловлена абберациями в одноименном гене *SMN1*: в 95 % случаев регистрируется гомозиготная потеря 7 экзона, в оставшихся 5 % – гетерозиготная потеря 7-го экзона с точковым патогенным вариантом на другом аллеле [1].

Клиническая картина СМА характеризуется прогрессирующим периферическим парезом проксимальных мышц и бульбарными расстройствами [1].

Согласно современной классификации, существует 4 основных типа СМА, различающихся в зависимости от возраста дебюта заболевания, выраженности симптомов и продолжительности жизни больных [2]. Такое разнообразие форм СМА 5q при одинаковом этиопатогенезе состояния объясняется наличием различных молекулярных и генетических модифицирующих факторов.

Модификаторы степени тяжести заболевания делят на 2 основные группы: факторы, не оказывающие влияния на количество белка SMN, и факторы, непосредственно влияющие на уровень белка SMN. К 1-й группе модифицирующих факторов относят белки, восстанавливающие эндоцитоз в синапсах: пластин 3 (PLS3), коронин (CORO1C), кальцийневриноподоб-

ный белок (CHP1) и нейрокальцин дельта (NCALD) [3–5]. Ко 2-й группе – эпигенетическую регуляцию, другие гены, локализованные в хромосоме 5q13, и число копий гена *SMN2* [6–14].

Несмотря на перечисленное многообразие существующих модификаторов, основным модифицирующим фактором является количество копий гена *SMN2*. Число копий *SMN2* в геноме может варьировать от 1 до 8 [15]. Вариабельность числа копий *SMN2* обусловлена нестабильностью локуса 5q13, где картированы гены *SMN*, а также наличием большого количества повторяющихся *Alu*-последовательностей [15].

Использование количества копий гена *SMN2* в качестве прогностического маркера обосновано с точки зрения патогенеза заболевания. Гены *SMN1* и *SMN2* состоят из 10 экзонов (1, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6, 6b, 7 и 8) и 8 интронов. Старт-кодон (AUG) и стоп-кодон (UAA) для полноразмерной мРНК расположены в экзонах 1 и 7 соответственно. Экзон 8 служит 3'-нетранслируемой областью. Размеры экзонов и интронов между 2 генами *SMN* идентичны. Несоответствие между ними заключается в наличии нуклеотидных замен в интроне 6, экзоне 7, интроне 7 и экзоне 8. В результате формируются 2 специфических гаплотипа: G-C-A-A-G (*SMN1*) и A-T-G-G-A (*SMN2*). Единственной функционально значимой заменой является нуклеотидная замена цитозина на тимин в 7-м экзоне [16, 17]. Переход цитозина в тимин приводит к различным паттернам альтернативного сплайсинга, пропуску экзона 7 в последовательности мРНК *SMN2* и синтезу нестабильного, укороченного с C-конца белка *SMN* [16, 17].

По мнению большинства исследователей, одной из причин пропуска 7-го экзона является aberrантное действие негативных белковых регуляторов сплайсинга экзона 7 [16–19]. Предполагаемый список факторов, влияющих на пропуск экзона 7, значителен и продолжает расти. Среди существующих регуляторных элементов особое внимание уделяется изучению действия белков SAM68 и гяРПП-R [18–20].

Кроме белковых регуляторов, к факторам, способным оказывать негативное влияние на формирование дальнейшей структуры РНК, относят интронный сайленсер сплайсинга (ISS-N1). ISS-N1 представляет собой последовательность, охватывающую с 10-й по 24-ю позиции интрона 7. Участие ISS-N1 в пропуске экзона 7 подтверждено ASO-опосредованной коррекцией сплайсинга, что стало основой в создании первого препарата для лечения СМА [21].

Несмотря на существование большого количества негативных регуляторов, с гена *SMN2* синтезируется примерно 10 % нормально функционирующего белка *SMN*, хотя его количество может быть значительно выше [1]. Это происходит благодаря наличию положительных регуляторов, способствующих сохранению смыслового участка в структуре РНК. Нуклеотидная замена с.859G>C в экзоне 7 образует новый элемент

экзонного энхансера сплайсинга, увеличивает количество полноразмерных транскриптов и приводит к развитию менее тяжелых типов СМА [22]. Генетический вариант A44G интрона 6 заметно снижает аффинность связывания HuR (предполагаемого репрессора сплайсинга), что способствует включению экзона 7 и формированию более легкой симптоматики [23].

В ряде когортных исследований продемонстрирована корреляция между количеством копий гена *SMN2* и типами СМА. У пациентов со СМА I типа чаще всего обнаруживается 1–2 копии гена *SMN2*, у пациентов со СМА II типа – 3 копии гена *SMN2*, у пациентов со СМА III типа – 3–4 копии гена *SMN2*. У пациентов со СМА IV типа в большинстве случаев наблюдалось 4 копии гена *SMN2* [24]. При наличии 5 копий гена *SMN2* заболевание протекает бессимптомно [1, 25].

Рассматривая вопрос о количестве копий гена *SMN2*, необходимо помнить о существовании так называемых гибридных генов. Как правило, у пациентов со СМА наблюдается гомозиготная делеция *SMN1* с участием экзона 7 и экзона 8. Но в ряде случаев (от 5 до 30 % в зависимости от этнической группы) экзон 8 остается сохранным и происходит рекомбинация генов с участием экзона 8 *SMN1* и экзона 7 *SMN2* [26–31]. Вклад гибридного гена *SMN1/SMN2* в клинический фенотип СМА до конца не ясен. В существующих исследованиях у пациентов с гибридным геном *SMN1/SMN2* описывается более легкая симптоматика заболевания [26–28]. Считается, что гибридный ген *SMN1/SMN2* и нативный ген *SMN2* продуцируют белок *SMN* одинаковой аминокислотной последовательности, так как нуклеотидное различие в экзоне 8 (G в *SMN1* и A в *SMN2*) лежит в пределах 3'-нетранслируемой области [27, 28]. Из этого следует, что гибридный ген *SMN1/SMN2* способен продуцировать такой же уровень полноразмерного белка *SMN*, как и нативный ген *SMN2*.

Цель исследования – описание количественных и структурных особенностей генов *SMN1* и *SMN2* у пациентов со СМА 5q.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы ДНК пациентов, обследованных на количество копий генов *SMN1* и *SMN2* в Научно-методическом центре по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова за период с 2021 по 2022 г. Данные за 2023 г. не были включены в работу по причине введения расширенного неонатального скрининга на территории Российской Федерации. Общее число обследованных составило 178 пациентов. Количество копий генов *SMN1*, *SMN2* определялось с помощью метода множественной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) с использованием набора SALSA MLPA P021 SMA (MRC Holland) в соответствии с инструкцией производителя.

Таблица 1. Эпидемиологические данные

Table 1. Epidemiological data

Показатель Parameter	Значение Value
Гендерная ассоциация, %: Gender association, %:	
женщины female	53
мужчины male	47
Средний возраст обращения в лабораторию, лет Average age of contacting the laboratory, years	22

Интерпретация типа потери гена *SMN1*, в том числе MLPA-паттерн гибридных *SMN1/SMN2* структур, описаны в ранее опубликованной работе [32]. Эпидемиологические данные отобранной группы представлены в табл. 1.

Для оценки тяжести клинических проявлений СМА оценивался не прямой параметр агрессивности данного заболевания – возраст обращения пациента в лабораторию. Такой подход был выбран из-за ограничений доступа к точной информации о возрасте клинической манифестации болезни ввиду отсутствия непосредственного контакта с пациентами.

Статистический анализ проводился в 2 этапа с использованием программы для статистической обработки данных GraphPad Prism9 (Graph Pad Software Inc.). На 1-м этапе по методу расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена оценивалась взаимосвязь между количеством копий гена *SMN2* и возрастом манифестации заболевания. На 2-м этапе по методу критерия Манна–Уитни оценивалась достоверность различий между группами пациентов с определенным числом копий гена *SMN2*, а также достоверность различий в возрасте манифестации заболевания у пациентов с гомозиготной делецией *SMN1* и у пациентов с гибридным геном *SMN1/SMN2*.

Результаты

В исследованной группе образцов у 9 % была обнаружена гибридная структура *SMN1/SMN2* (табл. 2).

Количество копий гена *SMN2* у 178 образцов с гомозиготной потерей гена *SMN1* представлено в табл. 3.

При исследовании связи между количеством копий гена *SMN2* и возрастом установления молекулярного диагноза была обнаружена статистически значимая прямая корреляция ($r = 0,3960$, $p < 0,0001$) (рис. 1).

Оценка достоверности различий между отдельными группами пациентов дала статистически значимый результат: $< 0,0001$ при сравнении групп пациентов с 2 и 3 копиями; $< 0,0001$ – с 2 и 4 копиями; $0,0370$ – с 3 и 4 копиями (рис. 2).

Таблица 2. Встречаемость гомозиготной делеции *SMN1* и гибридного гена *SMN1/SMN2* в выборкеTable 2. Occurrence of homozygous deletion of *SMN1* and the hybrid gene *SMN1/SMN2* in the sample

Мутация Mutation	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %
delSMN1	162	91
SMN1/SMN2	16	9

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от количества копий гена *SMN2*Table 3. Distribution of patients depending on the number of copies of the *SMN2* gene

Количество копий гена <i>SMN2</i> <i>SMN2</i> gene copy number	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %
1	1	0,6
2	21	12,96
2 + 1 <i>SMN1/SMN2</i>	8	4,94
3	115	71,0
3 + 1 <i>SMN1/SMN2</i>	8	4,94
4	25	15,43
Всего Total	178	100

Оценка достоверности различий между возрастом установления молекулярного диагноза пациентов с гомозиготной делецией *SMN1* и возрастом установления молекулярного диагноза пациентов с гибридным геном *SMN1/SMN2* проводилась между группами с одинаковым количеством копий гена *SMN2* (табл. 4). Был выявлен статистически значимый результат ($p = 0,0070$) между пациентами с делецией *SMN1* + 2 копии *SMN2* и пациентами с гибридным геном *SMN1/SMN2* + 2 копии *SMN2*.

Обсуждение

Спинальная мышечная атрофия – аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *SMN1*, кодирующего одноименный белок SMN. Снижение экспрессии белка SMN приводит к потере α -мотонейронов и формированию клиники периферического пареза. Клинический фенотип СМА неоднороден. Высокая вариабельность клинического течения объясняется зависимостью проявлений заболевания от дополни-

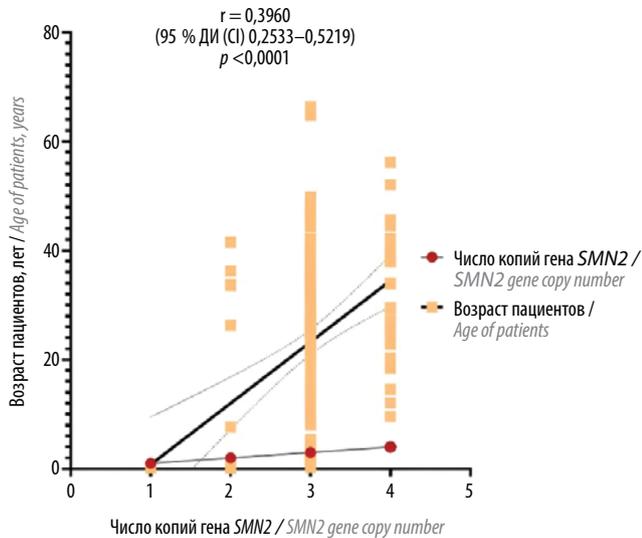


Рис. 1. Оценка связи между количеством копий гена *SMN2* и возрастом установления молекулярного диагноза по методу расчета корреляции Спирмена. *r* – коэффициент корреляции; ДИ – доверительный интервал

Fig. 1. Estimation of the association between the number of *SMN2* gene copies and the age of molecular diagnosis using the Spearman correlation method. *r* – correlation coefficient; CI – confidence interval

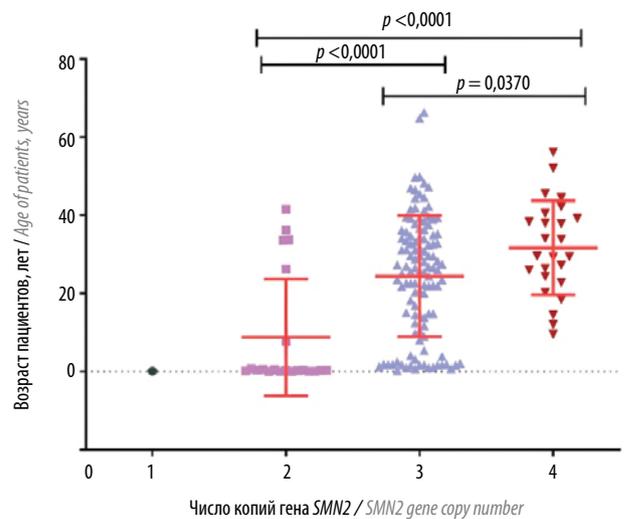


Рис. 2. Оценка достоверности различий между отдельными группами пациентов с использованием критерия Манна–Уитни

Fig. 2. Evaluation of the significance of differences between individual groups of patients using the Mann–Whitney test

Таблица 4. Оценка достоверности различий между возрастом установления молекулярного диагноза пациентов с гомозиготной делецией *SMN1* и возрастом установления молекулярного диагноза пациентов с гибридным геном *SMN1/SMN2* с использованием критерия Манна–Уитни

Table 4. Evaluation of the significance of differences between the age of molecular diagnosis of patients with homozygous *SMN1* deletion and the age of molecular diagnosis of patients with the *SMN1/SMN2* hybrid gene using the Mann–Whitney test

Показатель Parameter	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	<i>p</i>
2 копии <i>SMN2</i> 2 copies of <i>SMN2</i>	21	0,0070
<i>SMN1/SMN2</i> + 2 копии <i>SMN2</i> <i>SMN1/SMN2</i> + 2 copies of <i>SMN2</i>	8	
3 копии <i>SMN2</i> 3 copies of <i>SMN2</i>	115	0,3130
<i>SMN1/SMN2</i> + 3 копии <i>SMN2</i> <i>SMN1/SMN2</i> + 3 copies of <i>SMN2</i>	8	

тельных модифицирующих факторов. Число и структурные особенности копий гена *SMN2*, высокоомологичной копии *SMN1* считаются наиболее важными фенотипическими модификаторами СМА.

В данном исследовании было оценено распределение числа копий гена *SMN2* в выборке пациентов со СМА Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (см. табл. 3). Наиболее часто встречались носители 3 копий гена *SMN2* (71 %), в меньшей степени – носители 4 копий (15,43 %), 2 (12,96 %) и 1 (0,6 %).

В исследовании И.П. Витковской и соавт. (2022) частота встречаемости 3 копий гена *SMN2* аналогична результатам данного исследования, тогда как 4 копии гена *SMN2* регистрировались реже 2 копий гена *SMN2* [33].

В зарубежных исследованиях наблюдается иное распределение. В немецкой выборке 39,5 % пациентов имели 2 копии гена *SMN2*, 23 % – 3 копии гена *SMN2* и 32,5 % – 4 копии гена *SMN2* [34]. Турецкие исследователи также сообщают о превалировании 2 копий гена *SMN2* в выборке: 2 копии – 28 (82,3 %) случаев, 3 копии – 6 (17,6 %) случаев [35]. В испанской когорте встречаемость равна 45,76 % для 3 копий гена *SMN2*,

42,56 % — для 2 копий гена *SMN2*, 8,16 % — для 4 копий гена *SMN2* и 3,2 % — для 1 копии гена *SMN2* [24].

Различия в частоте встречаемости копий гена *SMN2* между российскими и зарубежными выборками больных СМА могут быть объяснены включением в анализ пациентов с различной тяжестью заболевания. Высокую частоту встречаемости пациентов с 3 копиями гена *SMN2* в нашем исследовании также можно объяснить большим числом амбулаторных возрастных пациентов.

В данном исследовании было продемонстрировано наличие прямой корреляции между числом копий гена *SMN2* и возрастом установления молекулярного диагноза (см. рис. 1).

В перечне других исследований была отражена неоднородность распределения копий в зависимости от фенотипа.

В ходе исследования R.I. Wadman и соавт. (2020) было выявлено, что для пациентов с 1 копией гена *SMN2* характерно начало заболевания в период от 0 до 1,5 года. Среди пациентов с 2 копиями гена *SMN2* наблюдался аналогичный возраст начала заболевания. В группе больных с 3 копиями гена *SMN2* у 66 % пациентов клиническое начало произошло в возрасте от 0,3 до 8,8 года, у 17,5 % — от 0 до 1,5 года и у 16 % — от 1 до 17,5 года. Для пациентов с 4 копиями гена *SMN2* в 76 % случаев заболевание началось в возрасте от 1 до 17,5 года, в 11 % случаев — от 0,3 до 8,8 года, в еще 11 % — от 21 до 43 лет, и лишь у 1 пациента произошел дебют до 1,5 года [31].

Одной из крупнейших зарубежных работ является исследование испанской научной группы М. Calucho и соавт. (2018), в котором проводился анализ клинической и молекулярно-генетической информации о 2834 пациентах. В 69 % случаев пациенты со СМА I типа являлись носителями 2 копий гена *SMN2*, в 23 % случаев — 3 копий гена *SMN2*, в 7 % случаев — 1 копии гена *SMN2* и в 1 % случаев — более 4 копий гена *SMN2*. Пациенты со СМА II типа в 81 % случаев были носителями 3 копий гена *SMN2*, в 17 % случаев — 2 копий гена *SMN2* и в 2 % случаев — 1 или 4 копий гена *SMN2*. Пациенты со СМА III типа в 47 % случаев были носителями 3 копий гена *SMN2*, в 46 % случаев — 4 копий гена *SMN2*, в 5 % случаев — 2 копий гена *SMN2* и в 2 % случаев — 5 копий гена *SMN2* [24].

В работе российских исследователей зарегистрирована аналогичная статистика: 77,27 % пациентов с I типом заболевания имели 2 копии гена *SMN2*, 79,22 % пациентов со II типом СМА — 3 копии гена *SMN2*, а среди пациентов с III типом заболевания в 53,3 % случаев обнаруживалось 4 копии и в 43,33 % — 3 копии гена *SMN2* [36].

Результат проведенного исследования демонстрирует наличие прямой корреляции между числом копий гена *SMN2* и возрастом установления молекулярного диагноза. Однако выявляется неоднородность распределения копий гена *SMN2*, что предположительно сви-

детельствует о существовании задержки между манифестацией заболевания и генетическим подтверждением диагноза. Данное наблюдение отчетливо видно при оценке достоверности между группами пациентов. Для лиц, обладающих 2 копиями гена *SMN2*, возраст обращения в лабораторию возможен в 26, 33, 36, 41 год, а для пациентов с 3 копиями гена *SMN2* возраст установления молекулярного диагноза может достигать 66 лет (см. рис. 2). Вместе с тем у пациентов с 1 и 2 копиями гена в большинстве случаев возраст молекулярного диагноза соответствует возрасту начала заболевания, установленному классификатором типов СМА.

Гибридная структура *SMN1/SMN2* является одной из форм потери гена *SMN1*, вызывающей СМА. В отобранной когорте у 9 % (16/178) образцов было подтверждено наличие гибридного гена *SMN1/SMN2*. Существует значительная вариативность распространенности гибридного гена при СМА [27–29, 31]. По данным E. Nahnen и соавт. (1996), частота встречаемости гибридного гена *SMN1/SMN2* в немецкой выборке пациентов со СМА составляет ~12 %, тогда как у пациентов со СМА чешского или польского происхождения — ~30 % [30]. Испанская и китайская исследовательские группы сообщили о частоте встречаемости гибридных генов *SMN1/SMN2* 5,3 и 5,5 % случаев в выборках Испании и Китая соответственно [26, 29].

Важность определения гибридных генов подчеркивается их возможным влиянием на тяжесть СМА. При сравнении влияния на возраст установления молекулярного диагноза СМА генотипа с гибридной структурой гена *SMN1/SMN2* и 2 копиями гена *SMN2* с влиянием генотипа с аналогичным количеством копий гена *SMN2* в данном исследовании была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,0070$), указывающая на более поздний возраст установления молекулярного диагноза у пациентов с гибридной структурой.

Следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании при сравнении групп пациентов с 3 копиями гена *SMN2* (с гибридной структурой и без нее) получить аналогичный результат не удалось.

Отсутствие статистически значимой разницы может быть обусловлено недостаточным размером выборки группы пациентов с гибридным геном и 3 копиями гена *SMN2* в соотношении с группой без гибридной структуры, а также примерно одинаковой задержкой у данных групп пациентов от возраста манифестации заболевания до возраста установления молекулярного диагноза. Для достоверной оценки наличия или отсутствия различий между этими группами требуется проведение дальнейших исследований.

Полученные данные соотносятся с ранее проведенными исследованиями других авторов. В 1997 г. С. J. DiDonato и соавт. одними из первых обратили внимание на связь между благоприятными формами СМА и частичной конверсией генов [37]. Исследование D.L. Stabley и соавт. (2021) также указало на возможное

влияние гибридных генов на развитие более легкого фенотипа СМА у пациентов с небольшим количеством копий гена *SMN2* [38]. R. Wadman и соавт. (2020), в свою очередь, впервые смогли продемонстрировать более благоприятное течение СМА у пациентов с гибридным геном в сравнении с клиническим исходом пациентов с тем же количеством копий гена *SMN2* [31]. Исследование, проведенное E. Niba и соавт. (2021), является ключевым в контексте изучения вклада гибридной структуры гена *SMN1/SMN2* в фенотип пациентов со СМА. Данная исследовательская группа оценила влияние гибридной структуры генов на фенотип пациентов со СМА и сравнила с влиянием на фенотип количества копий гена *SMN2*. Было обнаружено, что частота встречаемости СМА I типа

у пациентов с гибридной структурой генов *SMN1/SMN2* значительно ниже, чем у пациентов с гомозиготной делецией *SMN1* без формирования гибрида (12,5 % против 45,5 %). Такое наблюдение является доказательством равного уровня трансляции белка SMN у гибридного гена *SMN1/SMN2* и нативного гена *SMN2*.

Выводы

Таким образом, число копий гена *SMN2* коррелирует с возрастом установления молекулярного диагноза и косвенно является предиктором возраста дебюта СМА. Эффект гибридного гена *SMN1/SMN2* на возраст установления молекулярного диагноза СМА был сравним с воздействием обычного гена *SMN2*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Butchbach M. Genomic variability in the survival motor neuron genes (*SMN1* and *SMN2*): Implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7896. DOI: 10.3390/ijms22157896.
- СМА семьи. Доступно по: <https://f-sma.ru>. SMA Families. Available at: <https://f-sma.ru>. (In Russ.).
- Hosseiniarkoobe S., Schneider S., Wirth B. Advances in understanding the role of disease-associated proteins in spinal muscular atrophy. *Expert Rev Proteomics* 2017;14(7):581–92. DOI: 10.1080/14789450.2017.1345631
- Hosseiniarkoobe S., Peters M., Torres-Benito L. et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):647–65. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.07.014
- Janzen E., Mendoza-Ferreira N., Hosseiniarkoobe S. et al. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis. *Brain* 2018;141(8):2343–61. DOI: 10.1093/brain/awyl67
- Hauke J., Riessland M., Lunke S. et al. Survival motor neuron gene 2 silencing by DNA methylation correlates with spinal muscular atrophy disease severity and can be bypassed by histone deacetylase inhibition. *Hum Mol Genet* 2009;18(2):304–17. DOI: 10.1093/hmg/ddn357
- Cao Y., Qu Y., He S. et al. Association between *SMN2* methylation and disease severity in Chinese children with spinal muscular atrophy. *J Zhejiang Univ Sci B* 2016;17(1):76–82. DOI: 10.1631/jzus.B1500072
- Zheleznyakova G., Voisin S., Kiselev A. et al. Genome-wide analysis shows association of epigenetic changes in regulators of Rab and Rho GTPases with spinal muscular atrophy severity. *Eur J Hum Genet* 2013;21(9):988–93. DOI: 10.1038/ejhg.2012.293
- Maretina M., Egorova A., Baranov V., Kiselev A. *DYNC1H1* gene methylation correlates with severity of spinal muscular atrophy. *Ann Hum Genet* 2019;83(2):73–81. DOI: 10.1111/ahg.12288
- Blatnik A., McGovern V., Burghes A. What genetics has told us and how it can inform future experiments for spinal muscular atrophy, a perspective. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8494. DOI: 10.3390/ijms22168494
- Russman B.S. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Academic Press, 2003. Pp. 368–372. DOI: 10.1016/B0-12-226870-9/00948-5
- Savad S., Ashrafi M., Samadaian N. et al. A comprehensive overview of SMN and NAIP copy numbers in Iranian SMA patients. *Sci Rep* 2023;13(1):3202. DOI: 10.1038/s41598-023-30449-7
- Ahn E., Yum M., Kim E. et al. Genotype-phenotype correlation of *SMN1* and NAIP deletions in Korean patients with spinal muscular atrophy. *J Clin Neurol* 2017;13(1):27–31. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.1.27
- Zhang Y., He J., Zhang Y. et al. The analysis of the association between the copy numbers of survival motor neuron gene 2 and neuronal apoptosis inhibitory protein genes and the clinical phenotypes in 40 patients with spinal muscular atrophy: Observational study. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(3):e18809. DOI: 10.1097/MD.00000000000018809
- Powis Z., Nashawaty M., Paal A., Liaquat K. P271: Beyond *SMN1*: Review of genotype-phenotype correlation in individuals with ≥4 *SMN2* copy numbers. *Genet Med Open* 2023;1(1). DOI: 10.1016/j.gimo.2023.100299
- Singh R., Singh N.N. Mechanism of splicing regulation of spinal muscular atrophy genes. *Adv Neurobiol* 2018;20:31–61. DOI: 10.1007/978-3-319-89689-2_2
- Singh N., Ottesen E., Singh R. A survey of transcripts generated by spinal muscular atrophy genes. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* 2020;1863(8):194562. DOI: 10.1016/j.bbagr.2020.194562
- Pagliarini V., Pelosi L., Bustamante M. et al. SAM68 is a physiological regulator of *SMN2* splicing in spinal muscular atrophy. *J Cell Biol* 2015;211(1):77–90. DOI: 10.1083/jcb.201502059
- Chen Y., Yuo C., Yang W. et al. Extracellular pH change modulates the exon 7 splicing in *SMN2* mRNA. *Mol Cell Neurosci* 2008;39(2):268–72. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.07.002
- Jiang T., Qu R., Liu X. et al. HnRNPR strongly represses splicing of a critical exon associated with spinal muscular atrophy through binding to an exonic AU-rich element. *J Med Genet* 2023;60(11):1105–15. DOI: 10.1136/jmg-2023-109186
- Singh N., Singh R., Androphy E. Modulating role of RNA structure in alternative splicing of a critical exon in the spinal muscular atrophy genes. *Nucleic Acids Res* 2007;35(2):371–89. DOI: 10.1093/nar/gkl1050
- Prior T., Krainer A., Hua Y. et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the *SMN2* gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(3):408–13. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.08.002
- Wu X., Wang S., Sun J. et al. A-44G transition in *SMN2* intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2017;26(14):2768–80. DOI: 10.1093/hmg/ddx166
- Calucho M., Bernal S., Alías L. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003

25. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики. *Нервно-мышечные болезни* 2013;(3):27–31. Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Polyakov A.V. Proximal spinal muscular atrophy types I–IV: features of molecular genetic diagnostics. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2013;(3):27–31. (In Russ.).
26. Cuscó I., Barceló M., del Rio E. et al. Characterisation of SMN hybrid genes in Spanish SMA patients: *De novo*, homozygous and compound heterozygous cases. *Hum Genet* 2001;108(3):222–9. DOI: 10.1007/s004390000452
27. Kubo Y., Nishio H., Saito K. A new method for *SMN1* and hybrid *SMN* gene analysis in spinal muscular atrophy using long-range PCR followed by sequencing. *J Hum Genet* 2015;60(5):233–9. DOI: 10.1038/jhg.2015.16
28. Niba E., Nishio H., Wijaya Y. et al. Clinical phenotypes of spinal muscular atrophy patients with hybrid *SMN* gene. *Brain Dev* 2021;43(2):294–302. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.09.005
29. Qu Y., Bai J., Cao Y. et al. Mutation spectrum of the survival of motor neuron 1 and functional analysis of variants in Chinese spinal muscular atrophy. *J Mol Diagn* 2016;18(5):741–52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.05.004.
30. Hahnen E., Schönling J., Rudnik-Schöneborn S. et al. Hybrid survival motor neuron genes in patients with autosomal recessive spinal muscular atrophy: New insights into molecular mechanisms responsible for the disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(5):1057–65.
31. Wadman R., Jansen M., Stam M. et al. Intragenic and structural variation in the *SMN* locus and clinical variability in spinal muscular atrophy. *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa075. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa075
32. Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44
- Dil A.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Study of the features of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):36–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44
33. Витковская И.П., Зеленова О.В., Стерликов С.А. и др. Первое проспективное многоцентровое не интервенционное исследование распространенности спинальной мышечной атрофии в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2022;(3):393–409. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-393-409
- Vitkovskaya I.P., Zelenova O.V., Sterlikov S.A. et al. The first prospective multicenter non-interventional study of the prevalence of spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern Problems of Health Care and Medical Statistics* 2022;(3):393–409. (In Russ.). DOI: 10.24412/2312-2935-2022-3-393-409
34. Vill K., Schwartz O., Blaschek A et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: Clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):153. DOI: 10.1186/s13023-021-01783-8
35. Yalcintepe S., Karal Y., Demir S et al. The frequency of *SMN1*, *SMN2* copy numbers in 246 Turkish cases analyzed with MLPA method. *Glob Med Genet* 2023;10(2):117–22. DOI: 10.1055/s-0043-1770055
36. Zheleznyakova G., Kiselev A., Vakhharlovsky V. et al. Genetic and expression studies of *SMN2* gene in Russian patients with spinal muscular atrophy type II and III. *BMC Med Genet* 2011;12:96. DOI: 10.1186/1471-2350-12-96
37. DiDonato C.J., Morgan K., Carpten J.D. et al. Association between *Ag1-CA* alleles and severity of autosomal recessive proximal spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 1994;55(6):1218–29.
38. Stabley D.L., Holbrook J., Scavina M. et al. Detection of *SMN1* to *SMN2* gene conversion events and partial *SMN1* gene deletions using array digital PCR. *Neurogenetics* 2021;22(1):53–64. DOI: 10.1007/s10048-020-00630-5

Вклад авторов

А.И. Власенко: анализ полученных данных, написание статьи;

В.Д. Назаров: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, Т.В. Блинова, Т.М. Алексеева: редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Vlasenko: analysis of the obtained data, writing the article;

V.D. Nazarov: development of research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

S.V. Lapin, A.V. Mazing, E.A. Surkova, T.V. Blinova, T.M. Alekseeva: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Власенко / A.I. Vlasenko: <https://orcid.org/0000-0003-3727-8017>

В.Д. Назаров / V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

А.В. Мазинг / A.V. Mazing: <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Е.А. Суркова / E.A. Surkova: <https://orcid.org/0000-0001-8503-0759>

Т.В. Блинова / T.V. Blinova: <https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethical committee of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 15.10.2024. **Принята к публикации:** 17.11.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 15.10.2024. **Accepted for publication:** 17.11.2024. **Published online:** 30.12.2024.



Валидация шкалы степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

Н.А. Супонева¹, А.С. Арестова¹, Е.А. Мельник¹, А.А. Зимин^{1,2}, А.М. Нарбут¹, А. Якубу³, Е.С. Щербакова¹, А.Б. Зайцев⁴, Д.А. Гришина¹, Д.Г. Юсупова¹, Е.В. Гнедовская¹, М.А. Пирадов¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Введение. Важной частью работы с пациентами с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) является применение международных шкал и опросников, так как они дают возможность объективно оценить степень инвалидизации, качество жизни, динамику состояния и ответ на патогенетическую терапию. Шкала степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) получила свое распространение в эпидемиологических и клинических исследованиях различных полинейропатий и рекомендована к использованию у пациентов с ХВДП в актуальном консенсусе по диагностике и лечению данного заболевания. Ограничением применения данной шкалы в Российской Федерации является отсутствие ее валидированной русскоязычной версии. **Цель исследования** – разработать русскоязычную версию шкалы NIS для работы с пациентами с ХВДП и провести ее валидацию.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 50 пациентов с ХВДП. Группы состояли из пациентов с типичной ХВДП и атипичным вариантом ХВДП – асимметричной мультифокальной сенсомоторной демиелинизирующей полинейропатией (синдром Льюиса–Самнера). Их соотношение в выборке было равным (по 25 больных каждой нозологии). Процесс валидации включал 2 этапа: перевод на русский язык и лингвокультурную адаптацию оригинальной англоязычной версии шкалы, проведенную согласно общепринятым рекомендациям, и оценку таких психометрических свойств, как надежность, содержательная валидность и чувствительность.

Результаты. Для русскоязычной версии шкалы NIS продемонстрирован высокий уровень надежности, чувствительности и валидности.

Выводы. По результатам проведенной работы сформирована русскоязычная валидированная версия шкалы NIS, которая может быть рекомендована для научно-исследовательской и клинической работы.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, валидация, синдром Льюиса–Самнера, лингвокультурная адаптация, шкала степени невропатических нарушений

Для цитирования: Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):29–39.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-29-39>

Validation of the Neuropathy Impairment Score (NIS) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

N.A. Suponeva¹, A.S. Arestova¹, E.A. Melnik¹, A.A. Zimin^{1, 2}, A.M. Narbut¹, A. Yakubu³, E.S. Sherbakova¹, A.B. Zaytsev⁴, D.A. Grishina¹, D.G. Yusupova¹, E.V. Gnedovskaya¹, M.A. Piradov¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

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

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

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

Background. A clinical application of scales and questionnaires is essential for the objective evaluation of treatment response, disease course, quality of life and the disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neuropathy Impairment Score (NIS) has become widespread in epidemiological and clinical studies of various polyneuropathies, including CIDP. However, its application in Russia is limited by the absence of its validated version for Russian-speaking patients.

Aim. To develop the Russian validated version of the NIS for its application in patients with CIDP.

Materials and methods. The study involved 50 patients with CIDP (25 with multifocal variant of CIDP (Lewis–Sumner syndrome) and 25 with typical CIDP). The validation process included two stages: translation and linguocultural ratification of the scale according to the standard protocol and an assessment of its psychometric properties, such as reliability, validity and sensitivity.

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

Conclusion. The validated Russian version of the NIS can be recommended for application in research and clinical practice.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, validation, Lewis–Sumner syndrome, linguocultural ratification, Neuropathy Impairment Score

For citation: Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Neuropathy Impairment Score (NIS) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):29–39. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-29-39>

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) – приобретенная дизиммунная полинейропатия, для которой характерны формирование симметричной дистальной и проксимальной слабости, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, прогрессирующее или рецидивирующее течение с развитием симптомов не менее 8 нед. Совокупный показатель заболеваемости в мире составляет 0,33 случая на 100 тыс. человек, а распространенность – 2,81 [1]. Из-за разнообразия клинических проявлений показатель распространенности в мире варьирует от 0,7 до 10,3 случая на 100 тыс. человек [1, 2]. В критериях Европейской академии неврологии и Общества периферической нервной системы (European Academy of Neurology (EAN)/Peripheral Nerve Society (PNS) guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) 2021 г. выделено типичное течение ХВДП и его варианты (дистальный, сенсорный, моторный, фокальный и мультифокальный). Основой для установления диагноза ХВДП является сопоставление клинических, нейрофизиологических и поддерживающих критериев EAN/PNS 2021 [3].

С целью предупреждения или минимизации риска развития инвалидизации у пациентов рекомендовано раннее начало эффективного лечения [4, 5]. В настоящее время нет достаточного объема сведений о биомаркерах ХВДП, которые можно было бы использовать для оценки тяжести полинейропатии в процессе установления диагноза или мониторинга лечения [5, 6]. В связи с этим для получения объективных данных ответа на патогенетическую терапию необходимо использовать шкалы и опросники. В клинической практике применяются несколько видов шкал, позволяющих оценить выраженность неврологического дефицита и степень инвалидизации. В соответствии с консенсусом EAN/PNS 2021 для данной цели рекомендуется использовать шкалу оценки инвалидизации пациентов с синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS), шкалу степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS), шкалу суммарной оценки мышечной силы (Medical Research Council sum score, MRCss) и шкалу «Этиология и лечение воспалительной нейропатии»

(Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) [7–9].

В 1980 г. P.J. Dyck и соавт. разработали шкалу степени невропатических нарушений (Neurological Disability Score, NDS, или Neuropathy Impairment Score, NIS), используемую для оценки неврологического дефицита при заболеваниях периферического нейромоторного аппарата. Впервые шкала была использована для диагностики тяжести невропатических нарушений у пациентов с диабетической полинейропатией, причем степень неврологического дефицита, оцениваемая по шкале NIS, коррелировала с выраженностью электрофизиологических показателей [10]. Шкала состоит из 37 пунктов, включающих оценку мышечной слабости, черепных нервов, рефлексов и чувствительных нарушений с формированием суммарного балла.

Позднее шкала получила свое распространение в эпидемиологических и клинических исследованиях различных полинейропатий, включая ХВДП, и стала одним из первых показателей, используемых для контроля эффективности препаратов человеческого иммуноглобулина и плазмафереза при лечении данного заболевания [11–14]. Существуют различные модификации шкалы NIS. Так, при транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии активно используется шкала NIS + 7, дополнительно включающая оценку состояния тонких волокон, а при диабетической полинейропатии чаще используется шкала степени невропатических нарушений нижних конечностей (Neuropathy Impaired Score – lower limb, NIS-LL) [15–18]. В настоящее время нет опубликованных исследований по валидации NIS у пациентов с ХВДП на других языках, однако данная шкала активно применяется в рандомизированных клинических исследованиях терапии транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии из-за ее высокой чувствительности при отслеживании прогрессирования neuropathии в течение относительно коротких периодов времени [15, 16].

Несмотря на актуальность использования данной шкалы для объективной оценки неврологического статуса и его изменения у пациентов с ХВДП, ее применение в клинических и научных исследованиях, проводимых в Российской Федерации, было ограничено из-за отсутствия валидированной русскоязычной версии. Учитывая данные обстоятельства, в Научном центре неврологии было принято решение о проведении валидации шкалы NIS.

Цель исследования — проведение валидации шкалы NIS у пациентов с ХВДП с разработкой ее официальной русскоязычной версии.

Материалы и методы

Перед выполнением лингвокультурной адаптации и валидации шкалы NIS в Российской Федерации было получено согласие ее разработчика, профессора Питера Джеймса Дика из клиники Мэйо (США). Про-

ведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии.

В исследовании участвовали 50 пациентов (из них 35 мужчин) с ХВДП. Группы состояли из участников с типичной ХВДП и мультифокальным вариантом ХВДП (синдром Льюиса–Самнера (СЛС)). Их соотношение в выборке было равным (по 25 больных каждой нозологии). Медиана и межквартильный интервал (Ме [IQR]) возраста в группе СЛС составили 56 [48–60] лет с преобладанием мужского пола, в группе ХВДП — 47 [33,5–54,0] лет с относительно равным распределением полов, в общей группе — 49,5 [40–59] года с небольшим преобладанием мужского пола. Медиана оценки по шкале NIS при первом визите составила 41,3 [20,6–66,1] балла.

Диагноз ХВДП устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями EAN/PNS от 2021 г. У всех пациентов степень неврологического дефицита оценивалась по шкалам MRCss, NIS, а степень инвалидизации — по шкалам INCAT, I-RODS, рекомендованным к использованию в критериях диагностики ХВДП EAN/PNS 2021. Шкалы MRCss, INCAT и I-RODS также были валидированы нами ранее [7, 8].

Процесс валидации включал 2 этапа: перевод оригинальной англоязычной версии шкалы на русский язык и ее лингвокультурную адаптацию, выполненную согласно общепринятым рекомендациям, и оценку психометрических параметров русскоязычной версии. При проведении исследования частично использовались рекомендации COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of Health Measurement Instruments), адаптированные с учетом собственного опыта проведения валидационных исследований [19, 20]. Расчет достаточного объема выборки проводился в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Выборка 50 человек была достаточной при допущении отклонения выборочного среднего от среднего генеральной совокупности на 8 баллов (диапазон оценок по шкале 0–244 балла) [19, 20].

На 1-м этапе 2 врача с дипломами переводчиков независимо друг от друга перевели исходную версию шкалы на русский язык. Далее полученный компилированный вариант перевода был направлен носителю английского языка с высшим медицинским образованием для проведения обратного перевода. Полученная в результате прямого и обратного переводов русскоязычная версия шкалы была обсуждена на заседании экспертной комиссии в составе переводчика-эксперта, не принимавшего ранее участия в переводе, неврологов-специалистов в области нервно-мышечных болезней и медицинского статистика.

После выполнения 1-го этапа для выявления возможных сложностей использования утвержденной русскоязычной версии шкалы NIS в клинической практике проводилось пилотное исследование на выборке из 15 пациентов с ХВДП (типичная ХВДП — 10, СЛС — 5).

Все участники были носителями русского языка. На данном этапе исследования был проведен совместный осмотр пациентов 2 специалистами Центра заболеваний периферической нервной системы по причине сложности оценки по шкале NIS и отличной от привычной в рутинной практике градации оценки мышечной силы. В процессе работы текст шкалы был скорректирован, утверждена финальная версия.

На 2-м этапе валидации оценивались психометрические показатели шкалы: надежность, содержательная валидность и чувствительность. Оценка по шкале NIS проводилась 2 врачами-неврологами, оценки которых в соответствии с хронологическим порядком обозначались как «A₁» – исходная оценка 1-м исследователем, «B₁» – исходная оценка 2-м исследователем, «A₂» – вторая оценка 1-м исследователем и «A₃» – третья оценка 1-м исследователем.

Надежность шкалы отражает ее устойчивость к ошибкам исследования. В данной работе с помощью метода тест-ретест изучали, насколько шкала NIS подвержена ошибкам, связанным с временным фактором (A₁–A₂). Для этого оценивали взаимосвязь между оценками, полученными одним и тем же врачом с интервалом в 2 ч. Для оценки внутренней согласованности анализировали альфу Кронбаха (необходимый уровень коэффициента – более 0,8).

Межэкспертная согласованность выявляет вариативность мнений экспертов в рамках одного временного периода. Для количественной оценки данного параметра (A₁–B₁) 2 врача проводили обследования больного с интервалом до 1 сут с дальнейшим расчетом каппы Коэна (необходимый уровень коэффициента – более 0,7).

Для исследования **содержательной валидности** был проведен опрос (максимальная оценка – 10) врачей-неврологов Центра заболеваний периферической нервной системы Научного центра неврологии с опытом работы не менее 8 лет для выяснения, насколько содержание шкалы соответствует поставленным перед ней задачам.

В рамках исследования **чувствительности** шкалы сравнивали оценки первого и финального визитов (A₁–A₃) и проверяли гипотезу о том, что шкала эффективно демонстрирует динамику показателей.

Статистический анализ данных. При расчете репрезентативности (уровень мощности 0,8 и уровень статистической значимости $p < 0,05$) показано, что объем выборки 50 пациентов является достаточным для проведения данного исследования [21]. Ввиду того что распределение полученных данных не соответствовало нормальному (критерий Колмогорова–Смирнова, $p = 0,03$), использованы непараметрические методы статистического анализа. Анализ психометрических свойств шкалы проводился с помощью следующих методов: корреляционный анализ по Спирмену – для оценки ретестовой надежности; коэффициенты каппы Коэна и альфы

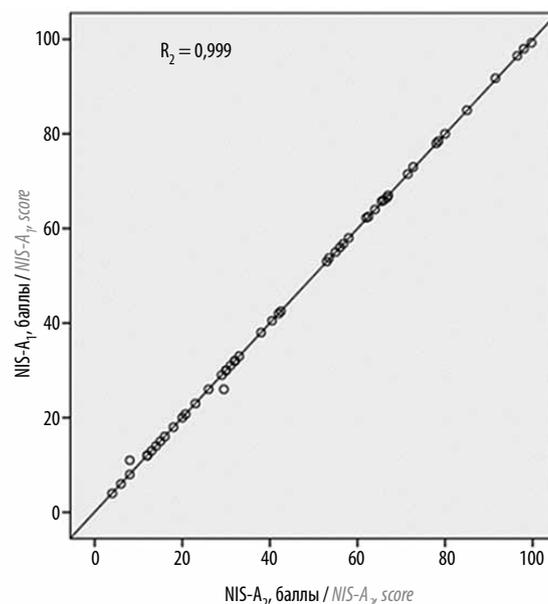


Рис. 1. Тест-ретест. Корреляция между оценками A₁ и A₂

Fig. 1. Test-retest. Correlation between A₁ and A₂ scores

Кронбаха – для межэкспертной и внутренней согласованности соответственно; W-критерий Уилкоксона – для оценки чувствительности шкалы. Пороговый уровень статистической значимости во всех случаях соответствовал $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США).

Результаты

Финальная русскоязычная версия была утверждена на повторном заседании после проведения пилотного тестирования (см. приложение).

Психометрические свойства русскоязычной версии шкалы NIS. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r) при исследовании **ретестовой надежности** (A₁–A₂) составил 0,99 ($p < 0,001$), что подтверждает устойчивость русскоязычной версии шкалы NIS к ошибкам, связанным с временным фактором (рис. 1).

Анализ **внутренней согласованности** выявил коэффициент альфы Кронбаха (α) на уровне 0,91 ($p < 0,001$), подтвердив ее высокое значение. При исследовании **межэкспертной согласованности** (A₁–B₁) коэффициент каппы Коэна (κ) соответствовал 0,86 ($p = 0,004$), что свидетельствовало о достаточном значении данного параметра.

В рамках экспертной оценки, проведенной в ходе исследования **содержательной валидности**, был зафиксирован высокий балл – 8,8 из 10.

Чувствительность шкалы. При первом визите врача медиана оценок по шкале составила 41,3 [20,6–66,1] балла, при заключительном визите – 36,5 [21,8–56,3] балла (W-критерий Уилкоксона, $p = 0,0001$), что подтверж-

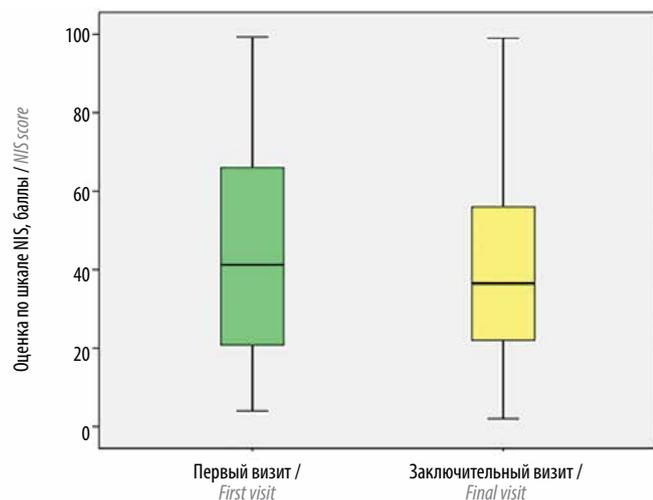


Рис. 2. Динамика показателей по шкале NIS при повторных визитах
Fig. 2. Dynamics of NIS score during follow-up visits

дает высокую чувствительность шкалы NIS при оценке неврологического статуса пациентов (рис. 2).

Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы NIS представлены в табл. 1.

Дополнительно проведен корреляционный анализ шкал у пациентов с СЛС, который показал значимо высокий уровень корреляции шкал NIS с INCAT и NIS с MRCss.

Обсуждение

Шкала NIS позволяет подробно оценивать неврологический статус пациентов с полинейропатией, поскольку включает исследование мышечной силы, рефлексов и чувствительности.

Подсчет баллов осуществляется в каждом разделе, далее из них формируется общая оценка, которая может иметь значения от 0 до 244 (максимальная степень дефицита). Отличительной особенностью шкалы NIS является способ оценки мышечной силы, который основан на 2 исторических подходах: от Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) и от клиники Мэйо (Рочестер, США). Шкала оценки мышечной силы MRC создана для определения двигательных нарушений в 6 группах мышц по 5-балльной шкале. При этом шкала клиники Мэйо позволяет более подробно оценивать мышечную слабость, а также включает определение наличия и выраженности чувствительных нарушений [16]. Комбинация 2 подходов позволяет более точно оценивать неврологический

Таблица 1. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы NIS
Table 1. Psychometric parameters of the Russian version of the NIS

Параметр Parameter	Элементы параметра Parameters elements	Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение показателя Threshold value	Результат Result	
				показатель value	p
Надежность Reliability	Ретестовая (A ₁ -A ₂) Test-retest (A ₁ -A ₂)	Корреляция по Спирмену Spearman correlation	≥0,8	0,99	<0,001
	Внутренняя согласованность (A ₁) Internal consistency (A ₁)	Альфа Кронбаха Cronbach's alpha	≥0,8	0,91	<0,001
	Межэкспертная согласованность (A ₁ -B ₁) Interrater reliability (A ₁ -B ₁)	Каппа Коэна Cohen's kappa	≥0,7	0,86	0,004
Валидность Validity	Содержательная валидность Content validity	Экспертная оценка Expert assessment	≥7/10	8,8/10	
Чувствительность Sensitivity	Чувствительность (A ₁ -A ₃) Sensitivity (A ₁ -A ₃)	W-критерий Уилкоксона W-criteria	p < 0,05	-4,5	<0,0001

статус и проследить его динамику в процессе лечения [11–14]. Градация оценки мышечной силы в шкале NIS представлена от 0 до 4 баллов, где 4 баллов – паралич, а 0 – норма. Значение от 1 до 3 соответствует снижению мышечной силы на 25, 50, 75 %. Помимо целых чисел от 1 до 3, в шкале присутствуют баллы 3.25, 3.5, 3.75, соответствующие 3, 2, 1 баллам по MRC соответственно. Следовательно, значения от 1 до 3 соответствуют 4 по MRC и позволяют более точно оценить снижение мышечной силы.

Оценка мышечной силы, отличная от привычной для невролога 5-балльной, требует опыта использования и времени, что ограничивает ее применение в рутинной практике. Однако она может применяться в отделениях, специализирующихся на ведении пациентов с нервно-мышечной патологией, в клинических и научных исследованиях, а также для оценки некоторых вариантов полинейропатий в практике. Например, у пациентов с СЛС и дистальной ХВДП она может обладать большей чувствительностью, чем шкала MRC, поскольку учитывает оценку дистальных мышц, вовлечение которых характерно для данных форм ХВДП [22, 23]. В нашем исследовании у 6 из 35 пациентов с СЛС и двигательным дефицитом не было изменений по шкале MRCss (60 баллов), в то время как по NIS общий балл был равен 19 (легкое снижение мышечной

силы) за счет возможности оценки дистальных мышц кистей [8].

Этап перевода шкалы прошел без явных сложностей. На 2-м этапе валидации были продемонстрированы высокая чувствительность и надежность шкалы. Как и в более ранних исследованиях иностранных коллег, в работе были показаны ее высокая надежность, межэкспертная согласованность, валидность и устойчивость к ошибкам, связанным с фактором времени [11, 14, 24]. Шкала NIS рекомендована к использованию в обновленных критериях ХВДП EAN/PNS от 2021 г. [3]. Следовательно, благодаря ее использованию данные, полученные на российской выборке, могут быть соотнесены с результатами иностранных коллег. Коллегами также был выявлен высокий уровень корреляции NIS с INCAT и MRC [24].

Выводы

Русскоязычная версия шкалы NIS, сформированная в процессе лингвокультурной адаптации, продемонстрировала высокие показатели чувствительности, надежности и валидности. Учитывая положительную оценку психометрических свойств данной версии шкалы, она может применяться у пациентов с ХВДП для объективной оценки неврологического статуса в процессе научно-исследовательской или клинической работы.

Русскоязычная валидированная версия шкалы степени невропатических нарушений (NIS)
Russian-language, validated version of the Neuropathy Impairment Score (NIS)

Цель – провести общую оценку невропатического дефицита, а также оценку отдельных параметров: черепные нервы, мышечная слабость, рефлексы и чувствительные нарушения. Нарушения выявляются при неврологическом осмотре, при котором проводится оценка всех этих функций.

Выставление оценки: исследователь выставяет оценку выраженности нарушений по сравнению с нормой в зависимости от метода оценки, локализации, возраста, пола, роста, массы тела и физической формы.

Оценка мышечной силы Muscle strength assessment	
0 = норма 0 = normal	3,25 = движение с преодолением силы тяжести 3.25 = movement against gravity
1 = снижение на 25 % 1 = 25 % weak	3,5 = движение без преодоления силы тяжести 3.5 = movement, but only with gravity eliminated
2 = снижение на 50 % 2 = 50 % weak	3,75 = сокращение мышц, без движения 3.75 = muscle contraction without movement
3 = снижение на 75 % 3 = 75 % weak	4 = паралич 4 = paralysis

	Правая сторона Right side									Левая сторона Left side								
	-	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4	-	0	1	2	3	3,25	3,5	3,75	4
Черепные нервы Cranial nerves																		
1. III пара нервов 3 rd nerve																		
2. VI пара нервов 6 th nerve																		
3. Слабость мимических мышц Facial weakness																		
4. Слабость мышц мягкого нёба Palate weakness																		
5. Слабость мышц языка Tongue weakness																		
Сумма баллов в разделе: Sum score:																		
Мышечная слабость Muscle weakness																		
6. Дыхательные мышцы Respiratory muscles																		
7. Сгибание шеи Neck flexion																		
8. Отведение плеча Shoulder abduction																		
9. Сгибание в локтевом суставе Elbow flexion																		
10. Плечелучевая мышца Brachioradialis muscle																		
11. Разгибание в локтевом суставе Elbow extension																		
12. Сгибание запястья Wrist flexion																		
13. Разгибание запястья Wrist extension																		

14. Сгибание пальцев рук Finger flexion																				
15. Разведение пальцев рук Finger spread																				
16. Отведение большого пальца Thumb abduction																				
Сумма баллов в разделе: <i>Sum score:</i>																				
17. Сгибание бедра Hip flexion																				
18. Разгибание бедра Hip extension																				
19. Сгибание в коленном суставе Knee flexion																				
20. Разгибание в коленном суставе Knee extension																				
21. Тильное сгибание стопы Ankle dorsi flexors																				
22. Подошвенное сгибание стопы Ankle plantar flexors																				
23. Разгибание пальцев ног Toe extensor																				
24. Сгибание пальцев ног Toe flexors																				
Сумма баллов в разделе: <i>Sum score:</i>																				

Пациентам в возрасте 50–69 лет при выявлении снижения ахилловых рефлексов ставится 0 баллов, при их отсутствии – 1 балл. Пациентам в возрасте старше 70 лет при отсутствии ахилловых рефлексов ставится 0 баллов.

Оценка рефлексов <i>Muscle stretch reflexes</i>	
0 = норма; 1 = снижение; 2 = отсутствие 0 = normal; 1 = decreased; 2 = absent	

Рефлексы <i>Muscle stretch reflexes</i>	Правая сторона <i>Right side</i>				Левая сторона <i>Left side</i>			
	–	0	1	2	–	0	1	2
25. С бицепса плеча <i>Biceps brachii</i>								
26. С трицепса плеча <i>Triceps brachii</i>								
27. С плечелучевой мышцы <i>Brachioradialis</i>								
28. С квадрицепса бедра <i>Quadriceps femoris</i>								
29. Ахиллов рефлекс <i>Triceps surae</i>								
Сумма баллов в разделе: <i>Sum score:</i>								

Оценка тактильной, болевой и вибрационной чувствительности проводится на тыльной стороне дистальной фаланги указательного пальца руки и большого пальца ноги в области околоногтевого валика. Тактильная чувствительность оценивается при помощи прикосновения длинным волокном ваты, болевая чувствительность – при помощи укола иглой. Оценка вибрационной чувствительности проводится с помощью камертона 165 Гц с противовесом (V. Mueller, Чикаго, длина 24 см, выполнен из прутковой заготовки (размер 1,27 × 3,175 см)). Оценка суставного чувства проводится при совершении движения дистальной фаланги указательного пальца руки и большого пальца ноги.

Оценка чувствительности Sensitivity								
0 = норма; 1 = снижение; 2 = отсутствие 0 = normal; 1 = decreased; 2 = absent								
	Правая сторона Right side				Левая сторона Left side			
Чувствительность – указательный палец руки <i>Sensation – index finger of the hand</i>	–	0	1	2	–	0	1	2
30. Тактильная Touch pressure								
31. Болевая Pin-prick								
32. Вибрационная Vibration								
33. Суставно-мышечное чувство Joint position								
Чувствительность – большой палец ноги <i>Sensation – great toe</i>	–	0	1	2	–	0	1	2
34. Тактильная Touch pressure								
35. Болевая Pin-prick								
36. Вибрационная Vibration								
37. Суставно-мышечное чувство Joint position								
Сумма баллов в разделе: <i>Sum score:</i>								

Итоговая сумма баллов:

Final sum score:

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Broers M.C., Bunschoten C., Nieboer D. et al. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2019;52(3–4):161–72. DOI: 10.1159/000494291
- Kieseier V.C., Mathey E.K., Sommer C. et al. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):31. DOI: 10.1038/s41572-018-0027-2
- Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455
- Oaklander A.L., Lunn M.P., Hughes R.A. et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;13(1):CD010369. DOI: 10.1002/14651858.CD010369.pub2
- Stino A.M., Naddaf E., Dyck P.J. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle Nerve* 2021;63(2):157–69. DOI: 10.1002/mus.27046
- Fisse A.L., Motte J., Grüter T. et al. Comprehensive approaches for diagnosis, monitoring and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Res Pract* 2020;2:42. DOI: 10.1186/s42466-020-00088-8
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):26–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
- Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
- Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory

- demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
9. Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318208824b
 10. Dyck P.J., Sherman W.R., Hallcher L.M. et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980;8:590–6.
 11. Dyck P.J., Boes C.J., Mulder D. et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(2):158–73. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2005.0010206.x
 12. Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. et al. A plasma exchange *versus* immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–45.
 13. Dyck P.J., Daube J., O'Brien P. et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461–5.
 14. Dyck P.J., Taylor B.V., Davies J.L. et al. Office immunotherapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2015;52(4):488–97. DOI: 10.1002/mus.24707
 15. Benson M.D., Waddington-Cruz M., Berk J.L. et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;5:379(1):22–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1716793
 16. Dyck P.J.B., González-Duarte A., Obici L. et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci* 2019;15(405):116424. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116424
 17. Hsieh R.Y., Huang I.C., Chen C. et al. Effects of oral alpha-lipoic acid treatment on diabetic polyneuropathy: A meta-analysis and systematic review. *Nutrients* 2023;18;15(16):3634. DOI: 10.3390/nu15163634
 18. Baicus C., Purcarea A., von Elm E. et al. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;11;1(1):CD012967. DOI: 10.1002/14651858
 19. Mokkink L.B., Prinsen C.A., Bouter L.M. et al. The Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* 2016;19;20(2):105–13. DOI: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0143
 20. Beaton D., Bombardier C., Guillemin F. et al. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. New York: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2002. Pp. 1–9.
 21. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D. et al. Sample size, power and effect size revisited: Simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)* 2021;31:010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502
 22. Shastri A., Al Aiyan A., Kishore U. et al. Immune-mediated neuropathies: Pathophysiology and management. *Int J Mol Sci* 2023;14;24(8):7288. DOI: 10.3390/ijms24087288
 23. Doneddu P.E., Dentoni M., Nobile-Orazio E. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Recent advances on classification, diagnosis, and pathogenesis. *Curr Opin Neurol* 2021;1;34(5):613–24. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000979
 24. Draak T.H., Vanhoutte E.K., van Nes S.I. et al. Comparing the NIS vs. MRC and INCAT sensory scale through Rasch analyses. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20(3):277–88. DOI: 10.1111/jns.12127

Вклад авторов

Н.А. Супонева: разработка концепции и дизайна исследования, координация исследования, редактирование статьи;
 А.С. Арестова: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание статьи;
 Е.А. Мельник: анализ данных, написание статьи;
 А.А. Зимин: разработка дизайна, анализ данных, написание статьи;
 А. Якубу, Е.С. Щербакова: получение данных для анализа;
 А.Б. Зайцев: анализ полученных данных;
 А.М. Нарбут: написание статьи;
 Д.Г. Юсупова: разработка концепции и дизайна исследования, организация и координация исследования;
 Д.А. Гришина, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов: координация исследования.

Authors' contributions

N.A. Suponeva: concept and design development, coordination of the study, editing the article;
 A.S. Arestova: development of design and coordination of the study, data collection and analysis, writing the article;
 E.A. Melnik: data collection, analysis of the data;
 A.A. Zimin: design development, analysis of the data, writing the article;
 A. Yakubu, E.S. Sherbakova: data collection;
 A.B. Zaytsev: analysis of the data;
 A.M. Narbut: writing the article;
 D.G. Yusupova: concept and design development, organization and coordination of the study;
 D.A. Grishina, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov: coordination of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 А.С. Арестова / A.S. Arestova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
 А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>
 А.Б. Зайцев / A.B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>
 А. Якубу / A. Yakubu: <https://orcid.org/0000-0001-5434-4966>
 Е.С. Щербакова / E.S. Sherbakova: <https://orcid.org/0000-0002-1706-089X>
 А.М. Нарбут / A.M. Narbut: <https://orcid.org/0000-0003-2026-5199>
 Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 Е.В. Гнедовская / E.V. Gnedovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6026-3388>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».
Funding. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии». Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Neurology. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-40-50>

Временной профиль активации системы зеркальных нейронов при наблюдении за движением. Исследование при помощи транскраниальной магнитной стимуляции

К. Нието-Доваль¹, А.А. Рагимова^{1, 2}, А.О. Вязьмин¹, О.И. Шевцов¹, М. Феурра¹

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;
²ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Айнур Алигейдаровна Рагимова ragimovaasia@gmail.com

Введение. Система зеркальных нейронов (СЗН) играет ключевую роль в связывании восприятия действий с их выполнением, активируясь как при наблюдении, так и при выполнении действий. Несмотря на обширные исследования, посвященные функциональным ролям СЗН, временная динамика активации СЗН у людей остается недостаточно изученной.

Цель исследования – измерение временного профиля активности СЗН в процессе наблюдения за движениями рук с использованием транскраниальной магнитной стимуляции на различных временных интервалах (0, 320, 640, 1000, 1320, 1640 мс от начала демонстрируемого движения, временные диапазоны от 1000 до 1640 мс соответствуют временному промежутку после окончания движения).

Материалы и методы. Двадцать участников-правшей участвовали в эксперименте с использованием нейронавигационной транскраниальной магнитной стимуляции с воздействием на левую первичную моторную кору во время наблюдения за движениями рук. Вызванные моторные ответы регистрировались с первой дорсальной межкостной мышцы и мышцы, отводящей мизинец, в разные моменты относительно начала движения.

Результаты. Выявлено 3-стороннее взаимодействие между типом движения, мышцей и временем. Специфические мышечные ответы и межмышечные различия становились явными на 640 мс и сохранялись в период после окончания движения (1000, 1320, 1640 мс). В частности, повышенная активация наблюдалась в мышцах, ассоциированных с воспроизведением наблюдаемого на экране действия, тогда как мышцы, не связанные с выполняемым движением, демонстрировали сниженные уровни активации, которые становились более выраженными с течением времени.

Выводы. Эти результаты раскрывают сложное возбуждающе-тормозное взаимодействие в СЗН, напоминающее моторное окружающее торможение. Расширенная временная активность СЗН предполагает их роль в обработке после завершения действия. Это исследование предоставляет новые данные о временной динамике СЗН и подчеркивает ее значение для стратегий моторной реабилитации. Необходимы дальнейшие исследования для изучения активности СЗН на более длительных временных отрезках.

Ключевые слова: зеркальные нейроны, транскраниальная магнитная стимуляция, моторное торможение

Для цитирования: Нието-Доваль К., Рагимова А.А., Вязьмин А.О. и др. Временной профиль активации системы зеркальных нейронов при наблюдении за движением. Исследование при помощи транскраниальной магнитной стимуляции. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):40–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-40-50>

Temporal characteristics of the human mirror neuron system. Research using transcranial magnetic stimulation

K. Nieto-Doval¹, A.A. Ragimova^{1, 2}, A.O. Vyazmin¹, O.I. Shevtsov¹, M. Feurra¹

¹Centre for Cognition and Decision making, Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University “Higher School of Economics”; 20 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;

²Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Aynur Aligeydarovna Ragimova ragimovaasia@gmail.com

Background. Mirror neurons (MN) are integral to linking the perception of actions with their execution, activating during both action observation and execution. While extensive research has elucidated their functional roles, the temporal dynamics of MN responses in humans remain insufficiently understood.

Aim. To investigate the temporal profile of MN activity during hand movement observation using transcranial magnetic stimulation at different time intervals (0, 320, 640, 1000, 1320, 1640 ms from the beginning of the demonstrated movement, time ranges from 1000 to 1640 ms correspond to the time interval after the end of the movement).

Materials and methods. Twenty right-handed participants underwent neuronavigated transcranial magnetic stimulation targeting the left primary motor cortex during the observation of hand movements. Motor evoked potentials were recorded from the first dorsal interosseous and abductor digiti minimi muscles at various time points relative to movement onset.

Results. A three-way interaction between movement type, muscle, and time was observed. Muscle-specific responses and intermuscular differences became prominent at 640 ms, extending into post-movement periods (1000, 1320, 1640 ms). Notably, excitatory responses were seen in muscles corresponding to the observed action, while unrelated muscles exhibited inhibitory patterns, intensifying over time.

Conclusion. These findings reveal a complex excitatory-inhibitory interplay in the MN system, resembling motor surround inhibition. The extended temporal activity of MN suggests their role in processing action completion and potential outcomes. This study provides novel insights into MN dynamics and underscores the relevance of these mechanisms for motor rehabilitation strategies. Further research is required to explore MN activity at extended time points.

Keywords: mirror neurons, transcranial magnetic stimulation, motor inhibition

For citation: Nieto-Doval K., Ragimova A.A., Vyazmin A.O. et al. Temporal characteristics of the human mirror neuron system. Research using transcranial magnetic stimulation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):40–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-40-50>

Введение

Открытие феномена зеркальных нейронов вызвало значительный интерес и привело к многочисленным исследованиям их происхождения и особенностей функционирования. Система зеркальных нейронов (СЗН) активируется как при наблюдении, так и при выполнении действий. СЗН была идентифицирована как ключевой нейронный механизм, связывающий восприятие и выполнение действий, способствующий обучению через подражание у людей и пониманию действий у животных [1]. СЗН функционирует путем преобразования наблюдаемых действий в «моторный код», позволяя легко переводить визуальную информацию в соответствующую моторную активность [2, 3]. Современные методы визуализации, такие как функциональная магнитно-резонансная томография и интракраниальные нейрофизиологические записи у обезьян, выявили активность зеркальных нейронов в определенных областях мозга, в частности в вентральной премоторной коре (область F5 у обезьян) и нижней теменной доле [1, 4, 5]. У людей неинвазивные методы стимуляции мозга, особенно транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), сыграли ключевую роль в изучении СЗН. ТМС позволяет точно воздействовать на сенсомоторные области коры, вызывая измеримые реакции, такие как вызванный моторный ответ (ВМО) [6–8].

Применение ТМС для исследования СЗН значительно углубило наше понимание работы этих нейронов у человека при наблюдении за действиями. Исследования выявили ключевые аспекты для СЗН, такие как мышечная специфичность [9], роль наблюдателя [10],

влияние типа стимулов и их ориентации в пространстве [11]. Кроме того, были выявлены различия в активации моторной коры при наблюдении целенаправленных и нецеленаправленных действий [12]. Дальнейшие исследования установили связь активации СЗН с эмоциональными стимулами: как положительно, так и отрицательно оцененные стимулы способствуют активации СЗН [13]. Помимо этого разработанные протоколы ТМС, направленные на усиление активности СЗН, открывают новые перспективы для разработки методов лечения дефицитов социального познания [14].

Зеркальные нейроны представляют собой важную часть сложной нейронной сети мозга, и любые изменения в работе этой сети могут оказать значительное воздействие на их функциональность. Например, такие психиатрические заболевания, как биполярное аффективное расстройство, шизофрения, расстройства аутистического спектра, а также пограничное расстройство личности, могут нарушать функционирование СЗН [15–20]. Важным направлением исследований стало изучение влияния неврологических расстройств на СЗН, особенно в аспекте распознавания эмоций [21]. Так, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями наблюдается дефицит в распознавании негативных эмоций, что подтверждает значимость СЗН в процессах эмоциональной обработки. В случае таких заболеваний, как болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона, выявлена корреляция между способностью распознавать эмоции и прогрессированием болезни, что подчеркивает влияние СЗН на этот аспект. Анало-

гичные данные были получены при исследовании пациентов с рассеянным склерозом, у которых также наблюдаются нарушения в распознавании эмоций, что дополнительно расширяет понимание роли СЗН в эмоциональных процессах [22].

Терапевтические подходы, основанные на использовании зеркальных нейронов (ТПЗН), получили широкое распространение в реабилитации пациентов с различными неврологическими расстройствами [23–25]. Ряд исследований, в том числе рандомизированные контролируемые исследования, показали значительное улучшение моторных функций после применения ТПЗН, причем положительные результаты сохраняются до 5 мес [26, 27]. Использование ТМС в сочетании с ТПЗН и физическими упражнениями также демонстрирует положительное влияние на возбудимость кортикомоторных зон [28]. Более того, результаты нейровизуализационных исследований показывают, что ТПЗН способствует кортикальной реорганизации и стимулирует нейропластичность у пациентов, перенесших инсульт [29–31].

Для пациентов с болезнью Паркинсона применение ТПЗН привело к улучшению походки и снижению выраженности брадикинезии [32]. Также был отмечен уменьшенный эффект «замерзания» во время ходьбы у пациентов, которые наблюдали видеозаписи аналогичных движений [33]. Исследования демонстрируют взаимосвязь между функционированием СЗН и дофаминергической системой у пациентов с болезнью Паркинсона, особенно в периоды, когда они находятся во «включенном» состоянии дофаминергической терапии [34]. Более того, у пациентов с болезнью Паркинсона обнаружено специфическое влияние ТПЗН на движения глаз при наблюдении за непредсказуемыми движениями, что отличает их реакцию от таковой пациентов контрольной группы [35].

Дополнительные исследования подтверждают эффективность ТПЗН в реабилитации детей с детским церебральным параличом, а также в улучшении когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера и ранним когнитивным снижением [36, 37]. Несмотря на значительные успехи, необходимость дальнейших исследований роли ТПЗН в неврологической реабилитации остается актуальной. Обзор J. Plata-Vello подчеркивает важность учета методологических различий, таких как продолжительность терапии и выбор упражнений, для эффективного применения ТПЗН в лечении неврологических расстройств [23].

Несмотря на значительные достижения, определенные аспекты функции зеркальных нейронов у человека остаются неизвестными, особенно в отношении оптимального времени стимуляции ТМС первичной моторной коры (М1) и изменения во времени ответа СЗН. Настоящее исследование направлено на изучение этих аспектов путем ТМС стимуляции в различное время наблюдения за движениями. Мы провели экс-

перимент, используя 2 одинаковых видео с последующими статическими изображениями завершеного движения, с применением ТМС в разные моменты времени. В рамках данной работы мы использовали уже применявшиеся в других исследованиях времена стимуляции относительно начала движения, охватывающие диапазон от 0 до 640 мс [7, 38–40], и расширили этот временной отрезок, включив стимуляцию от 1000 до 1640 мс от начала движения, рассматривая данные представления как непрерывную временную линию зеркального ответа.

Благодаря использованию расширенной временной шкалы стимуляции данный дизайн позволяет выйти за пределы общепринятых в литературе временных рамок для ТМС, которые обычно ограничивались периодом от 0 до 640 мс с момента начала движения и фиксировали специфическую модуляцию мышц только после 200 мс [7, 38–40].

Изучая фазы движения от начала до завершения и постстимульную фазу с использованием ТМС, мы стремились задействовать более высокие уровни обработки информации о движении. Этот подход обеспечивает углубленное понимание временной динамики моторного ответа во время наблюдения за действиями, предлагая всестороннее понимание СЗН.

Цель исследования – измерение временного профиля активности СЗН в процессе наблюдения за движениями рук с использованием ТМС на различных временных интервалах (0, 320, 640, 1000, 1320, 1640 мс от начала демонстрируемого движения, временные диапазоны от 1000 до 1640 мс соответствуют временному промежутку после окончания движения).

Материалы и методы

Испытуемые. В исследовании приняли участие 20 правшей (из них 13 женщин) в возрасте от 20 до 32 лет (средний возраст – 27,1 года). Все участники не имели личной или семейной истории неврологических или психиатрических заболеваний и воздерживались от приема алкоголя за 2 сут до эксперимента и кофеина не менее чем за 4 ч до каждой сессии. Все участники дали информированное письменное согласие и получили финансовую компенсацию. Исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» в Москве. Во время эксперимента участники сидели в кресле, с расслабленной правой рукой и перпендикулярной к экрану презентации, каждый испытуемый получил рекомендацию не двигать руками.

Протокол ТМС. Мышечные потенциалы действия использовались как основной показатель для оценки активности мышц, вызванной ТМС кортикоспинального тракта, направленной на зоны, представляющие исследуемые мышцы в первичной моторной коре (М1), также известные как ВМО.

Навигируемая ТМС была применена над левой М1 с использованием стимулятора MagPro X100 (MagVenture, Дания) с индукционной катушкой типа С-В60. Автоматическая система нейронавигации (Localite TMS Navigator, Localite GmbH, Германия) обеспечивала навигацию на основе индивидуальных магнитно-резонансных сканов, обеспечивая точное позиционирование катушки. После ручного определения оптимальной зоны стимуляции с использованием катушки С-В60 она была заменена на индукционную катушку С-В85, прикрепленную к системе Axilum TMS Cobot System (Brainbox Ltd, Великобритания), с сохранением той же сессии нейронавигации и позиции оптимальной зоны стимуляции. Катушка располагалась тангенциально черепу на коже головы, с рукояткой под углом 45° от средней сагиттальной оси, направленной назад и в сторону. Порог покоя (rMT) определялся с помощью пошаговой процедуры, выявляя минимальную интенсивность стимуляции, вызывающую ВМО с амплитудой не менее 50 мкВ в 50 % случаев [41]. Интенсивность для одноимпульсной ТМС во время экспериментальных заданий была установлена на уровне 110 % от rMT левого полушария (доминирующего). Поверхностная электромиографическая активность записывалась с первой тыльной межкостной мышцы (first dorsal interosseous, FDI) и абдуктора мизинца (*abductor digiti minimi*, ADM) правой руки с использованием одноразовых клеящихся электродов (EB Neuro S.p.A., Италия) и усилителя BrainAmp DC (Brain Products GmbH, Германия) (частота дискретизации – 5 кГц).

Задание и протокол стимуляции. Участники сидели перед экраном для проведения базовых измерений и выполнения основной задачи. Во время сбора базовых данных было зарегистрировано 27 ВМО, в то время как участники наблюдали черный экран с белым крестом для фиксации взгляда. Для обеспечения надежного базового уровня, необходимого для нормализации данных, мы решили собрать 27 ВМО, что соответствует 50 % от общего количества испытаний для каждого движения (указательный палец, мизинец или нейтральное положение руки) и на 50 % больше, чем в условиях одиночной стимуляции (каждое время стимуляции для каждого движения: 0, 320, 640, 1000, 1320, 1640 мс). Основные задания включали 2 условия: видео и пост-видео (рис. 1, 2).

В условии «Видео» каждое испытание начиналось с демонстрации белого фиксирующего креста на черном экране в течение 1500 мс. Затем показывалась статичная рука в нейтральном положении в течение случайного периода 800, 1600 или 2400 мс, чтобы избежать предсказуемости. Затем демонстрировалось видео с движением руки (указательный палец, мизинец или нейтральное положение) из нейтрального положения в течение 1000 мс. Импульсы ТМС подавались на 0, 320 или 640 мс с момента начала движения, в случайном порядке в течение 54 испытаний. После движения финальная позиция руки отображалась как статичное изображение в течение 1000 мс, и каждое испытание заканчивалось черным экраном в течение 1500 мс.

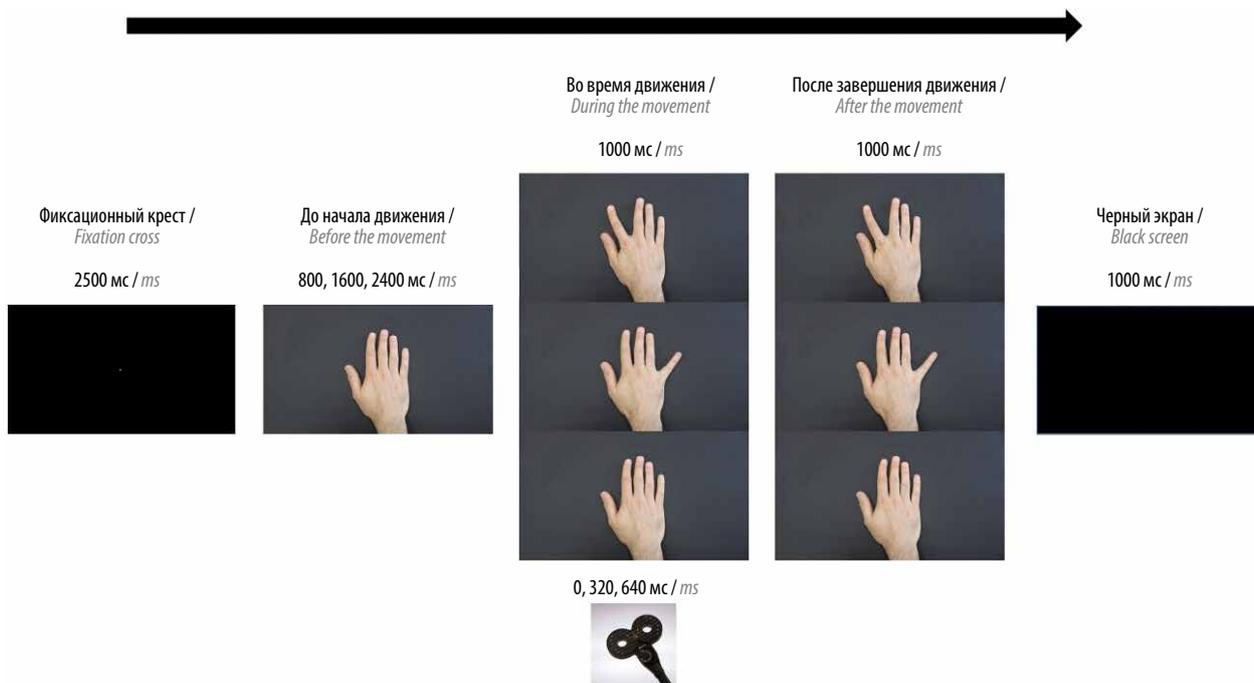


Рис. 1. Условие «Видео»: модальность представления с использованием видео полного движения, с транскраниальной магнитной стимуляцией с начала презентации стимулов движения

Fig. 1. Video Condition: presentation modality using videos of the full movements, with transcranial magnetic stimulation from the onset of the movement stimuli presentation

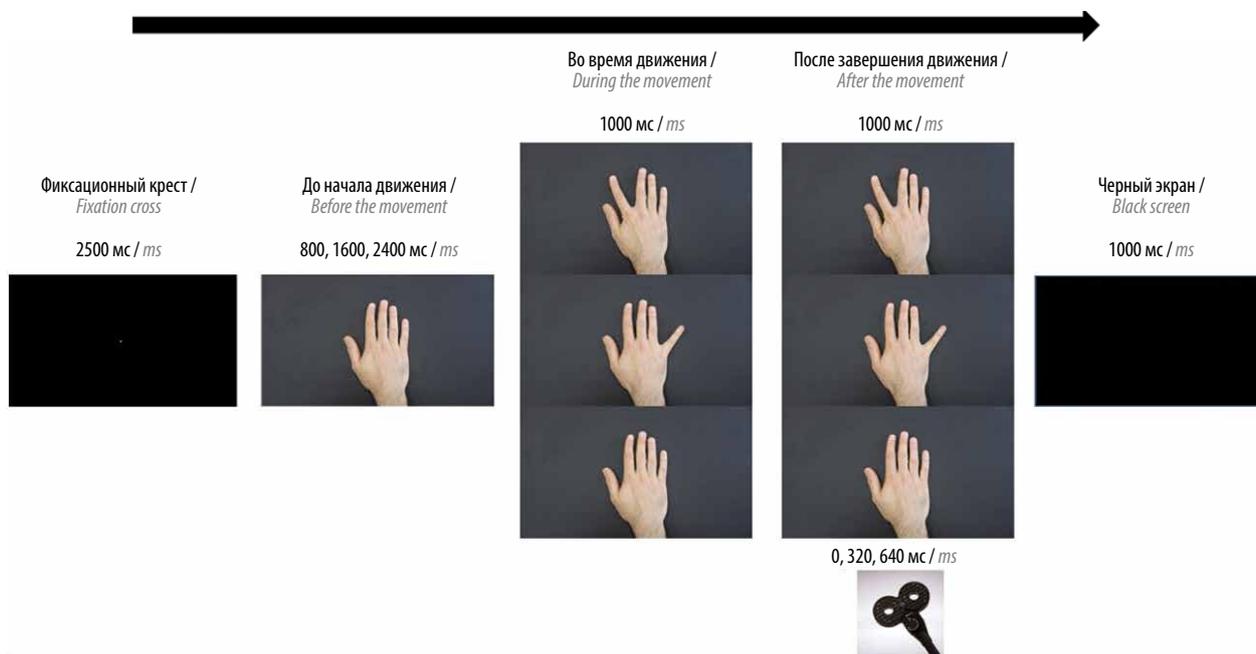


Рис. 2. Условие «Поствидео»: модальность представления с использованием видео полного движения, с транскраниальной магнитной стимуляцией с момента окончания презентации стимулов движения (эквивалентно началу постдвижения)

Fig. 2. Postvideo Condition: presentation modality using videos of the full movements, with TMS stimulation from the offset of the movement stimuli presentation (equivalent to onset of the post-movement presentation)

В условии «Поствидео» каждое испытание также начиналось с демонстрации белого фиксирующего креста на черном экране в течение 1500 мс, за которым следовала статичная рука в нейтральном положении в течение случайного периода 800, 1600 или 2400 мс, чтобы избежать предсказуемости. Затем демонстрировались те же видео движения руки в течение 1000 мс. После видео финальная позиция руки отображалась как статичное изображение в течение 1000 мс. Импульсы ТМС подавались на 0, 320 или 640 мс с начала фазы статичного изображения, в случайном порядке в течение 54 испытаний. Каждое испытание заканчивалось черным экраном в течение 1500 мс.

Стимулы демонстрировались с использованием программного обеспечения E-Prime 3.0 (Psychology Software Tools, США). В общей сложности было проведено 162 испытания со стимулами, причем импульсы ТМС подавались в случайное время с использованием коннектора Trigger Station (BrainTrends, Италия). Каждое условие включало базовую линию и презентацию, а соответствующие ВМО записывались для обеих мышц (FDI и ADM).

Обработка данных. Обработка данных включала применение высокочастотного фильтра на 15 Гц и фильтра исключения (50 Гц) для удаления шумов электросети перед извлечением и измерением ВМО. ВМО с артефактами, чрезмерным латентным дрожанием или амплитудой от пика до пика ниже 50 мкВ исключались. Сырые амплитудные данные ВМО мышц FDI и ADM

усреднялись для каждого условия в зависимости от типа стимула и времени стимуляции, затем нормировались на основе базовой линии для каждой мышцы (т.е. FDI, ADM) за сеанс (т.е. «Видео», «Поствидео»). Эта нормализация учитывала вариабельность сырых ВМО между испытуемыми во время презентации стимулов. Эффекты на размер ВМО во время экспериментальной фазы анализировались как процентные изменения средней амплитуды от пика до пика относительно базовой линии (100 %) для обеих мышц: FDI и ADM [42, 43].

Статистический анализ. Данные были проверены на наличие выбросов, определяемых как значения более чем на 2 стандартных отклонения от среднего значения всей выборки для каждого условия. Один испытуемый был исключен из-за того, что более 1/3 значений были за пределами 2 стандартных отклонений. Среднее значение было пересчитано после исключения этого испытуемого, а другие выбросы были скорректированы путем замены их на среднее значение выборки, что уменьшило размер выборки до 19 испытуемых. Трехфакторный повторный дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен с независимыми факторами: «Движение» (указательный палец, мизинец, нейтральное положение руки), «Мышца» (FDI, ADM) и «Время» (0, 320, 640, 1000, 1320, 1640 мс). Значимые взаимодействия исследовались с помощью парных сравнений с коррекцией Бонферрони для контроля общей ошибки эксперимента и максимизации точности статистического анализа. Уровень значимости (p) был установлен равным 0,05.

Результаты

Результаты 3-факторного повторного дисперсионного анализа нормализованных ВМО показали значимые эффекты для взаимодействия факторов «Движение», «Мышца» и «Время» [F(10, 180) = 2,12; MSE = 1146,53; $p = 0,025$, $\eta^2 = .025$]. Взаимодействие между факторами «Движение» и «Мышца» также оказалось статистически значимым [F(2, 36) = 20,43; MSE = 18475,44; $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,532$], как и между «Движение» и «Время» [F(10, 180) = 1,99; MSE = 1261,38; $p = 0,037$; $\eta^2 = 0,099$].

Подробный анализ тройного взаимодействия показал, что динамика активации мышц зависит от наблюдаемого движения и временного интервала стимуляции. На поздних этапах движения увеличивались показатели ВМО, особенно в мышце FDI. При стимуляции на 320 мс в условиях наблюдения за движением указательного пальца в данной мышце отмечалось повышение активации по сравнению с нейтральным положением руки ($p = 0,024$), а также более высокая активация по сравнению с условием наблюдения за движением мизинца ($p = 0,008$). В то же время активность FDI, измеряемая в показателях ВМО, была ниже при наблюдении за движением мизинца по сравнению с движением указательного пальца при стимуляции на 650 мс ($p = 0,014$) и 1000 мс ($p = 0,022$). На 1320 мс активность также была ниже по сравнению с нейтральным положением ($p = 0,008$), а на 1640 мс – по сравнению как с движением указательного пальца ($p < 0,001$), так и с нейтральным положением ($p = 0,001$) (рис. 3, а).

Мышца ADM, хотя и в меньшей степени, продемонстрировала снижение ВМО при стимуляции во время наблюдения за движением указательного пальца ($p = 0,006$) и мизинца ($p = 0,007$) на 640 мс по сравнению

с нейтральным положением руки, а также при наблюдении за движением указательного пальца во время стимуляции на 1320 мс ($p = 0,032$) (рис. 3, б).

Хотя и в меньшей степени, мышца ADM продемонстрировала пониженную активацию ВМО по сравнению с FDI при наблюдении за движением указательного пальца на времени стимуляции 640 мс ($p = 0,046$) и 1000 мс ($p = 0,039$) (рис. 4, а), что связано с повышением активности ВМО FDI и ингибированием ВМО ADM. При движении мизинца различия между FDI и ADM наблюдались во время стимуляции на 0 мс ($p = 0,004$) и 1640 мс ($p = 0,02$) (рис. 4, б). Во время стимуляции на 0 мс это отражало неожиданное увеличение амплитуды ВМО и возбудимости коркового представительства мышцы ADM еще до начала движения, а на 1640 мс наблюдалась противоположная картина по сравнению с движением указательного пальца, с повышением амплитуды ВМО ADM и снижением активности FDI. Также были отмечены изменения возбудимости мышц при наблюдении движений, главным образом проявляющиеся в их ингибировании на поздних этапах по сравнению с более ранними. Для мышцы ADM наблюдалось снижение возбудимости на 640 мс по сравнению с 0 мс ($p = 0,02$) и 320 мс ($p = 0,003$) (см. рис. 4, а) при движении указательного пальца. Для движения мизинца мышца FDI показала торможение на 320 мс ($p = 0,006$) и 1640 мс ($p = 0,006$) по сравнению с 320 мс, а мышца ADM продемонстрировала торможение на 640 мс по сравнению с 0 мс ($p = 0,028$) и 320 мс ($p = 0,025$) (см. рис. 4, б).

Анализ взаимодействия факторов «Движение» и «Мышца» подтвердил выводы тройного взаимодействия: мышца FDI демонстрировала различия в активации в зависимости от движения, при этом она

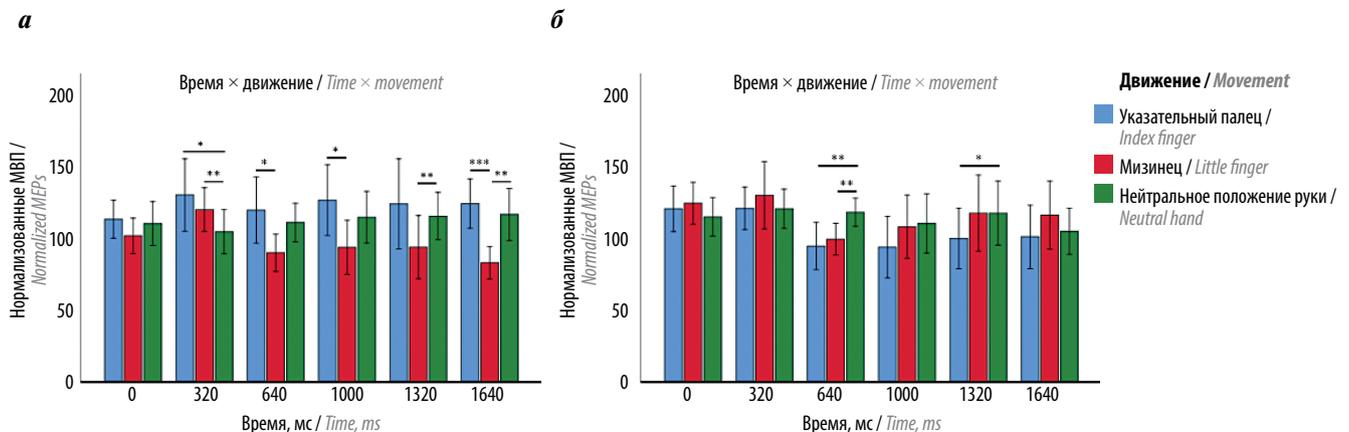


Рис. 3. Зеркальный ответ присутствует во время наблюдения почти законченного движения (640 мс) и после его завершения (1000–1640 мс): а – первая дорсальная межкостная мышца показывает явное подавление во время движения мизинца по сравнению с другими движениями на всем временном интервале от 640 мс; б – мышца, отводящая мизинец, показывает аналогичную тенденцию во время движения указательного пальца, но не так явно и значимо только на 640 и 1320 мс. МВП – моторные вызванные ответы. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Fig. 3. Mirror response is present during observation of an almost finished movement (640 ms) and after its completion (1000–1640 ms): a – first dorsal interosseous muscle shows clear inhibition during little finger movement compared to the other movement stimuli on all timeline from 640 ms; б – abductor digiti minimi muscle shows a similar tendency during index finger movement but not so clear and only significant at 640 and 1320 ms. MEPs – motor evoked potentials. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

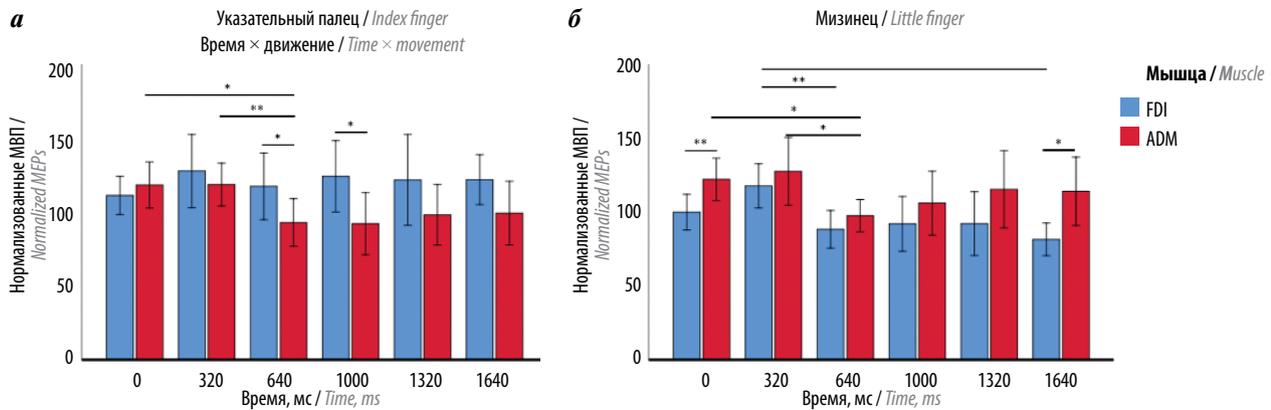


Рис. 4. Различия между мышцами: а – во время наблюдения за движением указательного пальца различия между мышцами заметны на 640 и 1000 мс. Мышца *abductor digiti minimi* (ADM) показывает явное подавление на 640 мс по сравнению с предыдущими временами (0 и 320 мс); б – во время движения мизинца различия между мышцами видны на 0 и 1640 мс. Мышца ADM показывает такой же ингибирующий эффект, как и при движении указательного пальца, в то время как первая дорсальная межкостная мышца (FDI) подавлена на 640 и 1640 мс по сравнению с 320 мс. МВП – моторные вызванные ответы. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Fig. 4. Differences between muscles: а – during observation of index finger movement differences between muscles were present at 640 and 1000 ms. *Abductor digiti minimi* (ADM) muscle shows clear inhibition at 640 ms compared with previous times (0 and 320 ms); б – during little finger movement differences between muscles appeared at 0 and 1640 ms. ADM muscle shows the same inhibitory effect as during Index finger while first dorsal interosseous (FDI) muscle is inhibited at 640 and 1640 ms compared to 320 ms. MEPs – motor evoked potentials. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

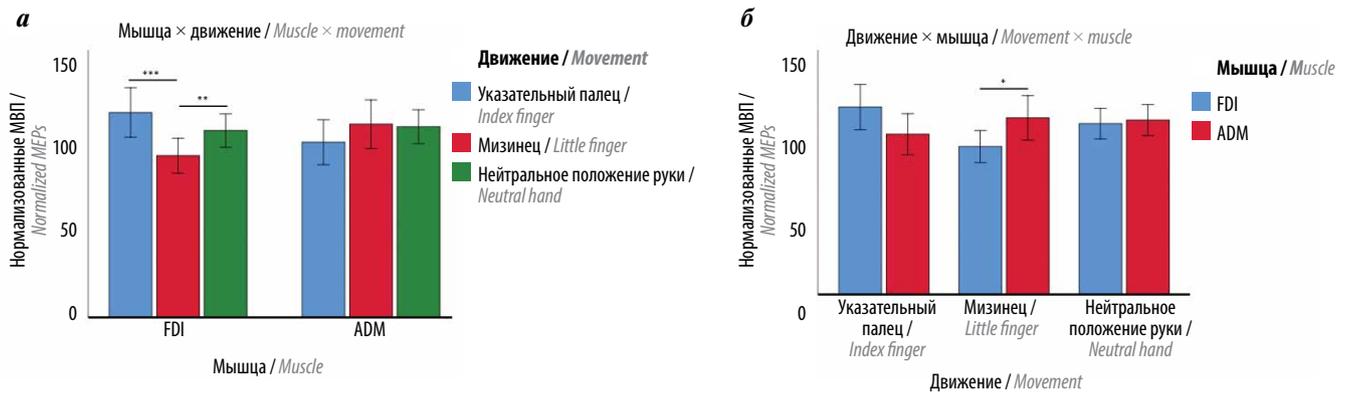


Рис. 5. Для взаимодействия факторов «Движение» и «Мышца» различия между мышцами в зависимости от наблюдаемых движений основываются на определенной реакции первой дорсальной межкостной мышцы (FDI): а – различия в FDI во время движений в основном зависят от подавления ее активности при движении мизинца; б – при движении мизинца отмечается увеличение моторных вызванных ответов (МВП) мышцы *abductor digiti minimi* (ADM) и уменьшение МВП FDI. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Fig. 5. For the interaction of factors “Movement” and “Muscle” differences between muscles depends on observed movements relied on the well defined response of first dorsal interosseous (FDI) muscle: а – differences on FDI muscles during movements are mostly dependent on its inhibition during little finger movement; б – when moving the little finger, an increase in motor evoked potentials (MEPs) of *abductor digiti minimi* muscle (ADM) and a decrease in MEPs of the FDI are observed. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

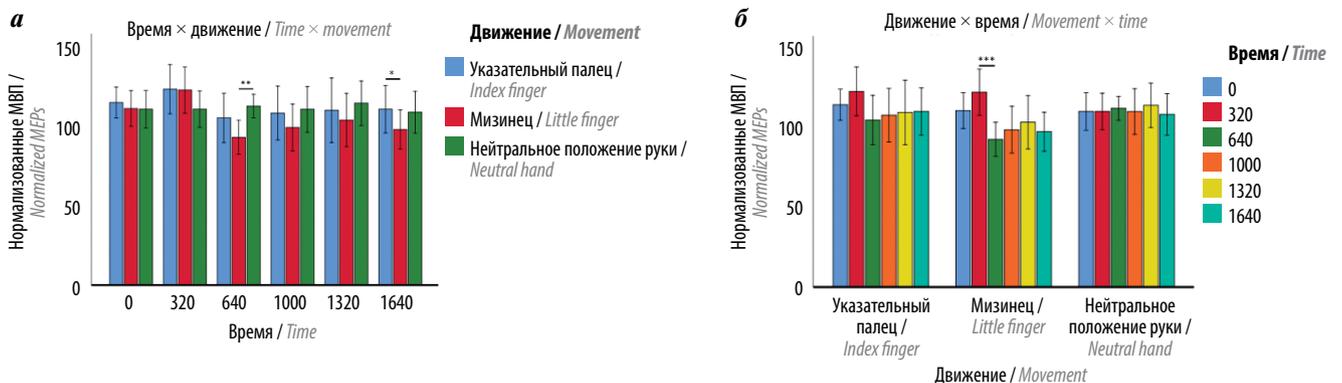


Рис. 6. Для взаимодействия факторов «Движение» и «Время» отмечено, что 640 мс является началом ингибирующих эффектов, которые в первую очередь присутствуют при движении мизинца. МВП – моторные вызванные ответы. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Fig. 6. For the interaction of factors “Movement” and “Time” we observed that 640 ms is the starting time for inhibitory effects in primarily present during little finger movement. MEPs – motor evoked potentials. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

увеличивала активность во время движения указательного пальца ($p < 0,001$) и в нейтральном положении руки ($p = 0,003$), а при движении мизинца наблюдалось ее торможение ($p = 0,034$) (рис. 5).

Двойное взаимодействие факторов «Движение» и «Время» показало общее снижение нормализованных ВМО при движении мизинца на 640 мс по сравнению с нейтральным положением руки ($p = 0,006$) и на 1640 мс по сравнению с движением указательного пальца ($p = 0,037$) (рис. 6, а). Ингибирующий эффект был также отмечен на 640 мс по сравнению с 320 мс ($p < 0,001$) в рамках наблюдения за движением мизинца (рис. 6, б).

Обсуждение

Данное исследование выявляет значительные возбуждающие и тормозные эффекты, специфичные для отдельных мышц, в СЗН, которые продолжаются даже после завершения движения. Примечательно, что СЗН не только активируют мышцы, непосредственно вовлеченные в наблюдаемое движение, но и тормозят несвязанные мышцы, что демонстрирует паттерн, напоминающий моторное окружение.

Временная динамика СЗН была недостаточно исследована в предыдущей литературе, большинство исследований фокусировались на временах стимуляции с использованием ТМС в диапазоне от 0 до 640 мс от начала движения. Предыдущие исследования в основном подчеркивали мышечно-специфический ответ, возникающий примерно через 200 мс [7, 38–40]. Наше исследование дополняет эти знания, предоставляя более детальный временной профиль реакции СЗН, выявляя значительные мышечно-специфические различия, начиная с 640 мс, что связано с завершением наблюдаемого движения.

Наши результаты показывают, что зеркальный ответ не только сохраняется на поздних стадиях наблюдения за движением, но и проявляет выраженные эффекты после завершения движения. Это расширяет известный временной диапазон активности СЗН, предполагая, что СЗН играет роль в обработке завершения и, возможно, последствий наблюдаемых действий. Наличие этих эффектов на поздних стадиях подчеркивает важность учета более широкого временного окна при изучении активности СЗН.

Новым аспектом наших результатов является наблюдаемый эффект ингибирования в мышцах, не связанных с наблюдаемыми движениями. Это предполагает, что активация СЗН включает не только возбуждение областей М1, ответственных за наблюдаемое действие, но и ингибирование несвязанных мышц. Эти ингибирующие эффекты становятся более выраженными со временем, подчеркивая динамическое взаимодействие между возбуждением и ингибированием, которое может отражать кортикальное представле-

ние и контроль задействованных мышц. В частности, мышца FDI показала четкий паттерн активации при наблюдении за связанными движениями и ингибировании при несвязанных движениях (например, движениях указательного и мизинца) по сравнению с ADM.

Этот ингибирующий механизм аналогичен хорошо документированному эффекту моторного окружающего ингибирования, при котором мышцы, не участвующие в действии, подавляются в их кортикальном представлении в М1 [44–50]. Данный тип ингибирования является неотъемлемым компонентом взаимодействия между моторной корой и ядрами головного мозга, ответственными за моторный контроль. Сходство наших результатов и теории об окружающем ингибировании (торможении) предполагает, что аналогичные нейронные контуры могут быть задействованы как при выполнении движения, так и при наблюдении за действиями.

Наше исследование также согласуется с предыдущими работами S. Marceglia и соавт. (2009) [51] и M. Alegre и соавт. (2010) [52], использовавших электроэнцефлографию у пациентов с болезнью Паркинсона и предположивших возможное взаимодействие между базальными ганглиями и СЗН. Это взаимодействие может объяснить наблюдаемые в нашем исследовании ингибирующие эффекты при наблюдении несвязанных движений. Наблюдаемый ингибирующий эффект СЗН может, таким образом, представлять более широкую нейронную стратегию оптимизации моторного контроля путем подавления конкурирующих или нерелевантных моторных представлений.

Изучая реакцию СЗН на поздних стадиях наблюдения за движением, включая периоды после завершения движения, наше исследование предоставляет более полное понимание темпоральной динамики СЗН. Доказательства более сильных эффектов СЗН на поздних этапах, вместе с наличием как ингибирующих, так и возбуждающих компонентов, могут способствовать разработке протоколов моторной реабилитации, использующих активность СЗН.

Полученные результаты могут быть применены для более точной оценки состояния пациентов с двигательными нарушениями как до, так и после реабилитационных протоколов, а также для разработки новых методов лечения. В сочетании с ТМС двигательная активность может оцениваться в оптимальные временные интервалы во время реабилитационных протоколов с задействованием системы СЗН. Представленные в данном исследовании результаты также могут быть использованы для разработки качественных стимульных презентаций в протоколах зеркальной терапии с учетом длительности стимулов, что позволит получать значимые зеркальные ответы. Особое внимание следует уделить более поздним этапам движения и конечным этапам демонстрируемого движения, что отражено в наших данных. Эти результаты могут быть

применены как в рамках независимых протоколов зеркальной терапии, так и в сочетании с неинвазивными методами стимуляции мозга, уже применяемыми при лечении пациентов с двигательными нарушениями, например при реабилитации после инсульта [53].

Для углубления нашего понимания зеркального ответа дальнейшие исследования должны изучать ТМС в дополнительные временные точки и на более длительные временные периоды, чем те, что были изучены в этом исследовании. Такие исследования могли бы прояснить продолжительность и эволюцию возбуждающих и ингибирующих компонентов реакции СЗН, предоставляя более глубокие знания о временных характеристиках СЗН и их потенциального применения в клинических условиях.

Выводы

В рамках данного исследования, изучавшего временную динамику реакций СЗН, были выявлены значительные возбуждающие и ингибирующие эффекты, которые сохраняются на более поздних стадиях наблюдения за движением. Наши результаты показывают, что СЗН играет решающую роль как в зеркальном отображении наблюдаемых действий, так и в торможении несвязанных двигательных представлений, что согласуется с концепцией окружающего ингибирования. Эти открытия расширяют наше понимание функциональности СЗН и предлагают потенциальное применение при разработке протоколов двигательной реабилитации на основе СЗН, подчеркивая необходимость дальнейших исследований расширенных временных точек активности СЗН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system. *Ann Rev Neurosci* 2004;27:169–92. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
- Oztop E., Kawato M., Arbib M. Mirror neurons and imitation: A computationally guided review. *Neural Netw* 2006;19:254–71.
- Umiltà M., Kohler E., Gallese V. et al. I know what you are doing. A neurophysiological study. *Neuron* 2001;31:155–65. DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00337-3
- Fogassi L., Gallese V., Di Pellegrino G. et al. Space coding by premotor cortex. *Exp Brain Res* 1992;89(3):686–90.
- Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L. et al. Understanding motor events: A neurophysiological study. *Exp Brain Res* 1992;91(1):176–80.
- Bianco G., Feurra M., Fadiga L. et al. Bi-hemispheric effects on corticospinal excitability induced by repeated sessions of imagery versus observation of actions. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30:481–9. DOI: 10.3233/RNN-2012-120241
- Catmur C., Walsh V., Heyes C. Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr Biol* 2007;17:1527–31. DOI: 10.1016/j.cub.2007.08.006
- Fadiga L., Fogassi L., Pavesi G. et al. (1995). Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 1995;73:2608–11. DOI: 10.1152/jn.1995.73.6.2608
- Strafella, A.P., Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: A transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 2000;11(10):2289–92.
- Maeda F., Kleiner-Fisman G., Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: Specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol* 2002;87(3):1329–35.
- Maeda F., Chang V.Y., Longson K. et al. Motor facilitation during action observation depends on viewer's perspective: A TMS study. *Neuroimage* 2001;13(6):1224.
- Maeda F., Aziz-Zadeh L., Persson A.M. et al. Modulation of cortico-spinal excitability by goal-oriented vs. non-goal-oriented hand actions. *Neuroimage* 2001;6(13):1223.
- Hill A.T., Fitzgibbon B.M., Arnold S.L. et al. Modulation of putative mirror neuron activity by both positively and negatively valenced affective stimuli: A TMS study. *Behav Brain Res* 2013;249:116–23.
- Mehta U.M., Waghmare A.V., Thirthalli J. et al. Is the human mirror neuron system plastic? Evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Asian J Psychiatry* 2015;17:71–7.
- Andrews S.C., Enticott P.G., Hoy K.E. et al. Reduced mu suppression and altered motor resonance in euthymic bipolar disorder: Evidence for a dysfunctional mirror system? *Soc Neurosci* 2015;11:60–71. DOI: 10.1080/17470919.2015.1029140
- Basavaraju R., Mehta U.M., Pascual-Leone A. et al. Elevated mirror neuron system activity in bipolar mania: Evidence from a transcranial magnetic stimulation study. *Bipolar Disord* 2018;21(3):259–69. DOI: 10.1111/bdi.12723
- Saito Y., Kubicki M., Koerte I. et al. Impaired white matter connectivity between regions containing mirror neurons, and relationship to negative symptoms and social cognition, in patients with first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav* 2018;12(1):229–37. DOI: 10.1007/s11682-017-9685-z
- Mitra S., Nizamie S.H., Goyal N. et al. Event related desynchronisation of mu-wave over right sensorimotor cortex at baseline may predict subsequent response to antipsychotics in schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 2015;14:19–21. DOI: 10.1016/j.ajp.2015.01.013
- Khalil R., Tindle R., Boraud T. et al. Social decision making in autism: On the impact of mirror neurons, motor control, and imitative behaviors. *CNS Neurosci Ther* 2018;24(8):669–76. DOI: 10.1111/cns.13001
- Sosic-Vasic Z., Eberhardt J., Bosch J. et al. Mirror neuron activations in encoding of psychic pain in borderline personality disorder. *NeuroImage Clinical* 2019;22:101737. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101737
- Eggermont L., Swaab D.F., Hol E.M., Scherder E. Observation of hand movements by older persons with dementia: Effects on cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(4):366–74. DOI: 10.1159/000209311
- Marco-Garcia S., Ferrer-Quintero M., Usall J. et al. Facial emotion recognition in neurological disorders: A narrative review. *Rev Neurol* 2019;69(5):207–19. DOI: 10.33588/rn.6905.2019047
- Plata-Bello J. The study of action observation therapy in neurological diseases: A few technical considerations. InTech eBooks 2017. DOI: 10.5772/67651
- Khrulev A.E., Kuryatnikova K.M., Belova A.N. et al. Modern rehabilitation technologies of patients with motor disorders at an early rehabilitation of stroke. *Modern Technologies in Medicine* 2022;14(6 (eng)):64–78.
- Stoykov M.E., Madhavan S. Motor priming in neurorehabilitation. *J Neurol Physical Ther* 2015;39(1):33–42.
- Kim K. Action observation for upper limb function after stroke: Evidence-based review of randomized controlled trials. *J Phys Ther Sci* 2015;27(10):3315–7. DOI: 10.1589/jpts.27.3315
- Sale P., Ceravolo M.G., Franceschini M. Action observation therapy in the subacute phase promotes dexterity recovery in right hemisphere stroke patients. *Biomed Res Int* 2014;2014(4):457538. DOI: 10.1155/2014/457538

28. Celnik P., Webster B., Glasser D.M., Cohen L.G. Effects of action observation on physical training after stroke. *Stroke* 2008;39(6):1814–20. DOI: 10.1161/strokeaha.107.508184
29. Bhasin A., Srivastava M.P., Kumaran S. et al. Neural interface of mirror therapy in chronic stroke patients: A functional magnetic resonance imaging study. *Neurol India* 2012;60(6):570–6. DOI: 10.4103/0028-3886.105188
30. Michielsen M.E., Selles R.W., Van Der Geest J.N. et al. Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;25(3):223–33. DOI: 10.1177/1545968310385127
31. Harmsen W.J., Bussmann J.B., Selles R.W. et al. A mirror therapy–based action observation protocol to improve motor learning after stroke. *Neurorehabil Neural Rep* 2015;29(6):509–16.
32. Jaywant A., Ellis T.D., Roy S.H. et al. Randomized controlled trial of a home-based action observation intervention to improve walking in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(5):665–73. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.12.029
33. Pelosin E., Bove M., Ruggeri P. et al. Reduction of bradykinesia of finger movements by a single session of action observation in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Rep* 2013;27(6):552–60. DOI: 10.1177/1545968312471905
34. Pelosin E., Avanzino L., Bove M. et al. Action observation improves freezing of GAIT in patients with Parkinson’s disease. *Neurorehabil Neural Rep* 2010;24(8):746–52. DOI: 10.1177/1545968310368685
35. Bek J., Gowen E., Vögt S., et al. Observation and imitation of object-directed hand movements in Parkinson’s disease. *Sci Rep* 2023;13(1):18749. DOI: 10.1038/s41598-023-42705-x
36. Buccino G., Arisi D., Gough P.M. et al. Improving upper limb motor functions through action observation treatment: A pilot study in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(9):822–8. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04334.x
37. Tekkuş B., Mutluay F. Effect of community-based group exercises combined with action observation on physical and cognitive performance in older adults during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2023;18(12):e0295057. DOI: 10.1371/journal.pone.0295057
38. Catmur C., Walsh V., Heyes C. Associative sequence learning: the role of experience in the development of imitation and the mirror system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364(1528):2369–80.
39. Barchiesi G., Cattaneo L. Early and late motor responses to action observation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8(6):711–9.
40. Ubaldi S., Barchiesi G., Cattaneo L. Bottom-up and top-down visuomotor responses to action observation. *Cerebral Cortex* 2015;25(4):1032–41.
41. Feurra M., Blagovechtchenski E., Nikulin V.V. et al. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system during action observation. *Sci Rep* 2019;9:12858. DOI: 10.1038/s41598-019-49166-1
42. Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(2):79–92.
43. Rossini P.M., Rossi S., Pasqualetti P. et al. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cerebral Cortex* 1999;9(2):161–7.
44. Jahanshahi M., Obeso I., Rothwell J.C. et al. A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(12):719–32.
45. Kaji R. Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J Med Invest* 2001;48(3/4):142–6.
46. Mink J.W. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50(4):381–425.
47. Mink J.W. The basal ganglia and involuntary movements: Impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003;60(10):1365–8.
48. Rodriguez-Sabate C., Gonzalez A., Perez-Darias J.C. et al. The causal interaction in human basal ganglia. *Sci Rep* 2021;11(1):2989.
49. Sohn Y.H., Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res* 2004;158:397–404.
50. Wessel J.R., Aron A.R. On the globality of motor suppression: Unexpected events and their influence on behavior and cognition. *Neuron* 2017;93(2):259–80.
51. Marceglia S., Fiorio M., Foffani G. et al. Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during action observation in Parkinson’s disease. *Neuroscience* 2009;161(4):1027–36.
52. Alegre M., Rodríguez-Oroz M.C., Valencia M. et al. Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson’s disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Clin Neurophysiol* 2010;121(3):414–25.
53. Abdelhaleem N., Tawfek A., Abouamra H.S. et al. Combined effect of non-invasive brain stimulation with mirror therapy for improving motor function in patients with stroke: A systematic review with meta-analysis. *Curr Phys Med Rehabil Rep* 2024;1–15.

Вклад авторов

К. Нието-Доваль: разработка дизайна исследования, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 А.А. Рагимова: написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.О. Вязьмин: написание статьи;
 О.И. Шевцов: разработка моделей для эксперимента;
 М. Феурра: разработка дизайна исследования и руководство исследованием.

Authors’ contributions

C. Nieto-Doval: developing the study design, data analysis, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
 A.A. Ragimova: writing the article, reviewing publications on the topic of the article;
 A.O. Vyazmin: writing the article;
 O.I. Shevtsov: developing models for the experiment;
 M. Feurra: developing the study design and supervising the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

К. Нието-Доваль / C. Nieto-Doval: <https://orcid.org/0000-0003-3505-9056>
 А.А. Рагимова / A.A. Ragimova: <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>
 А.О. Вязьмин / A.O. Vyazmin: <https://orcid.org/0000-0003-2346-4222>
 О.И. Шевцов / O.I. Shevtsov: <https://orcid.org/0009-0008-3460-0633>
 М. Феурра / M. Feurra: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6764>

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

Финансирование. Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ) и стратегического проекта «Устойчивый мозг: нейрокогнитивные технологии адаптации, обучения, развития и реабилитации человека в изменяющейся среде» по программе развития НИУ ВШЭ в рамках участия в программе Минобрнауки России «Приоритет-2030». Программа «Приоритет-2030» реализуется в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Funding. The study was carried out within the framework of the National Research University “Higher School of Economics” (NRU HSE) Fundamental Research Program and the strategic project “Resilient Brain: Neurocognitive Technologies for Adaptation, Learning, Development, and Rehabilitation of a Person in a Changing Environment” under the NRU HSE development program as part of participation in the Priority 2030 program of the Ministry of Education and Science of Russia. The Priority 2030 program is implemented within the framework of the national project “Science and Universities”.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено этическим комитетом Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» в Москве. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the National Research University “Higher School of Economics”. All participants signed written informed consent to participate in the study.



Дифференциальный диагноз болезни великого русского художника И.Е. Репина

А.В. Горожанин^{1, 2}, А.Г. Федяков^{1, 2}, В.Е. Ловягина³

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

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

³Музей-усадьба И.Е. Репина «Пенаты»; Россия, 197738 Санкт-Петербург, пос. Репино, Приморское шоссе, 411

Контакты: Артем Григорьевич Федяков fedart@bk.ru

В 2024 г. исполнилось 180 лет со дня рождения великого живописца Ильи Ефимовича Репина, ярчайшего представителя реалистического направления академической живописи. Жизнь художника была омрачена болезнью, которая лишила его возможности работать правой рукой. И.Е. Репин, обладая непреодолимой волей к творчеству, переучился писать левой. Как при жизни, так и после смерти Ильи Ефимовича болезнь, лишившая его возможности рисовать правой рукой, не была диагностирована. В статье собраны сведения о болезни И.Е. Репина и проведена дифференциальная диагностика с патологией, которая может сопровождаться двигательными нарушениями руки и атрофией мышц кисти. Проведенный анализ, подкрепленный источниками литературы и прижизненными фотографиями, посмертный слепок правой кисти художника указывают на то, что причиной болезни Репина была прогрессирующая компрессионная нейропатия правого локтевого нерва. Приведенные исторические сведения о болезнях периферических нервов свидетельствуют о том, что этот диагноз не мог быть установлен при жизни художника.

Ключевые слова: история медицины, известные личности, искусство, И.Е. Репин, история болезни, дифференциальный диагноз, нейропатия локтевого нерва, «когтистая лапа»

Для цитирования: Горожанин А.В., Федяков А.Г., Ловягина В.Е. Дифференциальный диагноз болезни великого русского художника И.Е. Репина. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):51–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-51-57>

Differential diagnosis of the disease of the great Russian artist I. Repin

A.V. Gorozhanin^{1, 2}, A.G. Fedyakov^{1, 2}, V.E. Lovyagina³

¹S.P. Botkin Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

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

³The I. Repin museum-estate “The Penates”; 411 Primorskoe Shosse, Repino Settlement, Saint Petersburg 197738, Russia

Contacts: Artem Grigoryevich Fedyakov fedart@bk.ru

The year 2024 marks the 180th anniversary of the birth of the great artist Ilya Efimovich Repin, the brightest representative of the realist direction of academic art. The artist's life was overshadowed by a disease that deprived him of the ability to work with his right hand. I.E. Repin, with an irresistible will to create, re-trained to paint with his left hand. Repin's disease was not diagnosed both during his life and after his death. This article contains information about Ilya Repin's disease and differential diagnosis with pathology, which can be followed by motor disorders of the hand and atrophy of the hand muscles. The conducted analysis, supported by literature and lifetime photographs, postmortem cast of the artist's right hand indicate that the cause of Repin's disease was a progressive ulnar neuropathy. The given historical information about the diseases of peripheral nerves indicates that this diagnosis could not have been established during the artist's lifetime.

Keywords: history of medicine, famous personalities, art, I.E. Repin, case history, differential diagnosis, ulnar neuropathy, “clawed paw”

For citation: Gorozhanin A.V., Fedyakov A.G., Lovyagina V.E. Differential diagnosis of the disease of the great Russian artist I. Repin. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4)51–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-51-57>

Введение

Историческое исследование — особый тип научно-поиска, характеризующийся отсутствием возможности непосредственно наблюдать объект изучения. Исследователь основывается на косвенных данных, полученных из источников литературы, произведений искусства и других свидетельств [1]. Исторические сведения зачастую бывают неполными, неправильно интерпретированными современниками и искаженными в результате применения терминологии, которая со временем меняет свое значение. В ретроспективном медицинском исследовании для установления диагноза исторической личности важнейшее значение имеет дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз — это метод анализа в медицине, позволяющий отличить конкретное заболевание или состояние от других, схожих по клиническим признакам. Несмотря на свои особенности и сложность, ретроспективная диагностика является важным аспектом научного знания. Информация о конкретном заболевании позволяет оценить его влияние на жизнь человека (работу, поведение, поступки и т.д.) и предложить новые объяснения историческим фактам. Установленный диагноз не только дополняет историографию отдельной исторической личности, но и дает представление о том, каково было жить человеку с той или иной болезнью. Исторические медицинские сведения позволяют ответить на вопрос о возможности прижизненной диагностики и лечения. Именно поэтому ретроспективная диагностика заболевания известной исторической личности представляет интерес для специалистов разных научных направлений.

Цель исследования — собрать сведения о болезни И.Е. Репина и провести дифференциальную диагностику с патологией, которая может сопровождаться двигательными нарушениями руки и атрофией мышц кисти.

Материалы и методы

В исследовании применялись следующие методы: дифференциальный диагноз, исторический, сравнительный, доказательство от противного (*a contrario*). Материалами для исследования являлись следующие источники: письменные (воспоминания, мемуары, биографии), изобразительные (произведения живописи), материальные (посмертный гипсовый слепок правой кисти И.Е. Репина), фотоматериалы, научные сведения о болезнях.

Результаты

Жизнь художника. Илья Ефимович Репин (24 июля [5 августа] 1844 г., Российская империя — 29 сентября 1930 г., Куоккала, Финляндия) — русский живописец, один из самых влиятельных и разноплановых представителей реалистического направления академической живописи, писатель и педагог, воспитавший целую плеяду прославленных художников. Академик (с 1876 г.), профессор (с 1892 г.) и действительный член (с 1893 г.; по новому уставу) Императорской Академии художеств, член Товарищества передвижников (в 1878—1891 гг. и с 1891 г.) [2]. Репин остался в истории как пример художника, чье творчество навечно вплетено в человеческую цивилизацию и является ее неотъемлемой частью.

Болезнь художника. В начале 1890-х годов, когда Репин заканчивал работу над картиной «Запорожцы едят письмо турецкому султану», он почувствовал, что правая рука отказывается работать, и в начале 1900-х годов художник окончательно перешел к написанию картин левой рукой. Благодаря второй жене, Наталье Нордман, увлекавшейся фотографическим искусством, сохранились многие фотографии художника, дошедшие до нашего времени, запечатлевшие Репина после 1899 г., с уже имеющимся заболеванием правой руки [3].

К сожалению, в письмах художника и воспоминаниях Репина и его современников крайне мало сведений о его болезни. Отсутствуют и медицинские заключения того времени. В письме к Стасову 5 августа 1891 г. имеется упоминание о болезни: «...У меня ужасно устает правая рука писать». Художнику в это время было 47 лет. Однако, несмотря на болезнь, Репин нашел в себе силы продолжать заниматься любимым делом и научился работать левой рукой. О том, как художник рисовал левой рукой, свидетельствуют архивные фотографии. Обычно художники в левой руке держат палитру. В связи с болезнью по проекту самого И.Е. Репина была сконструирована оригинальная подвесная палитра, которая крепилась на поясе при помощи ремней, что давало возможность освободить обе руки для облегчения работы (рис. 1).

В 1898 г. Репин писал Жиркевичу: «...Пишу левой рукой, правая переутомлена». В биографических источниках нет никаких упоминаний о болевом синдроме в правой руке (что, конечно, не осталось бы неотмеченным), она «устает», «переутомлена», «слаба» и ограничивает творческие возможности художника. Имеются упоминания о том, что у Репина была атрофия мышц между большим и указательным пальцами



Рис. 1. И.Е. Репин в мастерской в Пенатах, 1905 г. Архив музея-усадьбы И.Е. Репина «Пенаты»

Fig. 1. I. Repin in the workshop in the Penates, 1905. Archive photo. Archive of the I. Repin's museum-estate "The Penates"

правой кисти. Сведений о перенесенных художником травмах (переломах костей рук, ключиц, позвоночника) нет.

Болезнь не мешала Репину заниматься физическим трудом и в целом пользоваться правой верхней конечностью. На фотодокументах отчетливо видно, что в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах правая рука художника функционировала, была сохранена хватательная функция правой кисти (рис. 2).

Как при жизни, так и после смерти И.Е. Репина болезнь, лишившая его возможности рисовать правой рукой и с которой художник прожил около 40 лет, не была диагностирована. Отсутствие диагноза, медицинского объяснения причин недуга породило ряд домыслов и умозрительных теорий, касающихся болезни художника. По одной из версий, причинами болезни стали интенсивная работа и постоянные переутомления, а также работа тяжелыми кистями (размеры которых порой превышали метр). По мистической версии, болезнь возникла из-за того, что Репин написал картину «Иван Грозный и сын его Иван 16 ноября 1581 года». Противники полотна заявляют, что художник изобразил события, не происходившие в реальности, за что и поплатился [4].

Дифференциальный диагноз. С целью дифференциальной диагностики рассмотрим заболевания, которые могут сопровождаться двигательными нарушениями руки и гипотрофией мышц кисти.



Рис. 2. И.Е. Репин копает котлован для пруда. Фотография Н.Б. Нордман, 1899 г. Архив музея-усадьбы И.Е. Репина «Пенаты»

Fig. 2. I. Repin digging a pit for a pond. Photo by N. Nordman, 1899. Archive of the I. Repin's museum-estate "The Penates"

Нервно-мышечная патология. Разные виды амиотрофий (боковой амиотрофический склероз), полинейропатии носят системный характер, обычно характеризуются двусторонним поражением конечностей и сокращают продолжительность жизни пациентов. Болезнь Хираяма характеризуется слабостью и атрофией мышц, преимущественно в миотомах C7, C8, Th1 в одной верхней конечности (около 90 % случаев), или асимметричным поражением обеих верхних конечностей (крайне редко встречается симметричное поражение рук) (рис. 3). Средний возраст начала заболевания – 18–19 лет. Отмечается временное усиление мышечной слабости при низкой температуре окружающей среды [5, 6]. Заболевание впервые описано Keizo Hirayama в 1959 г. как «ювенильная односторонняя мышечная атрофия верхней конечности», а термин «моно-мелическая амиотрофия» был введен M. Gourie-Devi



Рис. 3. Вид верхних конечностей у пациента с болезнью Хираяма. Отмечается выраженная гипотрофия мышц (стрелки) предплечья и кисти правой руки. Фотографии любезно предоставлены сотрудниками клиники «Ортоспайн» (г. Москва)

Fig. 3. The view of the upper extremities of a patient with Hirayama disease. There is marked muscle hypotrophy (arrows) of the forearm and right hand. The photos were kindly provided by the staff of the "Orthospine" clinic (Moscow)

и соавт. в 1984 г. Данное заболевание часто носит региональный спорадический характер и встречается преимущественно у мужчин азиатского происхождения.

Против этой версии свидетельствуют следующие данные: значительно поздний дебют заболевания (около 50 лет), приверженность И.Е. Репина к закаливанию и работе при низкой температуре (имеются воспоминания писателя И.А. Бунина, описывающего встречу с художником в мастерской, где «мороз как на улице») [3]. Указаний на то, что И.Е. Репин в родословной имел азиатские корни, нет.

Фокальная форма дистонии мышц кисти. Термин «писчий спазм» описывает неврологический синдром, характеризующийся своеобразным избирательным расстройством моторики руки, из-за которого письмо сильно затрудняется или становится невозможным, при этом выполнение других тонких движений кистью и пальцами, как правило, не изменено, но также бывает затруднено. В 1700-е г. «писчий спазм» рассматривали как «болезнь ремесленников», нередко называя его «профессиональной судорогой». Впервые классификация этого нарушения как фокальной формы дистонии была дана М.Р. Sheehy и С.Д. Marsden в 1982 г. [7]. При фокальной дистонии не бывает атрофии мышц, которая была отмечена у И.Е. Репина.

Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Инсульты обычно возникают в пожилом возрасте, оставляют после себя очаговые неврологические симптомы, двигательные нарушения, преимущественно по геми-типу, часто являясь причиной смерти. Характерная клиническая картина и течение острого нарушения мозгового кровообращения не соответствуют биографии И.Е. Репина.

Вертеброгенная патология. Остеохондроз шейного отдела позвоночника с хронической односторонней радикулопатией С7–С8. При прогрессировании дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника, усугублении стеноза позвоночного канала чаще всего развивается миелопатия, проявляющаяся проводниковой симптоматикой. В описываемом случае нет указаний на характерный болевой радикулярный синдром, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, упоминаний о проводниковых нарушениях.

Плексопатия с формированием дистального пареза по типу Дежерин-Клюмпке. Это неврологическое нарушение описано Августой Дежерин-Клюмпке в 1885 г. Дистальный парез обусловлен повреждением нижних стволов плечевого сплетения (С8–Т1) и проявляется двигательными нарушениями в дистальных отделах верхней конечности, которые варьируют от снижения мышечной силы до атрофии мышц и деформации кисти по типу «когтистая лапа». Пациенты жалуются на нейропатическую боль, которая начинается в шее и распространяется по ульнарной стороне руки. Наиболее частой причиной, приводящей к парезу по типу Дежерин-Клюмпке, является травма руки с гипераб-

дукцией и грубым натяжением нижнего ствола плечевого сплетения [8]. Биографические источники исключают значимые травмы и болевой синдром у И.Е. Репина, что позволяет исключить данную патологию.

Компрессионно-ишемические мононейропатии. В XIX веке разные нарушения чувствительности в кистях рук назывались акропарестезией, которая с 1890 г. рассматривалась в медицинских учебниках как отдельное заболевание. Термин “acroparesthesia” был предложен в 1890 г. J.A. Ormerod и применялся для описания многих болезней: карпального туннельного синдрома, нейропатии локтевого нерва, синдрома Рейно и т.п. Выдвигалось множество гипотез этиологии акропарестезии на протяжении всей ее 100-летней истории. Даже Рассел Брейн (Russell Brain), который в 1946–1947 гг. показал, что «синдром частичной атрофии мышц тенара» вызывается нарушением функции срединного нерва в результате его компрессии в запястном канале, не выявил, что чувствительные нарушения в кисти, такие как парестезии и боли, часто имеют то же происхождение. Выделение синдрома карпального канала как отдельного заболевания из обширной группы акропарестезий произошло в конце 1940-х – начале 1950-х годов [9]. Для синдрома карпального канала характерен выраженный нейропатический болевой синдром (особенно в ночное и утреннее время), гипо-, атрофия мышц тенара (рис. 4). На поздних стадиях болезни формируется деформация кисти по типу «обезьяньей лапы», приводящая к нарушению функции большого пальца. Отсутствие указаний на характерный болевой синдром, парестезии делает гипотезу о наличии синдрома запястного канала у И.Е. Репина несостоятельной.

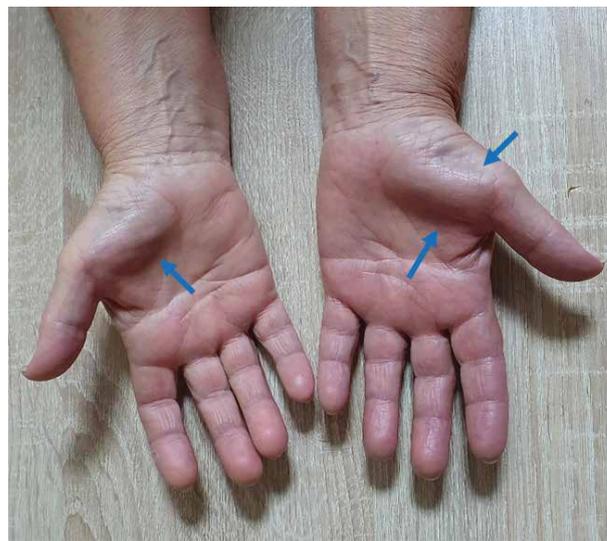


Рис. 4. Фотография кистей пациента с двусторонним карпальным синдромом. Стрелками указана гипотрофия мышц тенара, более выраженная слева

Fig. 4. A photo of the hands of a patient with bilateral carpal syndrome. The arrows indicate the hypotrophy of the thenar muscles, more pronounced on the left

Компрессионно-ишемическая нейропатия локтевого нерва. Эта патология связана с возможностью повреждения локтевого нерва в «узких местах» (туннелях) на уровне локтя или запястья. Синдром кубитального канала — самая частая нейропатия локтевого нерва, развивающаяся вследствие его компрессии на уровне локтевого сустава. Это распространенная туннельная нейропатия верхних конечностей, встречающаяся с частотой 24,7 случая на 100 тыс. человек в год [10]. Кубитальный синдром чаще наблюдается у мужчин, в возрасте 40–50 лет [11]. В 1878 г. впервые нейропатию локтевого нерва на уровне локтевого сустава в результате травмы локтя описал Ph. Panas, однако термин «кубитальный туннельный синдром» ввели J. Feindel и W. Stratford лишь в 1988 г. В большинстве случаев первыми симптомами являются онемение и парестезии в области иннервации локтевого нерва. Болевой синдром развивается крайне редко. По мере прогрессирования болезни развиваются гипо-, атрофии мышц кисти: гипотенора, ладонных и тыльных межкостных мышц, III и IV червеобразных мышц. Возникают грубые двигательные нарушения кисти, значительно нарушается моторика движений пальцев. В конечном итоге формируется деформация кисти по типу «когтистой лапы».

Синдром канала Гийона. Эпоним «канал Гийона» носит имя французского хирурга, который в 1861 г. описал анатомический фиброзно-костный туннель вдоль переднемедиальной части запястья. Синдром канала Гийона — относительно редкая нейропатия локтевого нерва, возникающая при его компрессии на уровне запястья. Основными причинами компрессии локтевого нерва на этом уровне являются наличие суставных ганглиев и хроническая травматизация нерва при повторяющихся движениях кисти [12, 13].

Имеются различия во внешнем виде деформации кисти, формирующейся при нейропатии локтевого нерва на разных уровнях, что носит название «локтевой парадокс». При поражении нерва в области запястья возникает сгибание IV–V пальцев как в пястно-фаланговых, так и в собственных суставах указанных пальцев, что формирует их более «когтистое» положение. При поражении локтевого нерва на уровне локтя не отмечается грубого сгибания в собственных суставах IV и V пальцев и таким образом деформация кисти выглядит менее выраженной [14].

Из приведенных исторических, биографических, литературных, фотографических данных и проведенного дифференциального диагноза следует, что наиболее вероятной патологией И.Е. Репина была компрессионно-ишемическая нейропатия правого локтевого нерва. Учитывая пол, возраст дебюта болезни, высокую частоту встречаемости, вероятнее всего, что художник страдал нейропатией локтевого нерва в кубитальном канале, менее вероятно — что у него имелся синдром канала Гийона.

Раскрытие тайны. Анализ имеющихся данных позволяет сформировать наиболее вероятную гипотезу о болезни художника. Однако эта информация носит теоретический характер, и для установления диагноза требуется весомое фактическое подтверждение.

У знаменитых людей того времени часто снимали посмертные маски, а у художников — слепок руки,



Рис. 5. Фотография посмертного слепка правой руки И.Е. Репина. Музей-усадьба И.Е. Репина «Пенаты»

Fig. 5. Photo of the posthumous cast of I. Repin's right hand. The I. Repin's museum-estate "The Penates"



Рис. 6. Фотография кисти пациента с синдромом кубитального канала справа. Контрактура по типу «когтистой лапы»: атрофия мышц кисти (стрелки), согнутое положение IV, V пальцев

Fig. 6. A photo of the hand of a patient with cubital syndrome. Claw foot type contracture: hand muscles atrophy (arrows), bent position of IV, V fingers

которой они создавали известные всем шедевры. Так и сын И.Е. Репина, Юрий Ильич Репин, после смерти отца снял слепок с его правой руки (рис. 5). В письме В.Ф. Зеелеру от 8 сентября 1934 г. Вера Ильинична Репина, старшая дочь Ильи Ефимовича, сообщала: «Брат перенес принадлежащие ему вещи в свой дом. У него очень удачная маска, посмертная, с папы, точно папа спит и его рука...».

На фотографии слепка правой кисти художника отчетливо видны изменения, характерные для деформации по типу «когтистой лапы», возникающей при прогрессирующей нейропатии локтевого нерва: атрофия мышц первого межпальцевого промежутка, червеобразных и межкостных мышц, умеренное согнутое положение мизинца и безымянного пальца (рис. 6). Отсутствие сгибательной контрактуры в собственных фалангах IV и V пальцев указывает на признаки поражения локтевого нерва на уровне локтевого сустава. Сопоставление внешнего вида посмертного слепка правой кисти И.Е. Репина и руки пациента с кубитальной нейропатией, отсутствие травматического анамнеза, болевого синдрома, сохранение активных движений в суставах правой руки художника, дебют заболевания в возрасте 40–50 лет, длительная продолжительность жизни на фоне заболевания (86 лет) позволяют ретроспективно установить диагноз: компрессионно-ишемическая нейропатия правого локтевого

нерва, гипотрофия мышц правой кисти с формированием контрактуры по типу «когтистой лапы».

Заключение

Данные проведенного дифференциального диагноза, литературные и фотографические источники, внешний вид посмертного слепка правой кисти художника указывают на то, что причиной болезни Ильи Ефимовича Репина была прогрессирующая туннельная нейропатия правого локтевого нерва — распространенное заболевание, часто встречающееся у мужчин 40–50 лет. Поражение локализуется на уровне кубитального канала, что приводит к атрофии собственных мышц кисти и грубому нарушению двигательной функции. Приведенные исторические сведения о развитии представлений о болезнях периферических нервов свидетельствуют о том, что диагноз не мог быть установлен при жизни художника. К сожалению, невозможно повернуть вспять время и воспользоваться достижениями современной медицины, которые позволяют устанавливать диагноз на ранних стадиях болезни и успешно лечить пациентов с компрессионно-ишемической нейропатией локтевого нерва. Описанный клинический случай болезни И.Е. Репина демонстрирует несокрушимую творческую волю, преодолевающую любые препятствия и дарующую возможность поражаться мастерству живописца потомкам, даже не подозревающим, какими трудами оно достигнуто.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мокринская А.И. Приемы изучения исторической личности как инструмент исторического познания (на примере личности императрицы Елизаветы Петровны). Гуманитарный научный вестник 2020;(10):54–9.
Mokrinskaya A.I. Methods of studying historical personality as a tool of historical knowledge (on the example of the personality of Empress Elizabeth Petrovna). Gumanitarnyy nauchnyy vestnik = Humanitarian Scientific Bulletin 2020;(10):54–9. (In Russ.).
2. Юденкова Т. Илья Репин: «Выражаться свободно». О некоторых особенностях творческого метода И.Е. Репина. Искусствознание 2019;(4):120–53.
Yudenkova T. Ilya Repin: "To express oneself freely". About some features of I.E. Repin's creative method. Iskusstvovoznanie = Art Studies 2019;(4):120–53. (In Russ.).
3. Бершедова Л.И., Набатникова Л.П., Рыжов Б.Н. Илья Репин: круг жизни. Системная психология и социология 2019;4(32):65–78. DOI: 10.25688/2223-6872.2019.32.4.06
Bershedova L.I., Nabatnikova L.P., Ryzhov B.N. Ilya Repin: Circle of life. Sistemnaya psikhologiya i sotsiologiya = Systemic Psychology and Sociology 2019;4(32):65–78. (In Russ.). DOI: 10.25688/2223-6872.2019.32.4.06
4. Карасева А.Т. Мистификация вокруг картины «Иван Грозный и сын его Иван 16 ноября 1581 года». Бизнес и дизайн ревю 2023;1(29):79–85.
Karaseva A.T. The hoax surrounding the painting "Ivan the Terrible and his son Ivan on November 16, 1581". Biznes i dizayn revyu = Business and Design Review 2023;1(29):79–85. (In Russ.).
5. Баранцевич Е.Р., Руденко Д.И., Посохина О.В. и др. Болезнь Хираяма. Описание клинического случая и обзор литературы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова 2017;24(1):79–85.
Barantsevich E.R., Rudenko D.I., Posokhina O.V. et al. Hirayama disease. Description of the clinical case and literature review. Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova = Scientific notes of I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University 2017;24(1):79–85. (In Russ.).
6. Wang H., Tian Y., Wu J. et al. Update on the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment of Hirayama disease. Front Neurol. 2022;12:811943. DOI: 10.3389/fneur.2021.811943
7. Шавловская О.А. Особенности терапии писчего спазма. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(2):143–8. DOI: 10.17116/jnevro201711721143-148
Shavlovskaya O.A. Writer's cramp therapy. Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;117(2):143–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711721143-148
8. Sakellariou V.I., Badilas N.K., Mazis G.A. et al. Brachial plexus injuries in adults: Evaluation and diagnostic approach. ISRN Orthop 2014;726103. DOI: 10.1155/2014/726103
9. Boskovski M.T., Thomson J.G. Acroparesthesia and carpal tunnel syndrome: A historical perspective. J Hand Surg Am 2014;39(9):1813–21. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.05.024.
10. Kelley N., Hubbard J., Belton M. Cubital tunnel compression neuropathy in the presence of an anomalous venous complex: A case study. JSES Rev Rep Tech 2023;3(3):427–30. DOI: 10.1016/j.xrrt.2023.04.001.
11. Nyman E., Dahlin L.B. The unpredictable ulnar nerve — ulnar nerve entrapment from anatomical, pathophysiological,

- and biopsychosocial aspects. *Diagnostics* 2024;14(5):489.
DOI: 10.3390/diagnostics14050489
12. Earp B.E., Floyd W.E., Louie D. et al. Ulnar nerve entrapment at the wrist. *J Am Acad Orthop Surg* 2014;22(11):699–706.
DOI: 10.5435/JAAOS-22-11-699
13. Coraci D., Loreti C., Piccinini G. et al. Ulnar neuropathy at wrist: Entrapment at a very “congested” site. *Neurol Sci* 2018;39:1325–31.
DOI: 10.1007/s10072-018-3446-7
14. Pillemer R. The ulnar nerve and ulnar claw hand: An explanation of the deformity. *Mega J Case Rep* 2023;6(11):2001–4.

Вклад авторов

А.В. Горожанин: разработка дизайна и концепции исследования, руководство научно-исследовательской работой;
А.Г. Федяков: анализ данных, проведение исследования, разработка методологии;
В.Е. Ловягина: получение данных для анализа, анализ данных.

Authors' contributions

A.V. Gorozhanin: development of the design and concept of the study, supervision of the research work;
A.G. Fedyakov: data analysis, conducting the study, development of the methodology;
V.E. Lovyagina: obtaining data for analysis, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Горожанин / A.V. Gorozhanin: <https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>
В.Е. Ловягина / V.E. Lovyagina: <https://orcid.org/0009-0004-8258-1802>
А.Г. Федяков / A.G. Fedyakov: <https://orcid.org/0000-0002-8807-3874>

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70>

Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q

Ю.О. Папина¹, Е.А. Мельник^{1, 2}, Е.Д. Белоусова¹, С.Б. Артемьева¹, А.В. Монахова¹, О.А. Шидловская¹, И.В. Шулякова¹, Д.В. Володавец¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Юлия Олеговна Папина papina.u@pedklin.ru

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q – одно из самых распространенных наследственных нервно-мышечных заболеваний у детей с аутосомно-рецессивным типом наследования. Гомозиготная делеция экзонов 7 или 7–8 гена *SMN1*, кодирующего белок выживаемости двигательного мотонейрона, ответственна за 95 % случаев. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием парезов, мышечных атрофий, утратой ранее приобретенных моторных навыков, дыхательной недостаточности и деформаций скелета. В последние годы внедрение патогенетической терапии значимо изменило траекторию естественного течения СМА: пациенты выживают, восстанавливают ранее утраченные моторные навыки и приобретают новые. Клиническая классификация, включающая 5 типов, достоверно не отражает функциональное состояние ребенка в динамике. В 2005 г. была предложена классификация по функциональному классу с учетом текущего статуса пациента: несидающий (лежачий), сидячий, ходячий. В статье описаны исторически сложившиеся понятия функционального класса у пациентов со СМА и используемые в клинических исследованиях и наблюдениях. На основании анализа доступной литературы нами предложены критерии отнесения пациентов со СМА к определенному функциональному классу, даны рекомендации по использованию классификации в реальной клинической практике.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, SMN, моторные навыки, функциональный класс, лежачий, несидающий, сидячий, ходячий

Для цитирования: Папина Ю.О., Мельник Е.А., Белоусова Е.Д. и др. Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):58–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70>

Functional class criteria identification in patients with spinal muscular atrophy 5q

Yu.O. Papina¹, E.A. Melnik^{1, 2}, E.D. Belousova¹, S.B. Artemyeva¹, A.V. Monakhova¹, O.A. Shidlovskaya¹, I.V. Shulyakova¹, D.V. Vlodayets¹

¹Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Yuliya Olegovna Papina papina.u@pedklin.ru

Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is one of the most common inherited neuromuscular diseases in children with an autosomal recessive type of inheritance. Homozygous deletion of exons 7 or 7–8 of the *SMN1* gene encoding the motor neuron survival protein is responsible for 95 % of cases. SMA is characterized by a steadily progressive course with the development of paresis, muscle atrophy, loss of previously acquired motor skills, respiratory failure and skeletal deformities. The introduction of pathogenetic therapy in recent years has significantly changed the trajectory of SMA – patients survive, restore previously lost motor skills and acquire new ones. The clinical classification, which includes 5 types of SMA, is currently not a reliable reflection of the functional state of the child in dynamics. In 2005, a functional classification was recommended based on the patient's current status: non-sitters (lying), sitters, and walkers.

The article provides a summary of historical concepts regarding functional classification in SMA patients, as well as the criteria used in clinical trials and observations. We proposed criteria for categorizing SMA patients into a specific functional class by analyzing the available literature and making recommendations on using the classification in real clinical practice.

Keywords: spinal muscular atrophy, SMN, motor skills, functional class, lying, non-sitting, sitting, walking

For citation: Papina Yu.O., Melnik E.A., Belousova E.D. et al. Functional class criteria identification in patients with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):58–70. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70>

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q – наследственное аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное гомозиготной делецией 7-го или 7–8-го экзонов гена *SMN1* (survival motor neuron 1 – ген выживаемости мотонейронов). Дефицит белка SMN приводит к дегенерации альфа-мотонейронов передних рогов спинного мозга и ствола головного мозга, что является причиной атрофии и прогрессирующей мышечной слабости разных групп мышц. СМА представляет собой широкий спектр фенотипов от тяжелых форм с дебютом в период внутриутробного развития плода до более легких с дебютом во взрослом возрасте и минимальными клиническими проявлениями. Естественное течение СМА имеет неуклонно прогрессирующий характер с утратой ранее приобретенных моторных навыков, развитием дыхательной недостаточности и деформаций скелета [1–5].

В 1992 г. на 4-м заседании Международного конгресса по СМА (Бонн, Германия) под эгидой Европейского нервно-мышечного центра (European Neuromuscular Centre, ENMC) была предложена кли-

ническая классификация СМА, включающая 5 типов в зависимости от возраста дебюта и максимальных двигательных навыков (табл. 1) [6–10].

Однако предложенная клиническая классификация не отражает двигательный статус пациента в динамике, а лишь демонстрирует максимальный уровень достигнутых моторных навыков при манифестации СМА. В связи с этим в 2007 г. в консенсусном заявлении о стандарте лечения СМА рекомендовано осуществлять мониторинг пациентов со СМА с учетом текущих максимально возможных двигательных (функциональных) навыков, т.е. их функционального класса (ФК) [11]. Тогда же впервые были даны рекомендации по уходу и наблюдению за пациентом в зависимости от ФК: несидачие (non-sitters), сидячие (sitters) и ходячие (walkers). Но обсуждаемые понятия ФК носили лишь описательный характер, не были введены четкие критерии отнесения пациента к тому или иному классу [11]. В 2017 г. впервые опубликован европейский протокол TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases – трансляционные исследования в Европе для оценки

Таблица 1. Клиническая классификация спинальной мышечной атрофии

Table 1. Spinal muscular atrophy clinical classification

Тип СМА SMA type	Возраст дебюта Age of onset	Максимально возможные двигательные навыки Maximal motor milestones
СМА 0 SMA 0	Внутриутробно Prenatal	Нет None
СМА 1, или болезнь Верднига–Гоффмана SMA 1, Werdnig–Hoffmann disease	<6 мес <6 months	Пациенты не могут переворачиваться, не сидят без поддержки Patients are not able to roll over, not sitting without support
СМА 2, или болезнь Дубовица SMA 2, Dubowitz disease	6–18 мес 6 to 18 months	Пациенты могут сидеть без поддержки, не могут ходить Patients able to sit without support, unable to walk
СМА 3, или болезнь Кугельберга–Веландер SMA 3, Kugelberg–Welander disease	>18 мес >18 months	Пациенты могут стоять и ходить без поддержки Patients able to stand and walk without support
СМА 4, взрослая форма SMA 4, adult form	>18 лет >18 years	Пациенты могут стоять и ходить без поддержки Patients able to stand and walk without support

Примечание. СМА – спинальная мышечная атрофия.

Note. SMA – spinal muscular atrophy.

и лечения в области нервно-мышечных заболеваний) по мультидисциплинарному наблюдению за пациентами со СМА, основанный на их разделении по ФК (табл. 2) [12].

Таблица 2. Функциональные классы детей и взрослых с диагнозом спинальной мышечной атрофии в соответствии с международными стандартами TREAT-NMD лечения спинальной мышечной атрофии 2017 г. [12]

Table 2. Spinal muscular atrophy functional classification, guidelines on international TREAT-NMD standards of spinal muscular atrophy care 2017 [12]

Функциональный класс Functional status	Определение Definition
Несидячие Non-sitters	Те, кто не может сидеть Those who are unable to sit
Сидячие Sitters	Те, кто может сидеть, но не может ходить Those who are able to sit but cannot walk
Ходячие Walkers	Те, кто может ходить Those who are able to walk

В российских клинических рекомендациях «Спинальная мышечная атрофия 5q у детей» от 2023 г. для лучшей адаптации к русскоязычной аудитории термин ФК «несидячий» заменен на «лежачий» [10]. Все подходы к определению объема обследования, выявлению осложнений, необходимой междисциплинарной помощи, а также рекомендации по ортопедической коррекции и реабилитации в клинических рекомендациях построены на принципе деления пациентов на ФК: лежачие, сидячие, ходячие.

К настоящему времени в России зарегистрированы 3 препарата этиопатогенетической терапии СМА: нусинерсен [13], ридсиплам [14] и онасемногена абепарвовек [15]. Современные методы лечения существенно изменили течение СМА: увеличиваются выживаемость и продолжительность жизни пациентов, улучшаются моторное развитие и функциональные возможности. Все это приводит к изменению исходного ФК [16–35]. Для определения моторного статуса, оценки естественного течения болезни и мониторинга эффективности терапии в настоящее время повсеместно используется

Таблица 3. Основные используемые моторные шкалы для оценки двигательных навыков при спинальной мышечной атрофии

Table 3. Main motor scales used for assessing motor skills in spinal muscular atrophy

Шкала Scale	Возраст применения Application age	Функциональный статус пациента Patient's functional status
Неврологическое обследование младенцев Хаммерсмит, раздел 2 (HINE-2)* [36] Hammersmith Infant Neurological Exam, part 2 (HINE-2)* [36]	С 0 мес Since 0 months	Любой Any type
Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нервно-мышечных заболеваниях (CHOP-INTEND)* [37] The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development (CHOP-INTEND)* [37]	С 0 мес, включая взрослых From 0 months and adults	Лежачие Non-sitters
	С 0 мес до 2 лет From 0 months to 2 years	Сидячие Sitters
Расширенная шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE)* [38] The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)* [38]	С 2 лет и старше From 2 years old and up	Сидячие и ходячие Sitters and walkers
Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (RULM)* [39] Revised Upper Limb Module (RULM)* [39]	С 2 лет и старше From 2 years old and up	Сидячие и ходячие Sitters and walkers
Оценка двигательной функции (MFM-32)* [40] Motor Function Measure (MFM-32)* [40]	С 2 лет и старше From 2 years old and up	Любой Any type
Оценка нервно-психического развития младенцев и детей раннего возраста Bayley-III* [41] The Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd edition (Bayley-III)* [41]	С 0 до 3 лет From 0 months to 3 years	Любой Any type
Тест 6-минутной ходьбы (6MWT)* [42, 43] 6-minute walk test (6MWT)* [42, 43]	С 3 лет и старше From 3 years old and up	Только ходячие Walkers only
Тест ходьбы или бега 10 м (10MWRT)* [44] 10-Meter Walk or Run test (10MWRT)* [44]	С 3 лет и старше From 3 years old and up	Только ходячие Walkers only

*Шкала в Российской Федерации не валидирована, для ее использования необходимо специальное обучение.

*The scale is not Russian validated and special training is required for its use.

клиническая оценка моторных навыков по функциональным релевантным моторным шкалам и тестам на время [10] (табл. 3).

Так как в настоящее время нет общепринятого мнения о том, какого пациента считать лежачим, сидячим, ходячим, мы видим важность разделения пациентов со СМА на ФК согласно сформулированным критериям. Это поможет врачам мультидисциплинарной команды оценивать состояние пациентов в динамике и определять объем необходимой медицинской помощи, а также даст возможность обобщить доступные данные об эффективности патогенетической терапии СМА.

Цель публикации – внесение предложений по формулированию критериев для исторически сложившихся ФК СМА на основании анализа литературы, результатов клинических исследований и реальной клинической практики.

Определение понятий функциональных классов в разных источниках литературы

Проанализированы разные источники литературы (1971–2024 гг.), включая наблюдательные когортные исследования, стандарты и данные реальной клинической практики, где оценивалось изменение функционального состояния пациентов со СМА как при естественном течении, так и на фоне проводимой патогенетической терапии. В табл. 4 представлено разделение пациентов на ФК, используемые в стандартах, консенсусах, клинических исследованиях, а также регистрах пациентов со СМА в разных странах мира.

Показано, что основные стандарты оказания медицинской помощи пациентам со СМА имеют описание ФК без четких критериев достижения моторных навыков [9–12, 49, 50].

Описание понятия лежачих пациентов практически не использовалось. В ряде исследований дано следующее определение: «лежачий» пациент – это пациент, не достигший навыка сидения без опоры и не способный выполнить критерии сидячего [11, 12, 17, 23–25, 27, 49, 51–55, 57, 58].

Описание критериев «сидячих» пациентов приводится лишь в отдельных источниках. В большинстве исследований под сидячим подразумевается пациент, способный сидеть без опоры [11, 12, 16, 23–27, 31, 35, 49, 56–59]. Критериями самостоятельного сидения без опоры были: по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – сидение без опоры в течение 10 с, по шкале BSID-III (пп. 22 и 26 субтеста оценки крупной моторики) – сидение без опоры в течение 5 и 30 с соответственно. По шкале MFM-32 в ряде исследований 1 баллу в п. 9 соответствует способность сидеть с опорой на одну руку в течение 5 с и дольше. В ряде исследований не указано время удержания данной позы либо использовалась шкала HINE-2, в которой время самостоятельного сидения также не определено. Со-

ответственно, характеристика сидячего пациента варьирует от способности сидеть, опираясь одной или двумя верхними конечностями, в течение 5 с до возможности сидеть без опоры 30 с [16–18, 20–31, 33–35, 51, 52, 55, 57, 58].

Для описания «ходячих» пациентов в некоторых источниках используется определение «пациенты, достигшие навыка самостоятельной ходьбы» без уточнения способа перемещения (с опорой или без нее), в других – «достигшие навыка самостоятельной ходьбы без поддержки» [11, 12, 16, 23–27, 31, 35, 49, 56–59]. Все оценки проводились без использования специализированных технических и ортопедических приспособлений. Определяющими данный навык критериями были варианты без уточнения пройденной дистанции, либо не меньше 5 самостоятельных шагов (критерии ВОЗ и шкала BSID-III, п. 43, субтест оценки крупной моторики), либо 10 м без посторонней помощи, либо больше 4 шагов (≥ 2 баллов по п. 20 шкалы HFMSSE). Соответственно, функциональный статус «ходячий» по критериям разных источников охватывает диапазон от возможности самостоятельно ходить, но без уточнения количества шагов, до преодоления дистанции 10 м [16, 19–35, 52, 55, 57, 58].

Таким образом, на основании данных из разных источников описание одного и того же пациента отличается в зависимости от используемых критериев. Это определяет высокую актуальность стандартизации оценки двигательных способностей пациентов с последующим отражением в сформулированном диагнозе.

Распределение пациентов со спинальной мышечной атрофией по функциональным классам

Внедрение в клиническую практику патогенетического лечения изменило фенотипы естественного течения СМА, так же как и подходы к оказанию медицинской помощи. Частота и объем диспансерного наблюдения, необходимость привлечения разных специалистов мультидисциплинарной команды (пульмонолога, кардиолога, эндокринолога, ортопеда и др.) напрямую зависят от имеющихся функциональных возможностей пациента [9, 10]. Для быстрой и простой оценки ФК пациента, на наш взгляд, самым оптимальным является использование широко распространенных, стандартизированных подходов описания моторных навыков (функциональных возможностей) пациента. Таким требованиям отвечают стандарты моторного развития ВОЗ, в которых нет таких понятий, как «лежачий», «сидячий» и «ходячий» ребенок, но дано подробное описание с критериями достижения 6 основных крупных моторных навыков: сидение, ползание, стояние у опоры, стояние без опоры, ходьба вдоль опоры и самостоятельная ходьба. Описаны процедура тестирования и временные интервалы достижения контрольных точек, выраженные в днях/месяцах [45–48].

Таблица 4. Определение функциональных классов в разных источниках литературы
Table 4. Functional class definitions in different sources of literature

Источник Source	Критерии Criteria		
	Несидячий, или лежащий Non-sitters, or lying	Сидячий Sitters	Ходячий Walkers
1	2	3	4
Консенсусы, стандарты, клинические рекомендации Consensuses, standards, clinical guidelines			
Группа многоцентровых исследований роста ВОЗ, 2006 г. [45–48] WHO Multicentre Growth Research Study, 2006 [45–48]	Не описаны Not available	Сидит без поддержки прямо ≥ 10 с Sits independently without support ≥ 10 sec	Ходит самостоятельно, делает ≥ 5 шагов Walks independently, takes ≥ 5 steps
Консенсус по стандартам медицинской помощи при СМА, 18–21 октября 2006 г. [11] Consensus statement for standard of care in SMA, 18–21 October 2006 [11]	Не сидит самостоятельно Does not sit up independently	Сидит самостоятельно без опоры, но не ходит без опоры* Sits independently without support, but does not walk without support*	Ходит самостоятельно без опоры Walks independently without support
Руководство по международным стандартам лечения СМА, 2017 г. [12] A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA [12]	Не сидит самостоятельно Does not sit up independently	Сидит самостоятельно без опоры, но не ходит без опоры* Sits independently without support, but does not walk without support*	Ходит самостоятельно без опоры Walks independently without support
Федеральное руководство по детской неврологии под ред. В.И. Гузевой [49] Federal Guidelines on Pediatric Neurology ed. by V.I. Guzeva [49]	Не сидит без опоры Does not sit up without support	Сидит без опоры, но не ходит без посторонней помощи* Sits independently without support, but does not walk without support*	Ходит самостоятельно Walks independently
Неврология: национальное руководство под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой [50] Neurology: A National Guidelines ed. by E.I. Gusev, A.N. Kononov, V.I. Skvortsova [50]	Не описаны Not available	Не описаны Not available	Не описаны Not available
Российские клинические рекомендации «Проксимальная СМА 5q» [9, 10] Russian Clinical Guidelines “Proximal SMA 5q” [9, 10]	Не описаны Not available	Не описаны Not available	Не описаны Not available
Исследования естественного течения СМА The natural course studies of SMA			
СМА 1-го типа: ретроспективное многоцентровое исследование (PNCR) [51] SMA type 1: a retrospective multicentre study (PNCR) [51]	Не может сидеть без опоры > 10 с Unable to sit unsupported > 10 sec	Сидит без опоры > 10 с Sits without support > 10 sec	Не описаны Not available

Продолжение табл. 4
Continuation of table 4

1	2	3	4
СМА 1-го типа: ретроспективное многоцентровое исследование в период с 2010 г. по октябрь 2014 г. путем сбора данных из баз данных США [52] SMA type 1: retrospective multicentre study from 2010 to October 2014 by collecting data from US databases [52]	Не описаны Not available	Не описаны Not available	Не описаны Not available
СМА 1-го типа: многоцентровое проспективное исследование естественного течения болезни, выполненное в сети NeuroNEXT [53, 54] SMA type 1: a multicentre prospective natural course of disease study performed in the network NeuroNEXT [53, 54]	Не описаны Not available	Не описаны Not available	Не описаны Not available
СМА 1-го типа: глобальное многоцентровое исследование ANCHOVY [55] SMA type 1: global multicentre study ANCHOVY [55]	Оценка шкалы HINE-2: не может сидеть без опоры HINE-2 assessment: unable to sit without support	Оценка шкалы HINE-2: может сидеть без опоры* HINE-2 assessment: able to sit without support	Оценка шкалы HINE-2: самостоятельная ходьба HINE-2 assessment: independent walking
Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование пациентов со СМА 2-го и 3-го типа [56] A multicentre prospective observational cohort study of type 2 and 3 SMA [56]	Не описаны Not available	Сидит без опоры* Sits without support*	Ходит самостоятельно Walks independently
Исследование NatHis-SMA у пациентов со СМА 2-го и 3-го типа [57, 58] NatHis-SMA study in patients with type 2 and 3 SMA [57, 58]	Пациенты с 0 баллов по пункту 9 шкалы MFM-32: опираясь одной верхними конечностями, не удерживает сидячее положение 5 с Patients with 0 score on item 9 of the MFM-32 scale: leaning with one or both upper limbs does not hold a sitting position for 5 sec	Пациенты с ≥ 1 баллом по пункту 9 шкалы MFM-32: опираясь одной или двумя верхними конечностями, удерживает сидячее положение 5 с Patients with ≥ 1 score on item 9 of the MFM-32 scale: leaning with one or both upper limbs holds a sitting position for 5 sec	Ходит без посторонней помощи ≥ 10 м Walks without assistance ≥ 10 meters
Совместное исследование естественного течения проксимальной СМА в детском и юношеском возрасте (СМА 2-го и 3-го типа): 569 пациентов [59] A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type 2 and 3 SMA): 569 patients [59]	Не описаны Not available	Сидит самостоятельно без опоры Sits independently without support	Ходит самостоятельно Walks independently
Клинические исследования применения лекарственных патогенетических препаратов Clinical trials on the administration of pathogenetic therapy			
Для СМА 1-го типа For type 1 SMA			
ENDEAR: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности нусинерсена фазы III у детей грудного возраста со СМА (NCT02193074) [16] ENDEAR: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 efficacy and safety study of nusinersen in infants with SMA (NCT02193074) [16]	Не описаны Not available	Оценка шкалы HINE-2: может сидеть без опоры* HINE-2 assessment: able to sit without support*	Оценка шкалы HINE-2: самостоятельная ходьба HINE-2 assessment: independent walking

Продолжение табл. 4
Continuation of table 4

1	2	3	4
<p>FIREFISH: многоцентровое исследование из 2 частей по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности рисдиплама у детей со СМА 1-го типа (NCT02913482) [17]</p> <p>FIREFISH: a two-part multicentre study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in children with type 1 SMA [17]</p>	<p>Не сидит без опоры ≥ 5 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 22</p> <p>Unable to sit unsupported ≥ 10 sec. on the large motor sub-test of the BSID-III scale, item 22</p>	<p>Сидит без опоры ≥ 5 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, пп. 22 и 26</p> <p>Sits unsupported ≥ 5 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, items 22 and 26</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>
<p>START: долгосрочное последовательное наблюдение за пациентами из AVXS-101-CL-101 (NCT03421977) [18]</p> <p>START: long-term follow-up of patients from AVXS-101-CL-101 (NCT03421977) [18]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 5, ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, пп. 22 и 26</p> <p>Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 5, ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, items 22 and 26</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>
<p>STRIVE: клинические испытания генозаместительной терапии для участников со СМА 1-го типа</p> <p>STRIVE-US: одногрупповое открытое исследование III фазы (NCT03306277) [19]</p> <p>STRIVE: clinical trial of gene replacement therapy for participants with type 1SMA</p> <p>STRIVE-US: single-group, open-label, phase 3 study (NCT03306277) [19]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 26</p> <p>Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, item 26</p>	<p>Проходит самостоятельно без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43</p> <p>Walks independently without assistance ≥ 5 steps on the large motor sub-test of the BSID-III scale, item 43</p>
<p>STRIVE-EU: клинические испытания однократной заместительной генной терапии для участников со СМА 1-го типа, многоцентровое одногрупповое открытое исследование III фазы (NCT03461289) [20]</p> <p>STRIVE-EU: clinical trial of a single gene replacement therapy for participants with type 1 SMA, multicentre, single-group, open-label, phase 3 study (NCT03461289) [20]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 26</p> <p>Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, item 26</p>	<p>Проходит самостоятельно, без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43</p> <p>Walks independently, unassisted ≥ 5 steps on the large motor sub-test of the BSID-III scale, item 43</p>
<p>Для СМА 2-го и 3-го типа For type 2 and 3 SMA</p>			
<p>CHERISH: многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы применения нусинерсена (NCT02292537) [21, 22]</p> <p>CHERISH: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of nusinersen administration (NCT02292537) [21, 22]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>

Продолжение табл. 4
Continuation of table 4

1	2	3	4
<p>SUNFISH: многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование препарата рисдиплам у детей, подростков и молодых пациентов (2–25 лет) со СМА 2-го и 3-го типа (NCT02908685) [23–25]</p> <p>SUNFISH: a multicentre international randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of risdiplam in children, adolescents and young patients (2–25 years of age) with type 2 and 3 SMA (NCT02908685) [23–25]</p>	<p>Пациенты с 0 баллов по п. 9 шкалы MFM-32: опираясь одной или двумя верхними конечностями, не удерживает сидячее положение 5 с</p> <p>Patients with a score of 0 on item 9 of the MFM-32 scale: leaning with one or both upper limbs does not hold a sitting position for 5 sec</p>	<p>Пациенты с ≥ 1 баллом по п. 9 шкалы MFM-32: опираясь одной или двумя верхними конечностями, удерживает сидячее положение 5 с</p> <p>Patients with ≥ 1 score on item 9 of the MFM-32 scale: leaning with one or both upper limbs holds a sitting position for 5 sec</p>	<p>Способность сделать >4 шагов без посторонней помощи – оценка 2 по п. 20 шкалы HFMSSE</p> <p>Ability to take >4 steps unaided – score of 2 on item 20 of the HFMSSE scale</p>
<p>STRONG: открытое сравнительное исследование I фазы безопасности и переносимости онасемногена абепаровека с возрастной дозой у сидячих пациентов со СМА с 3 копиями гена <i>SMN2</i> (NCT03381729) [26]</p> <p>STRONG: open comparative phase I study of the safety and tolerability of onasemnogene abeparovvec with increasing dose in sitting SMA patients with 3 copies of the <i>SMN2</i> gene (NCT03381729) [26]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с</p> <p>Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec</p>	<p>Ходит без посторонней помощи по ВОЗ ≥ 5 шагов</p> <p>Walks unassisted on WHO ≥ 5 steps</p>
<p>JEWELFISH: одноклупное открытое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики препарата рисдиплам у пациентов, ранее получавших другие методы лечения СМА (NCT03032172) [27]</p> <p>JEWELFISH: a single-group, open-label study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy (NCT03032172) [27]</p>	<p>Пациенты с 0 баллов по п. 9 шкалы MFM-32: опираясь одной или двумя верхними конечностями, не удерживает сидячее положение 5 с</p> <p>Patients with a score of 0 on item 9 of the MFM-32 scale: leaning with one or both upper limbs does not hold a sitting position for 5 sec</p>	<p>Пациенты с 1 баллом и более по п. 9 шкалы MFM-32: опираясь одной или двумя верхними конечностями, удерживает сидячее положение 5 с и не может пройти без посторонней помощи ≥ 10 м</p> <p>Patients with a score of ≥ 1 on item 9 of the MFM-32 scale: using one or both upper limbs to hold a sitting position for 5 seconds and unable to walk unaided for ≥ 10 meters</p>	<p>Ходит без посторонней помощи ≥ 10 м</p> <p>Walks unassisted ≥ 10 meters</p>
<p>Для предсимптоматических пациентов со СМА For presymptomatic SMA patients</p>			
<p>SPRINT: эффективность онасемногена абепаровека у детей с предсимптомной СМА, открытое многоцентровое исследование III фазы (NCT03505099) [28, 29]</p> <p>SPRINT: the efficacy of onasemnogene abeparovvec in children with presymptomatic SMA, an open-label multicentre phase 3 study (NCT03505099) [28, 29]</p>	<p>Не описаны</p> <p>Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 5, ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, пп. 22 и 26</p> <p>Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 5, ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, items 22 and 26</p>	<p>Проходит самостоятельно, без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43</p> <p>Walks independently, unaided ≥ 5 steps on the large motor sub-test of the BSID-III scale, item 43</p>

Окончание табл. 4
End of table 4

1	2	3	4
<p>RAINBOWFISH: открытое одностороннее многоцентровое клиническое исследование по изучению эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики ридиплама у младенцев в возрасте от рождения до 6 нед с генетически диагностированной и досимптоматической СМА (NCT03779334) [30]</p> <p>RAINBOWFISH: an open-label, single-group, multicentre clinical trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam in infants aged from birth to 6 weeks with genetically diagnosed and pre-symptomatic SMA (NCT03779334) [30]</p> <p>NURTURE: продолжающееся открытое исследование по оценке эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных доз нусинерсена у пациентов с генетически диагностированной и досимптоматической СМА (NCT02386553) [31]</p> <p>NURTURE: an ongoing open-label study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple doses of nusinersen in patients with genetically diagnosed and presymptomatic SMA (NCT02386553) [31]</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 5, ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, пп. 22 и 26 Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 5, ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, items 22 and 26</p>	<p>Проходит самостоятельно, без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43 Walks independently, unaided ≥ 5 steps on the large motor sub-test of the BSID-III scale, item 43</p>
<p>RegistAME: испанский регистр пациентов со СМА в Испании. Данные по состоянию на 18 октября 2023 г. [32]</p> <p>RegistAME: Spanish registry of patients with SMA in Spain. Data as of 18 October 2023 [32]</p> <p>RESTORE: проспективный многонациональный регистр пациентов с генетически подтвержденной СМА, получавших монотерапию онасемногеном абепарвексом [33, 34]</p> <p>RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy treated with onasemnogene aberparvovec monotherapy [33, 34]</p> <p>Исследование неходячих детей со СМА 2-го и 3-го типа во время лечения нусинерсеном: проспективное 3-летнее исследование реестра SMARTCARE [35] A study of non-walking children with type 2 and 3 SMA at the time of treatment with nusinersen: a prospective 3-year SMARTCARE registry study [35]</p> <p>Исследование SMART Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со СМА [60] SMART Retro study: retrospective analysis of data from the Russian registry of patients with SMA [60]</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Сидит без опоры по ВОЗ ≥ 10 с и/или ≥ 30 с по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 26 Sits unsupported for WHO ≥ 10 sec, and/or ≥ 30 sec on the large motor subtest of the BSID-III scale, item 26</p>	<p>Проходит самостоятельно, без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43 и по критериям ВОЗ Walks independently, unaided ≥ 5 steps on the large motor subtest of the BSID-III scale, item 43 and WHO criteria</p>
Регистры пациентов со СМА SMA patient registries			
<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Проходит без поддержки ≥ 10 м Walks without support ≥ 10 meters</p>
<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Проходит самостоятельно, без посторонней помощи ≥ 5 шагов по субтесту крупной моторики шкалы BSID-III, п. 43 и по критериям ВОЗ Walks independently, unaided ≥ 5 steps on the large motor subtest of the BSID-III scale, item 43 and WHO criteria</p>
<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Проходит без посторонней помощи по ВОЗ ≥ 5 шагов Walks unassisted on WHO ≥ 5 steps</p>
<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Не описаны Not available</p>	<p>Проходит без посторонней помощи по ВОЗ ≥ 5 шагов Walks unassisted on WHO ≥ 5 steps</p>

* *Время сидения и способ достижения данной позы не уточняются.*

Примечание. СМА – спинальная мышечная атрофия; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

* *Sitting time and the method of achieving this posture are not specified.*

Note. SMA – spinal muscular atrophy; WHO – World Health Organization.

Таблица 5. Характеристики функциональных классов пациентов со спинальной мышечной атрофией
Table 5. Functional class characteristics with spinal muscular atrophy patients

Функциональный класс Functional status	Определение Definition
Лежачий Non-sitters	Пациент, не достигший навыка сидеть самостоятельно без опоры* в течение 10 с Patient who has not achieved the skill of sitting independently without support* within 10 sec
Сидячий Sitters	Пациент, достигший навыка сидеть самостоятельно без опоры*, без уточнения способа достижения положения «сидя», в течение 10 с Patient who has achieved the skill of sitting independently without support*, without specifying the method of achieving the “sitting” position, within 10 sec
Ходячий Walkers	Пациент, достигший навыка ходить без посторонней помощи и приспособлений** босиком не меньше 5 шагов, без ограничения времени Patient who has achieved the ability to walk unassisted and unaided** barefoot for at least 5 steps, with no time limit

*Опорой считается любое средство поддержки, включая опору на руки (например, на локти), на себя, сидение в корсете, опору на жесткую поверхность спиной, использование поддержки другим человеком или сидение с опорой в специализированном кресле.

**Под посторонней помощью понимаются опора на руку сопровождающего, опора на ходунки, использование любых иных вспомогательных средств, включая ортезы или ортопедические приспособления.

*Support is defined as any form of assistance, including supporting yourself with your arms (e.g. elbows), sitting in a corset, supporting yourself with your back on a hard surface, using support from another person, or sitting with support in a specialised chair.

** Assistance is defined as support on the arm of an attendant, support on a walker, use of any other aids, including cut-offs or orthopaedic devices.

Внедрение стандартизированного подхода оценки моторных навыков позволит оценивать пациентов со СМА по единому образцу, что даст любому специалисту мультидисциплинарной команды возможность получить одинаковое представление о состоянии пациента в соответствии с его ФК и позволит придерживаться единообразия в тактике ведения и своевременного вмешательства для предотвращения осложнений.

На основании продемонстрированного выше анализа литературы предлагаем в реальной клинической практике разделять пациентов со СМА на ФК, используя критерии достижения моторных навыков, сформулированные в стандартах моторного развития ВОЗ (табл. 5).

Важно подчеркнуть, что при оценке предсимптоматических детей со СМА, т.е. без клинических проявлений, но имеющих выявленную при расширенном неонатальном скрининге гомозиготную делецию в *SMN1* [61, 62], также необходимо следовать стандартам ВОЗ для оценки достижения всех этапов моторного развития, учитывая в том числе возраст достижения этих навыков. У данной когорты пациентов возраст задержки достижения любого моторного навыка имеет особое значение как возможное проявление клинических симптомов СМА.

Для отображения моторных возможностей пациентов со СМА в динамике независимо от того, получает ребенок патогенетическое лечение или нет, по нашему мнению, кроме типа СМА в диагнозе необходимо ука-

зывать ФК пациента. Например, если ребенок со СМА 3-го типа может сидеть без опоры и без использования корсета минимум 10 с, основной диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра в этом случае будет следующим: **(G12.1) Спинальная мышечная атрофия, 3-й тип, функциональный класс «сидячий»**. Вторым примером: **(G12.0) Спинальная мышечная атрофия, 1-й тип, функциональный класс «ходячий»**, если ребенок со СМА 1-го типа ходит и может пройти больше 5 шагов самостоятельно без обуви. Если ребенок со СМА 1-го типа не может сидеть без опоры и без корсета, диагноз следует сформулировать следующим образом: **(G12.0) Спинальная мышечная атрофия, 1-й тип, функциональный класс «лежачий»**. Диагноз ребенка с генетически подтвержденной СМА, получившего патогенетическую терапию на предсимптоматической стадии болезни, будет следующим: **(G12.1) Спинальная мышечная атрофия, функциональный класс «ходячий»**, если ребенок может пройти больше 5 шагов без ортопедических приспособлений и обуви.

Клинический тип СМА устанавливается при наличии симптомов до патогенетического лечения в соответствии с клинической классификацией, остается без изменений на протяжении всей жизни и не зависит от смены функциональных возможностей пациента в динамике. ФК пациента, по нашему мнению, должен быть вынесен в диагноз и в случае изменения моторных навыков может быть скорректирован. Детям, получившим лечение на доклинической стадии, диагноз

устанавливается без конкретного типа СМА, но с уточнением ФК в динамике.

При накоплении клинического опыта и данных более глубокого изучения изменений фенотипа у пациентов со СМА на фоне патогенетического лечения в будущем, вероятно, потребуется более детальное разделение пациентов на ФК в зависимости от их функциональных возможностей. Например, такие моторные навыки, как способность ползать, переворачиваться, стоять или бегать, могут являться «новыми» ФК и будут нуждаться в стандартизации критериев и разработке подходов к ведению мультидисциплинарной командой.

Выводы

В последние годы внедрение патогенетической терапии значимо изменило траекторию естественного течения СМА: пациенты выживают, приобретают новые и восстанавливают ранее утраченные моторные

навыки. Клиническая классификация СМА 5q, включающая 5 типов, достоверно не отражает функциональное состояние ребенка в динамике.

Приведен обзор литературы по определению критериев ФК пациентов со СМА: лежачий, сидячий, ходячий. Предложены стандартизированные критерии разделения пациентов со СМА на ФК для использования в реальной практике врачей, составляющих мультидисциплинарную команду, и приведены примеры указания ФК в диагнозе. Данный подход может повысить достоверность межэкспертной оценки, а также даст возможность более персонализированно учитывать индивидуальные особенности пациентов со СМА, адекватно определять объем, цели и задачи реабилитации, респираторной и нутритивной поддержки и тем самым улучшить качество мультидисциплинарного наблюдения на фоне проводимого патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ross L.F., Kwon J.M. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews* 2019;20(8):e437–51. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437
- Kolb S.J., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: A timely review. *Arch Neurol* 2011;68(8):979–84. DOI: 10.1001/archneurol.2011.74
- Ахьямова М.А., Шагина О.А., Поляков А.В. Факторы, модифицирующие течение спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(4):62–73. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73
- Akhkiamova M.A., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Factors modifying the course of spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):62–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-62-73
- Darras B.T. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(3):743–66. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.010
- Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Артемьева С.Б. и др. Точковые мутации в гене *SMN1* у больных проксимальной спинальной мышечной атрофией I–IV типа, имеющих одну копию гена *SMN1*. *Генетика* 2015;9(51):1075–82. DOI: 10.7868/s0016675815080123
- Zabnenkova V.V., Dadali E.L., Artemyeva S.B. et al. *SMN1* gene point mutations in type I–IV proximal spinal muscular atrophy patients with a single copy of SMN1. *Genetika = Genetics* 2015;9(51):1075–82. (In Russ.). DOI: 10.7868/s0016675815080123
- Munsat T., Davies K. International SMA Consortium Meeting (26–28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992;2(5–6):423–8. DOI: 10.1016/s0960-8966(06)80015-5
- Verhaart I.E.C., Robertson A., Wilson I.J. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. DOI: 10.1186/s13023-017-0671-8
- Finkel R., Bertini E., Muntoni F., Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy, 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):593–602. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.009
- Клинические рекомендации «5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия». Выпуск 2025. Взрослые. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/780_1. Clinical recommendations “5q-associated spinal muscular atrophy”. Vol. 2025. Adults. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/780_1. (In Russ.).
- Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q». 2023–2025. Дети. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. Clinical recommendations “Proximal spinal muscular atrophy 5q”. 2023–2025. Children. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. (In Russ.).
- Wang C.H., Finkel R.S., Bertini E.S. et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49. DOI: 10.1177/0883073807305788
- A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA. *Spinal Muscular Atrophy. UK, Cure SMA, SMA Europe, 2017*. Available at: <https://smacare.guide/>.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нусинерсен. Регистрационный номер ЛП-(005730). Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392. Instructions for medical use of the drug Nusinersen. Registration number LP-(005730). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392. (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Рисдиплам. Регистрационный номер ЛП-006602. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243. Instructions for medical use of the drug Risdiplam. Registration number LP-006602. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243. (In Russ.).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онасемноген абепарвовек. Регистрационный номер ЛП-(001462)-(РГ-РУ). Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. Instructions for medical use of the drug Onasemnogen abeparovvec. Registration number LP-(001462)-(RG-RU). Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. (In Russ.).
- Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T. et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–32. DOI: 10.1056/nejmoa1702752

17. Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M. et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021;385(5):427–35. DOI: 10.1056/nejmoa2102047
18. Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R. et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1713–22. DOI: 10.1056/nejmoa1706198
19. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. et al. Onasemnogene abeparvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of *SMN2* (STRIVE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(4):284–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
20. Mercuri E., Muntoni F., Baranello G. et al. Onasemnogene abeparvec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(10):832–41. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9
21. Haché M., Swoboda K.J., Sethna N. et al. Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience. *J Child Neurol* 2016;31(7):899–906. DOI: 10.1177/0883073815627882.
22. Mercuri E., Darras B.T., Chiriboga C.A. et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018;378(7):625–35. DOI: 10.1056/nejmoa1710504
23. Mercuri E., Deconinck N., Mazzone E.S. et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21(1):42–52. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7
24. Mercuri E., Baranello G., Boespflug-Tanguy O. et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol* 2023;30(7):1945–56. DOI: 10.1111/ene.15499
25. Oskoui M., Day J.W., Deconinck N. et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol* 2023;270(5):2531–46. DOI: 10.1007/s00415-023-11560-1.
26. Finkel R.S., Darras B.T., Mendell J.R. et al. Intrathecal onasemnogene abeparvec for sitting, nonambulatory patients with spinal muscular atrophy: Phase I ascending-dose study (STRONG). *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):389–404. DOI: 10.3233/JND-221560
27. Chiriboga C.A., Bruno C., Duong T. et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: An interim analysis from the JEWELFISH study. *Neurol Ther* 2023;12(2):543–57. DOI: 10.1007/s40120-023-00444-1
28. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: The Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1381–9. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
29. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvec for presymptomatic infants with three copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy: The Phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1390–7. DOI: 10.1038/s41591-022-01867-3
30. Finkel R., Farrar M., Vlodayts D. et al. RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscul Disord* 2022;32:S85, S86. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.07.183
31. De Vivo D.C., Bertini E., Swoboda K.J. et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):842–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
32. Cattinari M.G., de Lemus M., Tizzano E. RegistrAME: The Spanish self-reported patient registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):1–13. DOI: 10.1186/s13023-024-03071-7
33. Finkel R.S., Day J.W., De Vivo D.C. et al. RESTORE: A prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy – rationale and study design. *J Neuromuscul Dis* 2020;7(2):145–52. DOI: 10.3233/JND-190451
34. Servais L., Day J.W., De Vivo D.C. et al. Real-world outcomes in patients with spinal muscular atrophy treated with onasemnogene abeparvec monotherapy: Findings from the RESTORE Registry. *J Neuromuscul Dis* 2024;11(2):425–42. DOI: 10.3233/JND-230122
35. Pechmann A., Behrens M., Dörnbrack K. et al. Improved upper limb function in non-ambulant children with SMA type 2 and 3 during nusinersen treatment: A prospective 3-years SMARtCARE registry study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):1–10. DOI: 10.1186/s13023-022-02547-8
36. Bishop K.M., Montes J., Finkel R.S. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammsmith infant neurological exam. Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve* 2018;57(1):142–6. DOI: 10.1002/mus.25705
37. Glanzman A.M., McDermott M.P., Montes J. et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther* 2011;23(4):322–6. DOI: 10.1097/PEP.0b013e3182351f04
38. Pera M.C., Coratti G., Forcina N. et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017;17(1):1–10. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9
39. Mazzone E.S., Mayhew A., Montes J. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55(6):869–74. DOI: 10.1002/mus.25430
40. Trundell D., Le Scouiller S., Gorni K. et al. Validity and reliability of the 32-item motor function measure in 2- to 5-year-olds with neuromuscular disorders and 2- to 25-year-olds with spinal muscular atrophy. *Neurol Ther* 2020;9(2):575–84. DOI: 10.1007/s40120-020-00206-3
41. Del Rosario C., Slevin M., Molloy E.J. et al. How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2021;106(2):108–12. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319063
42. Dunaway Young S., Montes J., Kramer S.S. et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2016;54(5):836–42. DOI: 10.1002/mus.25120
43. Goodwin A.M., Cornett K.M.D., McKay M.J. et al. Limitations of 6-minute walk test reference values for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2020;61(3):375–82. DOI: 10.1002/mus.26794
44. Krosschell K.J., Townsend E.L., Kiefer M. et al. Natural history of 10-meter walk/run test performance in spinal muscular atrophy: A longitudinal analysis. *Neuromuscul Disord* 2022;32(2):125–34. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.08.010
45. Витебская А.В. Стандарты роста и развития детей от 0 до 5 лет. История создания и особенности применения. *Педиатрия* 2015;13(13):80–4. Vitebskaya A.V. Growth standards for children under five: History of development and specific approaches to their use. *Pediatriya = Pediatrics* 2015;13(13):80–4. (In Russ.).
46. Wijnhoven T.M., de Onis M., Onyango A.W. et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull* 2004;25(1 Suppl):S37–45. DOI: 10.1177/15648265040251S105
47. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:86–95. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x
48. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of sex differences and heterogeneity in motor milestone attainment among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:66–75. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02377.x
49. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016. 656 с. Federal Guide to Child Neurology. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: MK, 2016. 656 p. (In Russ.).
50. Неврология: национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.

- Neurology: National Guidelines. Ed. by E.I. Gusev, A.N. Kononov, V.I. Skvortsova. 2nd edn., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.).
51. Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83(9):810–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000741
 52. De Sanctis R., Coratti G., Pasternak A. et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul. Disord* 2016;26(11):754–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.10.002
 53. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W. et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(2):132–45. DOI: 10.1002/acn3.283
 54. Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W. et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017;82(6):883–91. DOI: 10.1002/ana.25101
 55. Cances C., Vlodavets D., Comi G.P. et al. Natural history of type I spinal muscular atrophy: A retrospective, global, multicenter study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):1–11. DOI: 10.1186/s13023-022-02455-x
 56. Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 2 and 3: Functional outcomes over 1 year. *Arch Neurol* 2011;68(6):779–86. DOI: 10.1001/archneurol.2010.373
 57. Annoussamy M., Seferian A.M., Daron A. et al. Natural history of type 2 and 3 spinal muscular atrophy: 2-year NatHis-SMA study. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(2):359–73. DOI: 10.1002/acn3.51281
 58. Chabanon A., Seferian A.M., Daron A. et al. NatHis-SMA study group. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One* 2018;13(7):e0201004. DOI: 10.1371/journal.pone.0201004
 59. Zerres K., Rudnik-Schöneborn S., Forrest E. et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 1997;146(1):67–72. DOI: 10.1016/s0022-510x(96)00284-5
 60. Влодавец Д.В., Щагина О.А., Поляков А.В. и др. Исследование SMARt Retro: ретроспективный анализ данных российского регистра пациентов со спинальной мышечной атрофией. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(3):54–71. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71
 61. Vlodavets D.V., Shchagina O.A., Polyakov A.V. et al. SMARt Retro study: A retrospective data analysis of the Russian registry of patients with spinal muscular atrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):54–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-54-71
 62. Mikhalchuk K., Shchagina O., Chukhrova A. et al. Pilot program of newborn screening for 5q spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonatal Screen* 2023;9(2):29. DOI: 10.3390/ijns9020029
 63. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Журнал «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского* 2024;103(1):16–29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29
 64. Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2024;103(1):16–29. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29

Вклад авторов

Ю.О. Папина: обзор публикаций по теме статьи, написание статьи, формулирование выводов;
 Е.А. Мельник: анализ полученных данных, редактирование статьи, формулирование выводов;
 Е.Д. Белоусова: координация исследования;
 С.Б. Артемьева: координация исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 А.В. Монахова, О.А. Шидловская, И.В. Шулякова: анализ полученных данных;
 Д.В. Влодавец: концепция статьи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи, формулирование выводов.

Authors' contributions

Yu.O. Papina: review of publications on the topic of the article, writing the article, formulation conclusions;
 E.A. Melnik: analysis of the obtained data, article editing, formulation conclusions;
 E.D. Belousova: study coordination;
 S.B. Artemyeva: study coordination, review of publications on the topic of the article;
 A.V. Monakhova, O.A. Shidlovskaya, I.V. Shulyakova: analysis of the obtained data;
 D.V. Vlodavets: conception of the article, review of publications on the subject of the article, editing the article, formulating conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>
 Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
 Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 А.В. Монахова / A.V. Monakhova: <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
 О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
 И.В. Шулякова / I.V. Shulyakova: <https://orcid.org/0009-0006-6335-9995>
 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. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.11.2024. **Принята к публикации:** 19.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 26.11.2024. **Accepted for publication:** 19.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.



Исследовательское и клиническое значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у детей с черепно-мозговой травмой: обзор метода

Д.С. Каньшина¹, Т.А. Ахадов¹, С.С. Никитин²

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

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

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

Согласно исследованиям, транскраниальная магнитная стимуляция имеет потенциал в качестве неинвазивного прогностического метода количественной оценки нейрофизиологических изменений головного мозга после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В патофизиологической основе изменений параметров транскраниальной магнитной стимуляции при ЧМТ лежат нарушение регуляции высвобождения нейромедиаторов, изменение экспрессии рецепторов, повреждение интернейронов и микроцитохитотектоники, что провоцирует нарушение функционального баланса между корковым возбуждением и торможением.

Особенностью детской популяции с последствиями ЧМТ оказалась уязвимость тормозных механизмов интернейронов за счет снижения уровня ГАМК_B-рецепторов опосредованного коркового торможения.

Целью настоящей публикации стал анализ наиболее информативных параметров диагностической транскраниальной магнитной стимуляции в детской популяции с последствиями ЧМТ на основе имеющейся литературы.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, черепно-мозговая травма, порог моторного ответа, вызванный моторный ответ, время центрального моторного проведения, период молчания, коротколатентное афферентное торможение, длиннолатентное внутрикорковое торможение, интракортикальное ингибирование, интракортикальное возбуждение

Для цитирования: Каньшина Д.С., Ахадов Т.А., Никитин С.С. Исследовательское и клиническое значение диагностической транскраниальной магнитной стимуляции у детей с черепно-мозговой травмой: обзор метода. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):71–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-71-76>

Research and clinical application of transcranial magnetic stimulation in children with head injury: method overview

D.S. Kanshina¹, T.A. Akhadov¹, S.S. Nikitin²

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

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

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

According to research, transcranial magnetic stimulation has potential as a non-invasive prognostic method to quantify neurophysiological changes of brain after traumatic brain injury (TBI). The pathophysiological basis of changes in transcranial magnetic stimulation parameters in TBI includes impaired regulation of neurotransmitter release, changes in receptor expression, damage to interneurons and microcytoarchitectonics, which provokes a disturbance in the functional balance between cortical excitation and inhibition.

The vulnerability of inhibitory mechanisms of interneurons due to decreased levels of GABA_B receptor-mediated cortical inhibition was found to be a peculiarity of the pediatric population with the consequences of TBI.

The purpose of this publication was to analyze the most informative parameters of diagnostic transcranial magnetic stimulation in the pediatric population with the consequences of TBI based on the available literature.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, traumatic brain injury, motor response threshold, evoked motor potential, central motor conduction time, silent period, short-latency afferent inhibition, long-latency intracortical inhibition, intracortical inhibition, intracortical excitation

For citation: Kanshina D.S., Akhadov T.A., Nikitin S.S. Research and clinical application of transcranial magnetic stimulation in children with head injury: method overview. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):71–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-71-76>

Безопасность и информативность метода

В 2016 г. группа авторов провела изучение коркового баланса возбуждения—торможения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у детей после легкой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), продемонстрировав хорошую переносимость ТМС и доказав, что любые зарегистрированные нежелательные явления были легкими или умеренными и не отличались от нежелательных явлений в группе контроля (дети с нормотипичным развитием) [1]. Одно из самых значимых нежелательных явлений при использовании ТМС у детей с последствиями ЧМТ — провокация судорожных приступов, которая чаще встречается при использовании ритмической ТМС, в частности высокочастотных протоколов с короткими (<20 с) межстимульными интервалами [2]. Важное клиническое наблюдение было описано S.M. McClintock и соавт. в 2012 г., акцентировавшими внимание на необходимости оценки контралатеральной руки во время стимуляции на предмет наличия подергиваний или движений как индикатора распространения индукции и провокации развития генерализованного тонико-клонического приступа. При этом, по мнению авторов, приступ может развиваться даже у пациента, не имеющего факторов риска в анамнезе [2]. В случае наличия у пациента ЧМТ риск развития эпилептических приступов коррелирует с тяжестью повреждения структур головного мозга (ГМ). По мнению I. Reti и соавт., ЧМТ ассоциируется с повышенным риском развития как ранних, так и поздних эпилептических приступов, в связи с чем предпочтительнее использовать низкочастотную стимуляцию как менее иктогенную [2]. Системный обзор 2015 г., посвященный информативности ТМС при ЧМТ легкой степени тяжести, продемонстрировал значимость временного интервала исследования в части количественной оценки параметров ТМС при краткосрочных (до 12 мес), среднесрочных (до 5 лет) и долгосрочных (>5 лет) симптомах [3].

Порог моторного ответа

При ЧМТ легкой степени тяжести значения порога моторного ответа (ПМО) оказались равнозначными с таковыми в группе контроля [1, 4]. В случае ЧМТ средней степени тяжести малочисленность исследований, особенности их дизайна и смещение вы-

борки в сторону взрослой популяции не позволяли сделать однозначных выводов. Так, в исследовании А. Chistyakov и соавт. в 2001 г., проведенном в течение первых 2 нед после травмы, было продемонстрировано значительное повышение ПМО у пациентов с ЧМТ средней степени тяжести. При этом его изменение сопровождалось заметным снижением отношения амплитуд вызванного моторного ответа (ВМО) к М-волне, которое имело латерализацию в соответствии с зоной повреждения структур ГМ [5].

Схожие результаты были получены в исследовании отечественных авторов, согласно которому у 13 детей с последствиями тяжелой ЧМТ было выявлено увеличение ПМО, а у 4 из 13 ВМО не был зарегистрирован даже при максимально возможной интенсивности стимула [6]. Механизм повышения ПМО многофакторный и зависит от типа и тяжести травмы: потеря кортикоспинальных нейронов, реагирующих на ТМС и приводящих к генерации возбуждающего постсинаптического потенциала в мотонейронах спинного мозга, может отвечать за более высокий ПМО при ушибах ГМ. С другой стороны, замедление и десинхронизация нисходящих стимулов приводят к снижению эффективности временного суммирования возбуждающего постсинаптического потенциала, которое необходимо для достижения порога деполяризации сегментарными мотонейронами, являясь основной причиной увеличения ПМО при аксональных повреждениях ГМ [5]. По данным нейровизуализации у пациентов с унилатеральным повреждением повышение ПМО всегда соответствовало стороне повреждения. Однако у пациента с комбинированным поражением ГМ было обнаружено несоответствие очага контузии стороне повышения ПМО. Разница между радиологическими и электрофизиологическими данными достигала 85,7 % [1]. N. Lapitskaya и соавт. в 2009 г. в своем исследовании продемонстрировали неизменные показатели ПМО у пациентов в хроническом периоде ЧМТ при отсутствии клинического моторного дефицита [7]. В обратной ситуации отсутствие произвольных движений у пациентов с тяжелой ЧМТ не всегда является предвестником изменения ПМО [8]. Такая диссоциация может указывать на избирательное участие мелких нейронов пирамидного пути при относительной сохранности крупных быстропроводящих кортикоспинальных волокон, от-

вечающих за реализацию ВМО [9]. Отдельные публикации указывают на синхронность процесса клинического восстановления и нормализации значений ПМО при выздоровлении после ЧМТ [10].

Латентность вызванного моторного ответа

Согласно данным метаанализа 2020 г., ЧМТ легкой степени тяжести не сопровождается значимым изменением латентности ВМО [4].

Амплитуда вызванного моторного ответа

Согласно имеющимся данным, при легкой ЧМТ амплитуда ВМО не претерпевала значимых изменений как в раннем периоде, так и в 5-летнем периоде наблюдения [1, 4]. Нормализация амплитуды и формы ВМО была связана с клиническим выздоровлением при ЧМТ средней степени тяжести. Эти данные совпадают с результатами исследования восстановления моторной функции после острого нарушения мозгового кровообращения, которое выявило увеличение амплитуды ВМО в динамике в течение первых 6 мес после дебюта заболевания [10, 11]. Отсутствие изменения амплитуды ВМО было отмечено у пациентов с симптоматической посттравматической гидроцефалией и разнообразными исходами по шкале функциональной независимости (Functional Independence Measure, FIM) [7]. Исследования Н.Ю. Семеновской и соавт. (2020) показали значительное колебание амплитуды ВМО в группе детей с тяжелой ЧМТ [6].

Время центрального моторного проведения

Оценка времени центрального моторного проведения (ВЦМП) у пациентов с последствиями ЧМТ проводилась в разные временные отрезки от дебюта заболевания, а также при разных объемах поражения структур ГМ.

Ряд публикаций указывают на увеличение ВЦМП, но в исследовании А. Chistyakov и соавт. (2001) этот показатель статистически достоверно отличался только в группе пациентов с ЧМТ средней степени тяжести в сравнении с группой контроля [3, 5]. Изменение ВЦМП в группах с очаговым и комбинированным поражением структур ГМ чаще всего носило субклинический характер, за исключением пациентов с гемипарезом, у которых увеличение ВЦМП совпадало с клиническими проявлениями. Тот факт, что ВЦМП оставалось в пределах нормы у большинства пациентов, может быть связан с высокой интенсивностью ТМС, применяемой у пациентов с повышенным ПМО. Стимул такой интенсивности, вероятно, способен активировать напрямую кортикоспинальные аксоны, таким образом «пропуская» нарушение проведения на кортикальном уровне [5]. С другой стороны, результаты обследования 13 детей с тяжелой ЧМТ продемонстрировали увеличение ВЦМП в 100 % случаев, однако отсутствие информации о клиническом статусе детей, данных нейровизи-

зуализации и сроках проведения исследования не позволяет сделать однозначные выводы [6].

В исследованиях продемонстрирована возможность существования моторного дефицита при неизменном времени кортико-мотонейрональной проводимости, соответственно, целостность кортикоспинальных проекций не является достаточным условием сохранения произвольной двигательной активности [8, 12].

Более высокую чувствительность в оценке состоятельности кортикоспинального тракта имеет методика тройной стимуляции, состоящая из 1 транскраниального магнитного и 2 периферических электрических стимулов (сплетение и нерв), но из-за сложности ее выполнения результаты малочисленны [13].

Период молчания

При последствиях ЧМТ внутрикорковое торможение — один из наиболее стабильно изменяемых показателей диагностической ТМС. Фармакологические исследования демонстрируют, что агонисты ГАМК_B-рецепторов и ингибиторы обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты могут удлинять его продолжительность [14, 15]. А. Chistyakov и соавт. (2001) в своем исследовании продемонстрировали значительное увеличение периода молчания (ПМ) у пациентов с ЧМТ средней степени тяжести, но в сравнении с увеличением моторного порога он был изменен в меньшей степени [5]. Согласно более поздним исследованиям, ПМ информативен в оценке двигательной функции у коматозных пациентов, но не имеет прогностической значимости в отдаленном периоде [7]. В исследованиях N. Takeuchi и соавт. (2006), N. Lapitskaya и соавт. (2009) была показана корреляция между уровнем поражения по шкале комы Глазго и степенью выраженности коркового торможения у больных с ЧМТ [7, 16]. Изучая группу симптомных и асимптомных детей с последствиями легкой ЧМТ, R. King и соавт. (2019) продемонстрировали укорочение ПМ в течение 1 мес после сотрясения ГМ в группе с наличием симптомов, с последующей тенденцией к его увеличению, аналогичные данные были получены у взрослых, при этом укорочение ПМ наблюдалось в течение первых 11 дней от момента моделирования сотрясения ГМ [17, 18]. Воспроизведение модели сотрясения ГМ у взрослых при игре головой с мячом продемонстрировало увеличение ПМ уже в первые 24 ч эксперимента. По мнению авторов исследования, повторяющиеся травмирующие ситуации могут провоцировать вторичное нарушение когнитивных функций за счет функционального дефицита ингибирования кортикальных интернейронов, однако аналогичных исследований в детской популяции не проводилось [19]. Следует отметить, что ряд авторов отмечают увеличение ПМ среди пациентов с последствиями ЧМТ на фоне приема антидепрессантов (в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), что необходимо учитывать при планировании дизайна исследования [20].

Коротколатентное афферентное торможение

У пациентов с ЧМТ по сравнению со здоровыми испытуемыми отмечено значительное снижение коротколатентного афферентного торможения (КАТ) [7, 18, 19]. Механизмы снижения КАТ при ЧМТ неясны, но могут включать либо прямое торможение моторной коры из-за быстропроводящих афферентов, либо отмену тонического облегчения из других структур ГМ, таких как таламус [21]. Другая возможность заключается в том, что подкорковые поражения, как и у пациентов с множественными инфарктами, прерывают восходящие холинергические аксоны, формируя кортикальную холинергическую денервацию [22]. Холинергические аксоны достигают коры ГМ по путям, идущим в цингулярном слое и в наружной капсуле, что делает корковый и подкорковый слои холинергического контура особенно уязвимыми к повреждению белого вещества ГМ при ЧМТ [23]. В результате происходит отключение корковых областей, несущих в том числе ответственность за когнитивные нарушения при ЧМТ, от их источника холинергической иннервации в базальном отделе переднего мозга [24].

Длиннолатентное внутрикорковое торможение

Группа с симптоматической легкой ЧМТ продемонстрировала снижение длиннолатентного внутрикоркового торможения по сравнению со здоровым контролем. Это позволяет предположить снижение уровня ГАМК_B-рецепторов опосредованного коркового торможения, что является особенностью детской популяции [1].

Интракортикальное ингибирование и интракортикальное возбуждение

Отдельные публикации сообщают об увеличении интракортикального ингибирования и уменьшении интракортикального возбуждения у пациентов в вегетативном состоянии или в состоянии минимального уровня сознания, в то время как интракортикальное ингибирование и интракортикальное возбуждение не изменяются после легкой ЧМТ, поэтому они рассматриваются как потенциальные модальности оценки тяжести заболевания [25, 26].

Обсуждение

В патофизиологической основе изменений параметров ТМС при ЧМТ лежат нарушение регуляции высвобождения нейромедиаторов, изменение экспрессии рецепторов, повреждение интернейронов и микроцитохимии, что провоцирует нарушение функционального баланса между корковым возбуждением и торможением [1]. Это подтверждается как экспериментальными моделями ЧМТ, так и исследованиями у взрослых людей [5, 27–31].

Первоначально ЧМТ приводит к неконтролируемому высвобождению глутамата и нарушению ионного баланса нейрональных мембран, степень которого зависит от тяжести травмы [32, 33]. Происходят изменения в экспрессии рецепторов, такие как ранние изменения в составе субъединиц рецепторов N-метил-D-аспартата и более поздние сдвиги в субъединицах рецепторов под-типа гамма-аминомасляной кислоты [34–36].

Экспериментальные работы демонстрируют улучшение долгосрочных функций коры ГМ у нечеловекообразных приматов с последствиями ЧМТ за счет влияния высокочастотной ТМС путем изменения в экспрессии кальций-связывающих белков тормозных интернейронов, которые, в свою очередь, могут менять уровень возбудимости нейронной сети. Было показано, что повторная магнитная стимуляция вызывает длительное увеличение представленности глутаматергических синапсов в срезах мозга, что свидетельствует об их структурной пластичности [37].

Исследование детской популяции с симптомной и асимптомной легкой ЧМТ продемонстрировало, что в целом параметры, связанные с корковым торможением, были относительно повышены в бессимптомной группе – с быстрым восстановлением после сотрясения ГМ, в то время как параметры, отражающие кортикальное возбуждение/фасилитацию, были снижены у детей с симптомами [17].

Анализ литературы демонстрирует необходимость дальнейшего исследования информативности параметров ТМС в детской популяции при ЧМТ, так как имеющиеся данные противоречивы, а особенности дизайна и малочисленность выборки не позволяют сделать однозначные выводы [38–41]. Будущие исследования должны акцентировать внимание не только на сроках и объемах повреждения, особенностях фармакотерапии при проведении ТМС, данных нейровизуализации, но и на сопоставлении сроков поражения с периодами критической нейропластичности (временные окна), когда влияние опыта на развитие мозга выражено необычайно глубоко и может сильно модулировать нейронные сети [42]. Такие периоды сопровождаются генномодулированными особенностями синаптогенеза, определяющими в последующем клинические исходы восстановления [42]. В экспериментальных моделях была установлена возможность «управления» периодами критической нейропластичности, в частности за счет нейтрализации рецепторов NogoA – регуляторных трансмембранных белков, которые активно экспрессируются развивающимся мозгом и способны вызывать дестабилизацию синапсов [42]. Было доказано, что нарушение критического периода в одном регионе может расстроить нормальную синхронизацию между критическими периодами в связанных областях мозга, как следствие, аномальное укорочение или увеличение продолжительности одного критиче-

ского периода может преждевременно ускорить или остановить наступление других [11]. В отношении процессов созревания кортикоспинального тракта одним из аналогов периодов критической нейропластичности является время естественной инволюции ипсилатеральных связей [42].

Заключение

Дизайн исследований, посвященных оценке раннего и отдаленного периодов ЧМТ у детей с использо-

ванием неинвазивной ТМС, должен учитывать многообразие неврологических дефицитов (моторный, сенсорный, когнитивный), а также сопутствующую фармакотерапию, которые могут влиять на регистрируемые клинические и нейрофункциональные параметры. Однако с точки зрения объективизации жалоб и прогноза восстановления дальнейшие исследования, несомненно, позволят расширить фундаментальные представления о возможностях и механизмах нейропластичности ГМ детей с последствиями ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Seeger T., Kirton A., Esser M. et al. Cortical excitability after pediatric mild traumatic brain injury. *Brain Stimul* 2017;10(2):305–14. DOI:10.1016/j.brs.2016.11.011
- Stultz D., Osburn S., Burns T. et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety with respect to seizures: A literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:2989–3000. DOI: 10.2147/NDT.S276635
- Major B., Rogers M., Pearce A. Using transcranial magnetic stimulation to quantify electrophysiological changes following concussive brain injury: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015;42(4):394–405. DOI: 10.1111/1440-1681.12363
- Scott E., Kidgell D., Frazer K. et al. The neurophysiological responses of concussive impacts: A systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies. *Front Hum Neurosci* 2020;14:306. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00306
- Chistyakov A., Soustiel J., Hafner H. et al. Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(5):580–7. DOI: 10.1136/jnnp.70.5.580
- Семенова Н.Ю., Валиуллина С.А., Мамонтова Н.А. и др. Трудности диагностики состояния двигательных путей методом транскраниальной магнитной стимуляции у детей после тяжелой черепно-мозговой травмы. *Московская медицина* 2020;6(40):91, 92. Semenova N.Yu., Valliulina S.A., Mamontova N.A. et al. Difficulties in diagnosing the state of motor pathways using transcranial magnetic stimulation in children after severe traumatic brain injury. *Moskovskaya meditsina = Moscow Medicine* 2020;6(40):91, 92. (In Russ.).
- Lapitskaya N., Coleman M., Nielsen J. et al. Disorders of consciousness: Further pathophysiological insights using motor cortex transcranial magnetic stimulation. *Progress Brain Res* 2009;177:191–200. DOI: 10.1016/S0079-6123(09)17713-0
- Moosavi S., Ellaway P., Catley M. et al. Corticospinal function in severe brain injury assessed using magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Neurological Sci* 1999;164(2):179–86. DOI: 10.1016/S0022-510X(99)00065-9
- Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P. et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 1999;110(7):1297–307. DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00060-7
- Chistyakov A., Soustiel J., Hafner H. et al. Altered excitability of the motor cortex after minor head injury revealed by transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurochirurgica* 1998;140(5):467–72. DOI: 10.1007/s007010050126
- Hensch T., Bilimoria P. Re-opening windows: Manipulating critical periods for brain development. *Cerebrum* 2012;2012:11.
- Homberg V., Stephan K., Netz J. Transcranial stimulation of motor cortex in upper motor neuron syndrome: Its relation to the motor deficit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81(5):377–88. DOI: 10.1016/0168-5597(91)90027-u
- Magistris M., Rosler K., Truffert A. et al. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 1999;122:265–79. DOI: 10.1093/brain/122.2.265
- Werhahn K., Kunesch E., Noachtar S. et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999;517:591–7. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1999.0591t.x
- Siebner H., Dressnandt J., Auer C. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998;21:1209–12. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199809)21:9<1209::aid-mus15>3.0.co;2-m
- Takeuchi N., Ikoma K., Chuma T. et al. Measurement of transcallosal inhibition in traumatic brain injury by transcranial magnetic stimulation. *Brain Injury* 2006;20(9):991–6. DOI: 10.1080/02699050600909771
- King R., Kirton A., Zewdie E. et al. Longitudinal assessment of cortical excitability in children and adolescents with mild traumatic brain injury and persistent post-concussive symptoms. *Front Neurol* 2019;10:451. DOI: 10.3389/fneur.2019.00451
- Ntikas M., Hunter A., Gallagher J. et al. Longer neurophysiological vs. clinical recovery following sport concussion front. *Front Sports Act Living* 2021;3:737712. DOI: 10.3389/fspor.2021.737712
- Di Virgilio T., Hunter A., Wilson L. et al. Evidence for acute electrophysiological and cognitive changes following routine soccer heading. *EBioMedicine* 2016;13:66–71. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.029
- Locke M., Toepp S., Turco C. et al. Altered motor system function in post-concussion syndrome as accessed via transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Practice* 2020;5:157–64. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.07.004
- Oliviero A., Leon A., Holler I. et al. Reduced sensorimotor inhibition in the ipsilesional motor cortex in a patient with chronic stroke of the paramedian thalamus. *Clin Neurophysiol* 2005;116(11):2592–8. DOI:10.1016/j.clinph.2005.07.015
- Manganelli F., Ragno M., Cacchio G. et al. Motor cortex cholinergic dysfunction in CADASIL: A transcranial magnetic demonstration. *Clin Neurophysiol* 2008;119(2):351–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.10.011
- Selden N., Gitelman D., Salamon-Murayama N. et al. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998;121:2249–57. DOI: 10.1093/brain/121.12.2249
- Everitt B., Robbins T. Central cholinergic systems and cognition. *Ann Rev Psychology* 1997;48:649–84. DOI: 10.1146/annurev.psych.48.1.649
- Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al. Patients in a vegetative state following traumatic brain injury display a reduced intracortical modulation. *Clin Neurophysiol* 2012;123(10):1937–41. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.03.014

26. Castel-Lacanal E., Tarri M., Loubinoux I. et al. Transcranial magnetic stimulation in brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33(2):83–7. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.11.006
27. Kumar A., Zou L., Yuan X. et al. N-methyl-D-aspartate receptors: Transient loss of NR1/NR2A/NR2B subunits after traumatic brain injury in a rodent model. *J Neurosci Res* 2002;67(6):781–6. DOI: 10.1002/jnr.10181
28. Wu P., Zhao Y., Haidacher S. et al. Detection of structural and metabolic changes in traumatically injured hippocampus by quantitative differential proteomics. *J Neurotrauma* 2013;30(9):775–88. DOI: 10.1089/neu.2012.2391
29. Lefebvre G., Tremblay S., Thoret H. Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Brain Inj* 2015;29(9):1032–43. DOI: 10.3109/02699052.2015.1028447
30. Tremblay S., De Beaumont L., Lassonde M. et al. Evidence for the specificity of neurophysiologic dysfunctions in asymptomatic concussed athletes. *J Neurotrauma* 2011;28(4):493–502. DOI: 10.1089/neu.2010.1615
31. Tremblay S., Beaulieu V., Proulx S. et al. Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes. *Clin Neurophysiol* 2014;125(7):1371–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.11.040
32. Shrey D., Griesbach G., Giza C. The pathophysiology of concussions in youth. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011;22(4):577–602. DOI: 10.1016/j.pmr.2011.08.002
33. Giza C., Hovda D. The neurometabolic cascade of concussion. *J Athl Train* 2001;36(3):228–35.
34. Giza C., Santa Maria N., Hovda D. N-methyl-D-aspartate receptor subunit changes after traumatic injury to the developing brain. *J Neurotrauma* 2006;23(6):950–61. DOI: 10.1089/neu.2006.23.950
35. Huusko N., Pitkänen A. Parvalbumin immunoreactivity and expression of GABA_A receptor subunits in the thalamus after experimental TBI. *Neuroscience* 2014;267:30–45. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.026
36. Raible D., Frey L., Cruz Del Angel Y. et al. Receptor regulation after experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012;29(16):2548–54. DOI: 10.1089/neu.2012.2483
37. Lu H., Kobilic T., Robertson C. et al. Transcranial magnetic stimulation facilitates neurorehabilitation after pediatric traumatic brain injury. *Sci Rep* 2015;5:14769. DOI: 10.1038/srep14769
38. Miller N., Yassen A., Maynard L. et al. Acute and longitudinal changes in motor cortex function following mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 2014;28(10):1270–6. DOI: 10.3109/02699052.2014.915987
39. Tremblay S., De Beaumont L., Lassonde M. et al. Evidence for the specificity of intracortical inhibitory dysfunction in asymptomatic concussed athletes. *J Neurotrauma* 2011;28(4):493–502. DOI: 10.1089/neu.2010.1615
40. De Beaumont L., Mongeon D., Tremblay S. et al. Persistent motor system abnormalities in formerly concussed athletes. *J Athl Train* 2011;46(3):234–40. DOI: 10.4085/1062-6050-46.3.234
41. De Beaumont L., Tremblay S., Poirier J. et al. Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex* 2012;22(1):112–21. DOI: 10.1093/cercor/bhr096
42. Ismail F., Fatemi A., Johnston M. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(1):23–48. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007

Вклад авторов

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

Т.А. Ахадов, С.С. Никитин: анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

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

T.A. Akhadov, S.S. Nikitin: data analysis, review of publications on the topic of the article.

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>

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: 20.11.2024. Принята к публикации: 20.12.2024. Опубликовано онлайн: 30.12.2024.

Article submitted: 20.11.2024. Accepted for publication: 20.12.2024. Published online: 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-77-80>

Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе

Для цитирования: Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):77–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-77-80>

For citation: Consensus document on the current issues in the diagnosis of Pompe disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):77–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-77-80>

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру.

Современные критерии установления диагноза при БП приняты на международном уровне, включены в клинические рекомендации и соблюдаются российскими специалистами [1].

Пациентам с симптомами, характерными для БП, прежде всего рекомендуется определение активности КАГ – как правило, у пациентов с БП выявляют значительное снижение активности фермента. В ряде случаев интерпретация результатов биохимического тестирования требует осторожности, поскольку описаны аллели псевдонедостаточности, которые могут влиять на активность фермента, но не приводят к развитию болезни. В этих случаях для подтверждения диагноза БП рекомендуется повторить определение активности фермента в другой лаборатории, а также в других образцах биоматериала (мышечная ткань, культура кожных фибробластов) и/или в разных лабораториях.

Всем пациентам со сниженной активностью КАГ обязательно проводится молекулярно-генетический анализ гена *GAA* с целью подтверждения диагноза БП на молекулярно-генетическом уровне. Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами, т.е. несут 2 патогенные мутации гена *GAA* в транс-положении. Поскольку в гене *GAA* описано большое число уникальных патогенных вариантов (мутаций), полиморфизмов и нуклеотидных замен неясной значимости, могут возникнуть трудности при интерпретации результатов молекулярно-генетической диагностики и, как следствие, установлении диагноза, особенно в случае незначительного снижения активности фермента.

Несмотря на повышенный в последние годы интерес к редким заболеваниям и разработанные методы

диагностики, по-прежнему остается ряд нерешенных проблем диагностики БП, которые были обсуждены на рабочем совещании с участием ведущих специалистов: генетиков, неврологов, кардиологов, сотрудников национальных лабораторных служб страны.

Следует признать, что остается нерешенной проблема на уровне адекватного первичного осмотра пациента. Недостаточный сбор анамнеза пациента, особенно с ретроспективной оценкой моторных возможностей в детстве и подростковом возрасте, не позволяет поставить правильно задачу перед лабораторными службами на поликлиническом этапе и составить перечень дифференциальных диагнозов. Во всех случаях отсутствия у пациента БП следует продолжить попытки установить правильный диагноз. Нет оснований не доверять результатам энзимодиагностики, так как ошибки в результатах бывают крайне редко и постоянно мониторируются. В сложных и неоднозначных случаях врачам в регионах нужна экспертная поддержка в принятии решений. В настоящее время имеются все технические возможности получения телемедицинской консультации, а также созыва консилиума с участием ведущих экспертов страны.

В России в настоящее время имеется когорта пациентов, у которых диагноз БП не подтвержден, несмотря на клинические проявления болезни, поскольку в ходе молекулярно-генетического анализа была обнаружена только 1 патогенная/вероятно патогенная мутация. Такое явление называют «гетерозиготность». При этом у пациента-гетерозиготы – будем так называть человека, у которого не обнаружено второй мутации, – в отличие от простого носителя патогенного генетического варианта, присутствуют клинические симптомы, характерные для БП, а также снижение активности КАГ. У носителя патогенного генетического варианта клинических проявлений нет, а активность фермента КАГ находится в пределах референсных значений или снижена, но не до критических показателей. Если у пациентов – носителей патогенного варианта гена *GAA* наблюдаются какие-либо клинические проявления миопатии, необходимо обследование для поиска

другой причины, не связанной с БП. Как говорилось выше, снижение активности фермента может быть следствием наличия аллелей псевдонедостаточности. Сочетание аллелей псевдодефицита с носительством патогенного генетического варианта в гене *GAA* может давать ложноположительный результат при проведении биохимической диагностики. На совещании также обсуждалось, что в случае установленного носительства мутации в гене *GAA* необходимы обследование семьи (семейный скрининг) и мониторинг изменения состояния.

Существуют дополнительные диагностические тактики, которые могут применяться в таких спорных случаях, как гетерозиготность БП. Например, возможно измерение уровня тетрасахарида глюкозы $\text{Glc}\alpha\text{1-6Glc}\alpha\text{1-4Glc}\alpha\text{1-4Glc}$ (*Glc4*) в моче в качестве биомаркера, который может помочь в таких сложных и неоднозначных случаях, как гетерозиготность и носительство. Данный биомаркер измерялся при мониторинге состояния пациентов, получавших фермент-заместительную терапию (ФЗТ) в исследовании СОМЕТ [2]. В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова проведено исследование *Glc4* в моче у здоровых добровольцев, пациентов с другими первично-мышечными заболеваниями и гликогенозами в сравнении с уровнем биомаркера у пациентов с подтвержденной БП. В рамках этого исследования метод был валидирован и получены результаты, которые в целом согласуются с данными мировых исследований [3–10]:

Glc4 является чувствительным биомаркером накопления гликогена и повреждения тканей, концентрация которого повышается в моче у пациентов с БП;

- уровень *Glc4* — возрастзависимая величина, т.е. существует обратная корреляция между концентрацией *Glc4* в моче и возрастом: с возрастом концентрация *Glc4* в моче снижается. Соответственно, нормы данного показателя для пациентов более старшего возраста будут гораздо ниже, чем нормы для новорожденных;
- уровень *Glc4* является чувствительным, но неспецифичным показателем, поскольку повышается и при других миопатиях и гликогенозах;
- уровень *Glc4* не повышается при псевдонедостаточности фермента и у носителей патогенных генетических вариантов в гене *GAA*;
- мониторинг *Glc4* у одного пациента выявил снижение уровня *Glc4* на фоне ФЗТ у пациентов с БП, что позволяет использовать данный показатель для контроля эффективности терапии в случае, если известны исходные показатели;
- *Glc4* помогает подтверждать диагноз БП при неоднозначных биохимических и ДНК-тестах;
- уровень *Glc4* выше у пациентов с БП, чем у здоровых людей того же возраста [11];
- уровень *Glc4* зависит от диеты и типа питания: высокое потребление углеводов/белка и голод влияют на концентрацию *Glc4* [12];

- уровень *Glc4* коррелирует с фенотипом: он выше у пациентов с младенческой БП по сравнению с пациентами с БП с поздним началом. Обращает на себя внимание тот факт, что при БП с поздним началом при неонатальном скрининге данный маркер был в норме [13, 14];
- уровень *Glc4* коррелирует с генотипом (наличием варианта с.-32-13Т>G) и тяжестью патогенетических вариантов [6].

Эксперты рекомендуют использовать биомаркер *Glc4* в диагностике и мониторинге пациентов с БП как тест второй линии, с периодичностью 1 раз в 6 мес для сложных случаев с неоднозначными результатами биохимических исследований и клиническими признаками, несмотря на то что биомаркер не обладает стопроцентной чувствительностью и специфичностью.

Существуют и другие лабораторные показатели, изменение которых помогает заподозрить БП: креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза/лактатдегидрогеназа, вакуолизация лимфоцитов [1, 15, 16]. Также предположить диагноз БП позволяют такие исследования, как электромиография, магнитно-резонансная томография и биопсия мышц, измерение активности КАГ в лимфоцитах/фибробластах/мышечном биоптате [17]. Ряд вышеперечисленных дополнительных методов не являются рутинными, что осложняет их использование в повседневной клинической практике. «Золотым стандартом» диагностического скрининга БП является измерение активности фермента КАГ в сухих пятнах крови. При снижении активности КАГ диагноз во всех случаях должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием.

В мировой практике нет опубликованного опыта пробного назначения патогенетической ФЗТ пациентам с подозрением на БП, у которых удалось обнаружить только 1 патогенную мутацию. Есть случаи, когда терапия назначалась пациентке с 1 патогенной мутацией и 1 вариантом неизвестного значения, но результаты такого назначения пока не опубликованы [15]. Подобный опыт в России также отсутствует.

Мировое сообщество ориентируется на то, что патогенетическое лечение при БП может быть назначено в случае подтвержденного диагноза БП — при наличии 2 мутаций гена *GAA* и сниженной активности фермента КАГ. Этому же принципа придерживаются эксперты в России.

Эксперты предлагают рассмотреть следующие подходы для принятия решения о потенциальном назначении пробной патогенетической терапии:

- для принятия коллегиального решения необходимо созвать федеральный (трехсторонний) консилиум, представленный участниками данного совещания, так как все подобные случаи требуют более глубокого анализа и индивидуального подхода;
- при наличии клинической картины БП (поясно-конечностной миопатии, также может быть повы-

шен уровень креатинфосфокиназы), нормальной активности фермента КАГ и 1 патогенной мутации пробная патогенетическая терапия не назначается. Рекомендовано продолжить всестороннюю дифференциальную диагностику;

- при наличии клинической картины БП (поясно-конечностной миопатии, также может быть повы-

шен уровень креатинфосфокиназы), снижения активности фермента КАГ, 1 патогенной мутации, повышенного уровня Glc4 в моче назначение пробной патогенетической терапии возможно при условии коллегиального решения. Для этого необходимо созвать федеральный (трехсторонний) консилиум, представленный участниками данного совещания.

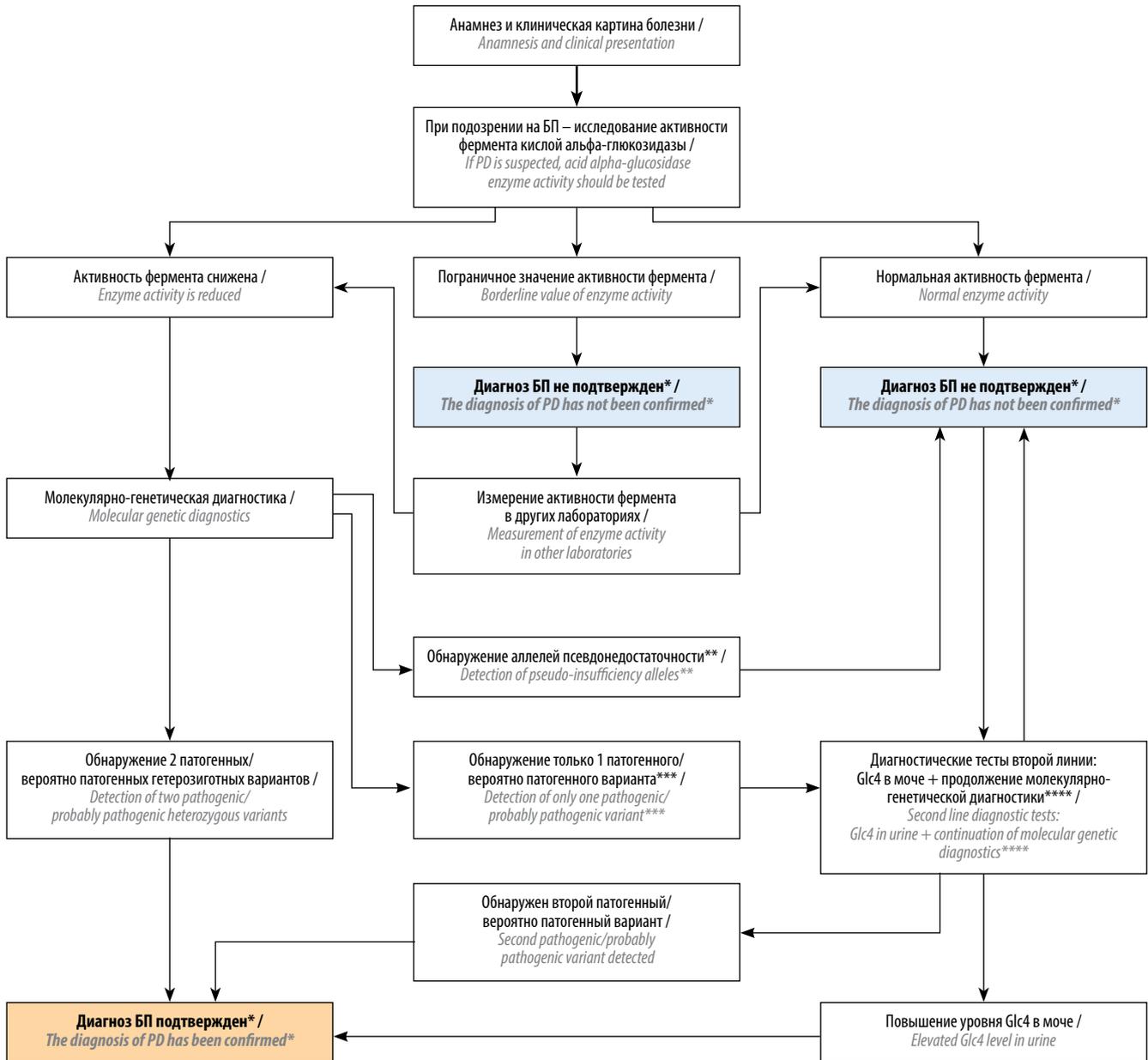


Рис. 1. Алгоритм подтверждения диагноза болезни Помпе (БП) в реальной клинической практике. *Возможно повторное измерение активности фермента. **Провести измерение концентрации Glc4 в моче. При нормальном значении диагноз БП не подтвержден. При повышенном значении необходимо продолжить молекулярно-генетическую диагностику. ***Возможно обсуждение пробной ферментозаместительной терапии по решению трехстороннего федерального консилиума. ****Например, мультиплексная амплификация лигированных зондов, NGS-панели, исследование интронов, секвенирование генома/экзома/мРНК

Fig. 1. Algorithm for confirming the diagnosis of Pompe disease (PD) in real clinical practice. *Possible repeat measurement of enzyme activity. **Measure the concentration of Glc4 in urine. If the value is normal, the diagnosis of PD is not confirmed. If the value is elevated, molecular genetic diagnosis should be continued. ***Trial enzyme replacement therapy may be discussed as determined by a tripartite federal consilium. ****For example, multiplex ligation-dependent probe amplification, NGS panels, intron studies, genome/exome/mRNA sequencing

В первую очередь это касается маленьких детей с младенческой формой БП, имеющих выраженные клинические проявления, у которых мутации пока не обнаружены, но активность фермента КАГ значительно снижена, — у них стоит рассмотреть вопрос о немедленном назначении ФЗТ, поскольку речь идет о жизнеугрожающей ситуации;

- при наличии клинической картины БП (поясно-коленной миопатии, также может быть повышен уровень креатинфосфокиназы), сниженной активности фермента КАГ, 1 патогенной мутации и/или 1 варианта неизвестного значения или 2 вариантов неизвестного значения и повышенного уровня Glc4 в моче можно рассматривать БП как диагноз;
- важно отметить, что параллельно принятию решения о назначении пробной ФЗТ необходимо расширить

применение методов молекулярно-генетической диагностики и их сочетаний (мультиплексная амплификация лигированных зондов, NGS-панели, исследование интронов, секвенирование генома/экзома/мРНК) для поиска второй мутации, а также исследование активности фермента в разных типах клеток.

Продолжительность и критерии отмены пробной патогенетической терапии обсуждаются коллегиально для каждого случая в рамках федерального (трехстороннего) консилиума. Мониторинг терапии может осуществляться клинически и при помощи измерения уровня биомаркера Glc4 в моче (при условии, что данный биомаркер также был измерен до назначения ФЗТ).

Приводим алгоритм подтверждения диагноза БП в реальной клинической практике, предложенный экспертами на рабочем совещании (рис. 1).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Болезнь Помпе». 2019. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/317_1. (In Russ.). Clinical Guidelines “Pompe Disease”. 2019. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/317_1. (In Russ.). DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6
2. Diaz-Manera J., Kishnani P.S., Kushlaf H. et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20(12):1012–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6
3. Chien Y.H., Goldstein J.L., Hwu W-L. et al. Baseline urinary glucose tetrasaccharide concentrations in patients with infantile- and late-onset Pompe disease identified by newborn screening. *JIMD Rep* 2015;19:67–73. DOI: 10.1007/8904_2014_366
4. Gragnaniello V., Pijnappel P.W.W.M., Burlina A.P. et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Molec Genet Metab Rep* 2022;33:100929. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100929
5. Burton B.K., Charrow J., Hoganson G.E. et al. Newborn screening for Pompe disease in Illinois: Experience with 684,290 infants. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):4. DOI: 10.3390/ijns6010004
6. Manwaring V., Prunty H., Bainbridge K. et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis* 2012;35:311–6. DOI: 10.1007/s10545-011-9360-2
7. Piraud M., Pettazzoni M., De Antonio M. et al. Urine glucose tetrasaccharide: A good biomarker for glycogenoses type II and III? A study of the French cohort. *Molec Genet Metab Rep* 2020;23:100583. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100583
8. Molaes-Vila A., Corbalán-Rivas A., Carnero-Gregorio M. et al. Biomarkers in glycogen storage diseases: An update. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4381. DOI: 10.3390/ijms22094381
9. Saville J.T., Fuller M. Experience with the urinary tetrasaccharide metabolite for Pompe disease in the diagnostic laboratory. *Metabolites* 2021;11(7):446–57. DOI: 10.3390/metabo11070446
10. Nam Y., Lee K., Jun S.-H. et al. Evaluation of the urinary glucose tetrasaccharide assay using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of Pompe disease. *Lab Med Online* 2015;5:211–4. DOI: 10.3343/lmo.2015.5.4.211
11. Canbay E., Viral M., Uçar S.L. et al. The decision-making levels of urine tetrasaccharide for the diagnosis of Pompe disease in the Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(3):391–5. DOI: 10.1515/jpem-2019-0393
12. Kumlien J., Chester M.A., Lindberg B.S. et al. Urinary excretion of a glucose-containing tetrasaccharide. A parameter for increased degradation of glycogen. *Clin Chim Acta* 1988;176:39–48. DOI: 10.1016/0009-8981(88)90172-6
13. Young S.P., Zhang H., Corzo D. et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med* 2009;11:536–41. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181a87867
14. Young S.P., Piraud M., Goldstein J.L. et al. Assessing disease severity in Pompe disease: The roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:50–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.31320
15. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачёва К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):54–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62
16. Savostyanov K.V., Nikitin S.S., Karpacheva K.E. Laboratory studies and Pompe disease: From suspicion to therapy monitoring. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62
17. Parisi D., Musumeci O., Mondello S. et al. Vacuolated PAS-positive lymphocytes on blood smear: An easy screening tool and a possible biomarker for monitoring therapeutic responses in late onset Pompe disease (LOPD). *Front Neurol* 2018;9:880. DOI: 10.3389/fneur.2018.00880
18. Ann Y., Young S.P., Kishnani P.S. et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2005;85:247–54. DOI: 10.1016/j.ymgme.2005.03.010

Настоящий согласительный документ был составлен С.С. Никитиным и Е.Ю. Захаровой при участии и одобрении З.И. Вафиной, Н.Д. Вашакмадзе, С.В. Михайловой, В.И. Ларионовой, Л.М. Кузенковой, К.С. Невмержицкой, М.А. Васильевой, Г.В. Байдаковой, А.А. Пушкова, Д.М. Таловой. Рабочее совещание по теме «Актуальные вопросы диагностики болезни Помпе» состоялось при поддержке компании АО «Санофи Россия». Все специалисты, принявшие участие в составлении представленного консенсусного документа, заявляют об отсутствии конфликта интересов.

