

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q

Оценка ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, получающих препарат аталурен в реальной клинической практике

Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа

NEUROMUSCULAR

Том 15
Vol. 15

2 0 2 5

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 .

1
ТОМ 15
'25

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

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

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

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

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

*Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, alla@abvpress.ru*

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.*

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Нервно-мышечные болезни» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

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

Нервно-мышечные болезни.
2025. Том 15. № 1. 1–72.

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

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

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 ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр 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 «Российский университет медицины» 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

1^{Vol. 15}
'25

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 N.A. Vilenkina
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
(PH No. ΦC77-44264
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.
2025. Volume 15. No. 1. 1–72.

© Design, making-up.
PH "ABV-Press", 2025

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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев*
Клинические особенности астении при боковом амиотрофическом склерозе. . . .10
- С.В. Муравьев, Ю.В. Каракулова, И.Д. Шитоев, Г.З. Кляня*
Батутный рефлекс. Нейрофизиологическая и экспериментальная модель. . . .18
- Ю.Н. Рушкевич, О.В. Галиевская, М.П. Можейко, С.А. Лихачев*
Результаты реабилитации пациентов с миастенией гравис
и субклиническими дыхательными нарушениями.27
- Ю.О. Папина, Н.Н. Заваденко, Е.А. Мельник, С.Б. Артемьева,
И.А. Бердалина, Д.В. Влодавец*
Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного
развития и адаптивного поведения детей со спинальной
мышечной атрофией 5q39
- Д.В. Айзатулина, С.С. Никитин*
Оценка ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна,
получающих препарат аталурен в реальной клинической практике53

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- О.В. Финлейсон*
Ухудшение миастении, миокардит и миопатия, вызванные ингибитором
иммунной контрольной точки (пембролизумабом), у пациента
с не диагностированной ранее сероположительной миастенией и тимомой61
- М.В. Шарова, Т.В. Маркова, А.Л. Чухрова, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали*
Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе:
сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа
и синдрома Жубер 17-го типа.67

Contents

ORIGINAL REPORTS

<i>E.V. Pervushina, M.A. Kutlubayev</i> Clinical features of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis.	10
<i>S.V. Muravyov, Yu.V. Karakulova, I.D. Shitov, G.Z. Kloyan</i> Trampoline reflex. Neurophysiological and experimental model	18
<i>Yu.N. Rushkevich, O.V. Galievskaya, M.P. Mozheyko, S.A. Likhachev</i> Results of rehabilitation of myasthenia gravis patients with subclinical respiratory disturbances	27
<i>Yu.O. Papina, N.N. Zavadenko, E.A. Melnik, S.B. Artemyeva, I.A. Berdalina, D.V. Vlodavets</i> Assessment of social emotional, cognitive and communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q	39
<i>D.V. Aizatulina, S.S. Nikitin</i> Assessment of walking in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ataluren in real clinical practice	53

CLINICAL CASE

<i>O.V. Finleyson</i> Overlap of myasthenia gravis, myocarditis, and inflammatory myopathy secondary to immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) on a background of previously undiagnosed thymoma-associated acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis	61
<i>M.V. Sharova, T.V. Markova, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina, E.L. Dadali</i> Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17	67

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-10-17>

Клинические особенности астении при боковом амиотрофическом склерозе

Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев mansur.kutlubaev@yahoo.com

Введение. Астения (патологическая усталость) широко распространена при заболеваниях нервной системы. Она существенно снижает качество жизни пациентов. Ее клинические особенности и механизмы развития изучены недостаточно.

Цель исследования – проанализировать клинические особенности астении у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом.

Материалы и методы. В исследование включено 42 пациента с боковым амиотрофическим склерозом. Оценка астении проводилась с помощью Субъективной шкалы оценки астении (MFI-20). Для выявления независимых предикторов тяжести астении был выполнен множественный линейный регрессионный анализ.

Результаты. Астения отмечалась у 27 (64 %) пациентов. Чаще всего выявлялась пониженная активность, реже всего – общая астения. Выраженность депрессии и двигательного неврологического дефицита были независимыми предикторами выраженности астении по общему показателю шкалы MFI-20.

Выводы. Астения при боковом амиотрофическом склерозе является распространенным феноменом. Ее клиническая картина включает как физический, так и психический компоненты.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, астения, болезнь двигательного нейрона, депрессия

Для цитирования: Первушина Е.В., Кутлубаев М.А. Клинические особенности астении при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):10–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-10-17>

Clinical features of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis

E.V. Pervushina, M.A. Kutlubaev

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev mansur.kutlubaev@yahoo.com

Background. Fatigue (athenia) is widely spread among patients with neurological disorders. It substantially reduces patients' quality of life. Its clinical features and mechanisms of the development have not been studied sufficiently.

Aim. To analyze clinical features of fatigue in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

Materials and methods. Forty two patients with amyotrophic lateral sclerosis were recruited to the study. Fatigue was assessed using the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). The independent predictors of the severity of fatigue were calculated using linear regression analysis.

Results. Fatigue was detected in 27 (64 %) patients. The most common type of fatigue was reduced activity, the least common – general fatigue. Severity of depression and motor neurological deficit were independent predictors of fatigue according to general MFI-20 score.

Conclusion. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis is wide spread phenomenon. Its clinical features include both physical and mental components.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, fatigue, motor neuron disease, depression

For citation: Pervushina E.V., Kutlubaev M.A. Clinical features of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(1):10–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-10-17>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое дегенеративное заболевание, которое характеризуется дегенерацией мотонейронов и проявляется прогрессирующим снижением мышечной силы [1]. Исследования последних лет показали, что немоторные нарушения также занимают важное место в клинической картине заболевания [2, 3]. В первую очередь они представлены снижением когнитивных функций, поведенческими нарушениями, болевыми синдромами, вегетативной дисфункцией и др. [3, 4]. Среди них особое место занимают состояния астенического круга. В англоязычной литературе принято выделять усталость (fatigue) как субъективное ощущение, а также утомляемость (fatigability) как симптом, проявляющийся объективным снижением показателей различных видов деятельности. В отечественной литературе широко используется термин «астения». Такие отличия в терминологии в первую очередь связаны с различными подходами к данной проблеме. В отечественной практике ею в основном занимаются психиатры и неврологи, поэтому большое внимание уделяется поведенческим, эмоциональным, когнитивным и вегетативным проявлениям, которые формируют клиническую картину астении. За рубежом данным состоянием наряду с психиатрами широко занимаются специалисты терапевтического профиля, поэтому в фокусе основное проявление астении — субъективная усталость, которую можно легко выявить с помощью опросников, без детального клинического интервью [5]. В данной работе с учетом принятой в нашей стране терминологии используется термин «астения».

Патологическая усталость, лежащая в основе астении, представляет собой состояние нехватки энергии, общей слабости, вялости, которое не связано с физическими и умственными нагрузками и обычно не уменьшается после отдыха или сна, а также оказывает негативное влияние не повседневную жизнь пациента. При хроническом течении к усталости присоединяются такие симптомы, как снижение внимания, памяти, раздражительность, тревожность, нарушения сна, головные боли и др. [5].

Астения широко распространена среди пациентов с заболеваниями нервной системы, существенно снижает их качество жизни и негативно влияет на исходы. Мета-анализ результатов 11 исследований показал, что средневзвешенная частота астении при БАС составляет около 48 % [6]. Природа астении при БАС многообразна и изучена недостаточно. В связи с этим в настоящее время отсутствуют эффективные методы коррекции данного состояния [7–9].

Цель исследования — проанализировать клинические особенности различных видов патологической усталости, лежащей в основе астении, у пациентов с БАС.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с диагнозом БАС, установленным по критериям Gold Coast [10]. Критериями

исключения были психические нарушения в анамнезе (включая деменцию). Пациентам проводился стандартный комплекс лабораторно-инструментальных исследований. Регистрировались социально-демографические показатели, выраженность неврологического дефицита оценивалась по Шкале функционального состояния при БАС (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale — Revised, ALSFRS-R) [11], стадирование болезни осуществлялось по системе King's College [12]. Оценка когнитивных функций проводилась по Эдинбургской шкале оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с БАС (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen, ECAS) [13, 14], оценка тревоги и депрессии — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [15], оценка астении — по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). Данная шкала была выбрана в связи с тем, что она позволяет оценить различные аспекты астении, в то время как результаты большинства других шкал выражаются одним интегральным показателем. Шкала MFI-20 состоит из нескольких подшкал, отражающих разные аспекты астении: общие замечания пациента о его состоянии, физические ощущения, связанные с чувством усталости, снижение активности при осуществлении какой-либо деятельности, отсутствие мотивации к началу какой-либо деятельности, а также когнитивные симптомы, такие как трудности с концентрацией внимания. Суммарный балл по любой из подшкал >12 указывал на наличие астенического синдрома [16]. Дополнительно оценивался общий балл по шкале MFI-20, отражающий выраженность астении в целом. Пациенты, набравшие по любой из подшкал HADS 7 баллов и более, были проконсультированы психиатром для уточнения наличия депрессии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics v.26. Использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнительный анализ данных проводился с помощью параметра χ^2 и теста Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между различными параметрами проводился корреляционный анализ Спирмена. Предикторы тяжести астении по MFI-20 выявлялись с помощью линейного регрессионного анализа с одновременным включением всех переменных. Зависимой переменной был общий показатель по шкале MFI-20. Независимые переменные выбирали из числа тех, значения которых достоверно отличались у пациентов с различными исходами по результатам сравнительного анализа. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 42 пациента. Их основные характеристики отражены в табл. 1.

Двадцать семь (64 %) пациентов с БАС набрали >12 баллов хотя бы по 1 подшкале MFI-20. Примерно

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов с боковым амиотрофическим склерозом
Table 1. Sociodemographic characteristics of the patients with amyotrophic lateral sclerosis

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, Ме (Q1; Q3), лет Age, Me (Q1; Q3), years	64,5 (56,25; 68,25)
Пол (мужчины/женщины), <i>n</i> (%) Sex (male/female), <i>n</i> (%)	17 (40,5)/25 (59,5)
Начало заболевания (бульбарное/спинальное), <i>n</i> (%) The form of disease (bulbar/spinal), <i>n</i> (%)	10 (23,8)/32 (76,2)
Классификация по шкале King's College, <i>n</i> (%): The stage of the disease according to the King's College system, <i>n</i> (%):	
I	1 (2,4)
II	13 (30,9)
III	10 (23,8)
IV	18 (42,9)
Образование (высшее/среднее), <i>n</i> (%) Educational Status (higher education/middle education), <i>n</i> (%)	14 (33,3)/28 (66,7)
Семейное положение (женат (замужем)/не женат (не замужем)), <i>n</i> (%) Marital status (married/single), <i>n</i> (%)	29 (69,1)/13 (30,9)
Оценка по ALSFRS-R, Ме (Q1; Q3) ALSFRS-R value, Me (Q1; Q3)	37,5 (33; 43)

у половины пациентов выявлялись снижение общей активности и психическая астения, частота физической астении и снижения мотивации была примерно на 10 % ниже (рис. 1). Общая астения была зарегистрирована только у 7 % пациентов, ни у одного из них не отмечались признаки депрессии. Среди пациентов с пониженной активностью депрессия выявлялась у 10 (50 %) из 20, с физической астенией — у 6 (37,5 %) из 16, с психической астенией — у 12 (60 %) из 20, со сниженной мотивацией — у 9 (53 %) из 17 пациентов.

Сравнительный анализ показал, что более выраженная тревога и депрессия наблюдались у пациентов со сниженной мотивацией и с пониженной активностью.

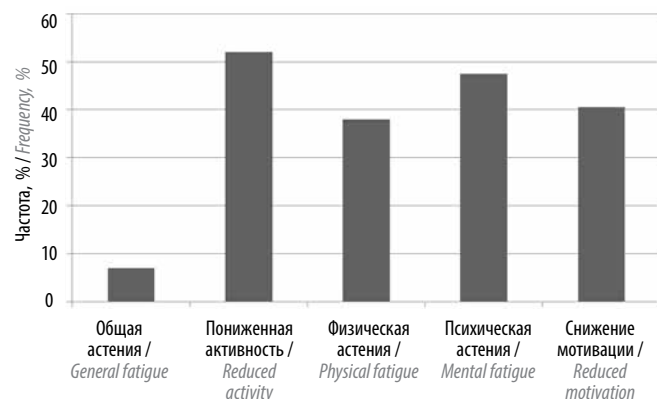


Рис. 1. Распределение частоты астении по подшкалам MFI-20

Fig. 1. Distribution of fatigue frequency by MFI-20 subscales

Более выраженная тревога отмечалась при физической астении, а депрессия — при психической астении. Более значимое снижение когнитивных функций по шкале ECAS в целом, а также по специфическому и неспецифическому показателю наблюдалось у пациентов с физической астенией, по последнему параметру также отмечалась связь со сниженной мотивацией (табл. 2). У пациентов на более поздних стадиях болезни регистрировались более выраженное понижение активности ($p = 0,034$) и астения в целом ($p = 0,041$).

Анализ выраженности неврологического дефицита по шкале ALSFRS-R у пациентов с различными формами астении показал, что дыхательные нарушения были более выражены у пациентов с пониженной активностью, физической и психической астенией, а двигательные нарушения — при психической астении и снижении мотивации (см. табл. 2).

Корреляционный анализ продемонстрировал значимую прямую связь между выраженностью тревоги и депрессии и выраженностью психической ($r = 0,38$; $p = 0,0013$ и $r = 0,707$; $p = 0,0001$ соответственно) и физической астении ($r = 0,525$; $p = 0,0001$ и $r = 0,32$; $p = 0,039$), а также снижением мотивации ($r = 0,37$; $p = 0,016$ и $r = 0,517$; $p = 0,0001$) и снижением активности ($r = 0,378$; $p = 0,014$ и $r = 0,581$; $p = 0,0001$). Физическая астения ($r = 0,347$; $p = 0,024$) и снижение мотивации ($r = 0,363$; $p = 0,018$) также были связаны со степенью снижения неспецифических для БАС

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических характеристик у пациентов с различными формами астении при боковом амиотрофическом склерозе
Table 2. Comparative analysis of the clinical features in patients with different types of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis

Форма астении Form of fatigue	Депрессия по HADS Depression HADS	Тревога по HADS Anxiety HADS	Общий балл по ECAS ECAS total score	ECAS, специфичный ECAS, ALS specific disorders	ECAS, не- специфич- ный ECAS, ALS non-specific disorders	Общий балл по ALSFRS-R ALSFRS-R total score	ALSFRS-R, дыхание ALSFRS-R, respiratory	ALSFRS-R, двигательная функция ALSFRS-R, motor function	ALSFRS-R, мелкая моторика ALSFRS-R, fine movements	ALSFRS-R, бульбарные нарушения ALSFRS-R, bulbar disorders	
Общая астения General fatigue	≤12	5,5 (3,50–6,75)	10,50 (3,25–14,00)	78,5 (63,75–89,50)	56 (48,25–66,00)	22 (13–26,5)	38 (33,25–43,5)	11,5 (11–12)	7 (6,00–8,75)	9 (7,5–11,25)	10,5 (8,25–12,00)
	>12	7 (5–12)	7 (3,75–11,25)	87 (76,75–102,75)	63,5 (52,25–76,25)	25 (21–28)	37,5 (33–43)	11 (10,75–12,0)	9 (8–11)	9 (6–10)	9,5 (7–12)
Пониженная активность Reduced activity	≤12	8 (7–12)	8 (4–12)	86 (77–101)	63 (50–75)	25 (20–28)	35 (32–41)	11 (10–12)	8 (6–10)	10 (9–12)	9 (7–12)
	>12	5 (3–6)	6 (3–10)	87 (75–105)	63 (48–77)	25 (22–28)	41 (36–44)	12 (11–12)	10 (8–11)	9 (9–11)	12 (8–12)
Физическая астения Physical fatigue	≤12	7,5 (6,0–11,75)	11 (6,25–13,0)	80 (66,75–90,75)	56,5 (48,25–64,75)	23 (19,25–26,75)	36,5 (32,25–41,00)	11 (10,25–12)	8,5 (6–9)	8,5 (5,25–9,00)	9,5 (7,25–12,00)
	>12	6 (3,75–11,25)	5,5 (3,0–9,0)	98,5 (81,25–115,25)	71 (56,25–82,50)	27 (22–29,25)	39 (33–44)	11,5 (11–12)	10 (8–11)	9 (7,75–10,00)	10 (6,75–12,00)
Психическая астения Mental fatigue	≤12	11 (7–12)	7 (4–13)	86 (77–101)	64 (53–75)	25 (21–28)	35 (30–42)	11 (10–12)	8 (6–10)	9 (6–10)	9 (7–12)
	>12	6 (3–7)	8 (3–11)	87 (57–105)	62 (38–77)	25 (21–29)	39 (36–44)	12 (11–12)	10 (8–11)	9 (6–10)	12 (8–12)
Снижение мотивации Reduced motivation	≤12	9 (7–12)	10 (6,00–12,75)	84 (66,75–98,75)	58 (48,25–72,75)	24 (20,00–27,75)	35 (31,25–40,75)	11 (10,00–11,75)	8,5 (6–10)	8,5 (6–10)	9 (7–12)
	>12	4,5 (2,75–6,00)	4,5 (1,75–6,50)	91,5 (80,50–108,25)	63,6 (57,75–79,50)	25,5 (22,00–29,25)	42 (37–44)	12 (11,75–12,00)	10 (8,00–11,25)	9 (7,75–9,50)	12 (8,75–12,00)

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия при $p < 0,05$. ALSFRS-R – Шкала функционального состояния при боковом амиотрофическом склерозе;

ECAS – Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом; HADS – Гостеприимная шкала тревоги и депрессии.

Note. Significant differences ($p < 0.05$) are highlighted in bold font. ALSFRS-R – Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; ECAS – Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа форм астении и показателей Шкалы функционального состояния при боковом амиотрофическом склерозе (ALSFRS-R)

Table 3. The results of the correlation analysis of fatigue forms and indicators of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R)

Форма астении Fatigue form	Показатель шкалы Parameter of the scale			
	Дыхание Respiratory	Двигательная функция Motor function	Мелкая моторика Fine movements	Бульбарные нарушения Bulbar disorders
Общая оценка астении по MFI-20 Total Fatigue Score MFI-20	$r = -0,194$ $p = 0,218$	$r = 0,391$ $p = 0,01$	$r = 0,08$ $p = 0,616$	$r = -0,194$ $p = 0,218$
Общая астения General fatigue	$r = -0,181$ $p = 0,252$	$r = -0,105$ $p = 0,508$	$r = 0,096$ $p = 0,544$	$r = -0,155$ $p = 0,326$
Пониженная активность Reduced activity	$r = -0,410$ $p = 0,007$	$r = -0,267$ $p = 0,087$	$r = -0,104$ $p = 0,511$	$r = -0,246$ $p = 0,116$
Физическая активность Physical fatigue	$r = -0,299$ $p = 0,05$	$r = -0,253$ $p = 0,106$	$r = -0,249$ $p = 0,112$	$r = -0,064$ $p = 0,689$
Психическая активность Mental fatigue	$r = -0,413$ $p = 0,007$	$r = -0,400$ $p = 0,009$	$r = -0,112$ $p = 0,482$	$r = -0,265$ $p = 0,089$
Снижение мотивации Reduced motivation	$r = -0,283$ $p = 0,069$	$r = -0,312$ $p = 0,044$	$r = -0,067$ $p = 0,673$	$r = -0,086$ $p = 0,587$

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия при $p < 0,05$.

Note. Significant differences ($p < 0.05$) are highlighted in bold font.

когнитивных функций. Выраженность тревоги ($r = 0,494$; $p = 0,001$) и депрессии ($r = 0,619$; $p = 0,0001$) была связана с общим баллом по MFI-20.

Корреляционный анализ тяжести различных форм астении и показателей шкалы ALSFRS-R продемонстрировал значимую слабую корреляцию между степенью дыхательных нарушений и снижением активности, физической, психической астении и общим баллом по MFI-20. Аналогичная связь наблюдалась между выраженностью двигательных нарушений и пси-

хической астенией, снижением мотивации и общим показателем по MFI-20. Связи между выраженностью астении и бульбарными нарушениями, а также с расстройствами мелкой моторики выявлено не было (табл. 3).

Линейный регрессионный анализ показал, что выраженность депрессии и выраженность двигательного неврологического дефицита были достоверными предикторами выраженности астении по MFI-20 в целом (табл. 4). Данная модель объясняла 47,3 % вариабельности данного феномена.

Таблица 4. Результаты линейного регрессионного анализа для общего показателя по Субъективной шкале оценки астении (MFI-20)

Table 4. The results of linear regression analysis for the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) results

Переменная Variable	Коэффициент бета Beta coefficient	Стандартная ошибка Standard error	p
Тревога по шкале HADS Anxiety assessed by HADS	0,918	0,654	0,169
Депрессия по шкале HADS Depression assessed by HADS	1,637	0,661	0,018
Неспецифические для бокового амиотрофического склероза когнитивные нарушения по ECAS Amyotrophic lateral sclerosis non-specific disorders on ECAS	-0,501	0,416	0,237
Двигательные нарушения по ALSFRS-R Motor deficit on ALSFRS-R	-2,142	1,070	0,049

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые различия при $p < 0,05$. ALSFRS-R – Шкала функционального состояния при боковом амиотрофическом склерозе; ECAS – Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом; HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии.

Note. Significant differences ($p < 0.05$) are highlighted in bold font. ALSFRS-R – Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; ECAS – Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale.

Обсуждение и выводы

Частота различных видов астении у пациентов с БАС составила 64 %. Анализ ее клинических характеристик показал, что наиболее высокой была частота пониженной активности — >50 %. Снижение данного показателя, вероятно, отражало не только выраженность астении, но и влияние моторного дефицита на повседневную жизнь пациента. На втором месте была психическая астения, далее следовали симптомы физической астении и снижения мотивации. Реже всего выявлялась общая астения. Исходя из полученных данных, можно сделать заключение о многомерности феномена астении при БАС, который представлен как физическими, или нервно-мышечными, так и психическими, или церебральными, компонентами.

Статистический анализ продемонстрировал четкую связь между большинством форм астении и тревогой и депрессией. Однако это не свидетельствует о том, что астения является лишь симптомом аффективных расстройств. Частота депрессии варьировала в пределах 37,5–60,0 % у пациентов с различными формами астении, за исключением общей астении. Последняя наблюдалась у 3 пациентов, и ни у одного из них не было симптомов депрессии. Иными словами, у существенной доли пациентов астения наблюдалась в отсутствие симптомов депрессии. Тревога — известный фактор, усугубляющий астению при многих заболеваниях нервной системы [17–19]. Коррекция тревоги может рассматриваться как терапевтический подход в отношении астении.

Примечательно, что физическая астения была связана со степенью снижения когнитивных функций, а не с тяжестью неврологического дефицита. Это можно объяснить тем, что шкала MFI-20 оценивала субъективное восприятие физических возможностей, которое могло снижаться за счет аффективных и когнитивных нарушений.

Значимая связь некоторых форм астении со степенью дыхательных нарушений по ALSFRS-R указывает на определенную роль гипоксических механизмов в развитии патологической усталости. Примечательно, что связи между астенией и бульбарными нарушениями не выявлялось, что указывает на независимость астении от клинически схожего феномена апатии, который чаще наблюдается именно при бульбарной форме БАС [20].

Независимыми предикторами астении по MFI-20 были выраженность депрессии по HADS и выраженность двигательного дефицита по шкале ALSFRS-R, что можно интерпретировать как подтверждение ее смешанной природы, связанной как с психическими, так и с физическими факторами.

Нейрофизиологические исследования подтвердили многогранность астении при БАС. S. Vucic и соавт. продемонстрировали связь между астенией и нервно-мышечной дисфункцией, с одной стороны, и гипервозбудимостью коры по данным транскраниальной магнитной стимуляции — с другой [21, 22].

Ограничением данной работы является небольшой объем выборки, а также использование шкалы MFI-20, которая изначально была разработана для пациентов онкологического профиля и недостаточно учитывает специфику астении при заболеваниях нервной системы. Некоторые вопросы сформулированы таким образом, что могут отражать мышечную слабость, а не физический аспект астении. Этот недостаток характерен для многих инструментов для оценки астении при заболеваниях нервной системы, в том числе и для наиболее популярного инструмента в данной сфере — Шкалы тяжести астении (Fatigue Severity Scale) [18]. Другая сложность в оценке астении — низкая специфичность ее проявлений. Схожие жалобы могут наблюдаться при депрессии, а также апатии, дневной сонливости. В связи с этим при оценке астении также проводился скрининг на депрессию с помощью HADS, при выявлении депрессивной симптоматики пациент был консультирован психиатром.

В повседневной практике наиболее целесообразно использование шкал, оценивающих астению в целом, а не отдельные ее аспекты, как MFI-20. Это связано с тем, что значимость последних в настоящее время изучена недостаточно. Актуальной задачей является разработка инструмента для оценки астении при заболеваниях нервной системы с учетом наличия неврологического дефицита и высокой распространенности аффективных расстройств.

Таким образом, астения наблюдается у 64 % пациентов с БАС. Она представлена как физическими, так и психическими компонентами. Среди факторов, предрасполагающих к различным формам астении, можно отметить аффективные нарушения, снижение неспецифичных для БАС когнитивных функций, а также выраженность двигательных и дыхательных нарушений. Однако ни один из них не мог объяснить развитие астении в полной мере. Иными словами, в основе развития астении при БАС, вероятно, лежат тонкие нейробиологические механизмы, связанные с нарушениями процесса предиктивного кодирования, а названные факторы лишь повышают риск ее развития и усугубляют ее течение [18]. Дальнейшие исследования должны уточнить центральные и периферические механизмы в развитии астении при БАС и на основе полученных данных разработать эффективные подходы к ее профилактике и лечению.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. *Нервно-мышечные болезни* 2017;7(3):10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20
2. Bakulin I.S., Zakroyschikova 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
3. Bjelica B., Bartels M.B., Hesebeck-Brinckmann J., Petri S. Non-motor symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Current state and future directions. *J Neurol* 2024;271(7):3953–77. DOI: 10.1007/s00415-024-12455-5
4. Shojai A., Al Khleifat A., Opie-Martin S. et al. Non-motor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2024;25(1–2):61–6. DOI: 10.1080/21678421.2023.2263868
5. Кутлубаев М.А., Арепринцева Д.К., Первущина Е.В., Брылев Л.В. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2023;15(2):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74
6. Kutlubaev M.A., Areprintceva D.K., Pervushina E.V., Brylev L.V. Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2023;15(2):68–74. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74
7. Чутко Л.С., Петрова Н.Н. Психосоматическая неврология: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 320 с. Chutko L.S., Petrova N.N. Psychosomatic neurology: guide for the physicians. Moscow: MEDpress-inform, 2021. 320 p. (In Russ.).
8. Hamad A.A., Amer B.E., Abbas N.B. et al. Prevalence and correlates of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2024;45(2):485–93. DOI: 10.1007/s10072-023-07119-7
9. Gibbons C., Pagnini F., Friede T., Young C.A. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1(1):CD011005. DOI: 10.1002/14651858.CD011005.pub2
10. Hirayama T., Shibukawa M., Yanagihashi M. et al. Investigation of non-motor symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2023;123(5):1797–804. DOI: 10.1007/s13760-022-02036-6
11. Silva S.T., Costa I.M., Souza A.A. et al. Physical therapy for the management of global function, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: Systematic review and meta-analyses. *BMJ Open* 2024;14(8):e076541. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-076541
12. Turner M.R., UK MND Clinical Studies Group. Diagnosing ALS: The Gold Coast criteria and the role of EMG. *Pract Neurol* 2022;22(3):176–8. DOI: 10.1136/practneurol-2021-003256
13. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *BDNF ALS Study Group (Phase III). J Neurol Sci* 1999;169(1–2):13–21. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00210-5
14. Balendra R., Al Khleifat A., Fang T., Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(3–4):159–64. DOI: 10.1080/21678421.2018.1556696
15. Черенькая В.Ю., Горбачев К.В., Горбачев Д.В. и др. Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ECAS) – русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018;118(12):36–9. DOI: 10.17116/jnevro201811812136
16. Chernenkaya V.Yu., Gorbachev K.V., Gorbachev D.V. et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS): a Russian version. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(12):36–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811812136
17. Kutlubaev M.A., Areprintseva D.K., Radakovic R., Pervushina E.V. Psychometric properties of the Russian version of the Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2024;25(7–8):785–7. DOI: 10.1080/21678421.2024.2328579
18. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
19. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315–25. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
20. Кутлубаев М.А. Перспективные подходы к патогенетической терапии бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024;124(4):13–21. DOI: 10.17116/jnevro202412404113
21. Kutlubaev M.A. Promising approaches to the pathogenetic therapy of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2024;124(4):13–21. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202412404113
22. Кутлубаев М.А., Ахметова А.И. Астеническое расстройство после инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2023;17(4):64–71. DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.8
23. Kutlubaev M.A., Akhmetova A.I. Poststroke asthenic disorder. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2023;17(4):64–71. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.8
24. Sanzo S., Tizzoni F., Previtali S.C. et al. Psychosocial resources and psychopathology among persons with neuromuscular disorders during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychol* 2024;12(1):243. DOI: 10.1186/s40359-024-01742-5
25. Kutlubaev M.A., Caga J., Xu Y. et al. Apathy in amyotrophic lateral sclerosis: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(1–2):14–23. DOI: 10.1080/21678421.2022.2053721
26. Vucic S., Cheah B.C., Kiernan M.C. Maladaptation of cortical circuits underlies fatigue and weakness in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(6):414–20. DOI: 10.3109/17482968.2011.597403
27. Vucic S., Krishnan A.V., Kiernan M.C. Fatigue and activity dependent changes in axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1202–8. DOI: 10.1136/jnnp.2006.112078

Вклад авторов

Е.В. Первушина: сбор и анализ материалов, написание статьи;
М.А. Кутлубаев: изучение источников литературы, написание статьи.

Authors' contributions

E.V. Pervushina: collection and analysis of materials, writing the article;
M.A. Kutlubaev: study of the literature sources, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Кутлубаев / M.A. Kutlubaev: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>
Е.В. Первушина / E.V. Pervushina: <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета («ПРИОРИТЕТ-2030»).

Funding. This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program ("PRIORITY-2030").

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 24.06.2024). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 6 dated 24 June 2024). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-18-26>

Батутный рефлекс. Нейрофизиологическая и экспериментальная модель

С.В. Муравьев, Ю.В. Каракулова, И.Д. Шитоев, Г.З. Клоян*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26***Контакты:** Сергей Владимирович Муравьев sergey89.m@mail.ru

Введение. Проплаптология – область медицины, посвященная изучению и коррекции пролапса органов малого таза, который остается нерешенной задачей гинекологии на текущем этапе ее развития. Батутный рефлекс – сокращение мышц тазового дна в ответ на повышение внутрибрюшного давления в режиме «гамак/батут». Показано, что вся толщина мышц тазового дна реализует батутный рефлекс как форму «быстрого» фазического рефлекса, а фоновый тонус мышц тазового дна определяется «медленными» тоническими рефлексам.

Цель исследования – изучить структурно-функциональную организацию батутного рефлекса, предложить экспериментальную нейрофизиологическую модель его объективизации.

Материалы и методы. Для построения теоретической нейрофизиологической модели использовались данные открытых источников литературы. Экспериментальная нейрофизиологическая модель построена на основании исследования 3 здоровых добровольцев женского пола старше 18 лет (средний возраст – $30,00 \pm 2,66$ года). Регистрация батутного рефлекса осуществлялась при помощи индивидуального влагалищного электрода (2-й канал отведения) при односторонней стимуляции диафрагмального нерва и отведения моторных ответов от диафрагмы (1-й канал отведения).

Результаты. Показано, что амплитудные характеристики моторных ответов диафрагмы взрослых испытуемых женского пола значительно ниже описанных ранее, а моторный ответ мышц влагалища при стимуляции диафрагмального нерва обладает низкой амплитудой, принципиальная возможность его регистрации связана с перенесенными травмирующими событиями со стороны тазового дна. Инверсия моторного ответа мышц влагалища связана с техническими особенностями его регистрации.

Выводы. Представлены нейрофизиологическая модель и способ регистрации рефлекторной активности мышц тазового дна, которые позволяют расширить возможности диагностики нарушений функций тазовых органов с позиции нарушения двигательной иннервации и «несовершенства» тазового дна как эфферентного звена батутного рефлекса.

Ключевые слова: батутный рефлекс, тазовое дно, нейрофизиологическая модель

Для цитирования: Муравьев С.В., Каракулова Ю.В., Шитоев И.Д., Клоян Г.З. Батутный рефлекс. Нейрофизиологическая и экспериментальная модель. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):18–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-18-26>

Trampoline reflex. Neurophysiological and experimental model

S.V. Muravyov, Yu.V. Karakulova, I.D. Shitoev, G.Z. Kloyan*Perm State Medical University named after Acad. Ye.A. Vagner, Ministry of Health of Russia; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia***Contacts:** Sergey Vladimirovich Muravev sergey89.m@mail.ru

Background. Prolaptology is an area dedicated to the study and correction of pelvic organ prolapse, which remains an unsolved task of gynecology at the current stage of its development. Trampoline reflex – contraction of the pelvic floor muscles in response to an increase in intra-abdominal pressure in the “hammock mode/trampoline”. It is shown that the entire thickness of the pelvic floor muscles implements the trampoline reflex as a form of “fast” phasic reflex, and the background tone of the pelvic floor muscles is determined by “slow” tonic reflexes.

Aim. To study the structural and functional organization of the trampoline reflex, to propose an experimental neurophysiological model of its objectification.

Materials and methods. Data from open literature sources were used to build a theoretical neurophysiological model. An experimental neurophysiological model was built on the basis of a study of three healthy female volunteers over the age of 18 (average age is 30.00 ± 2.66 years). Registration of the trampoline reflex was carried out using an individual vaginal electrode (2nd channel of abduction) with unilateral stimulation of the diaphragmatic nerve and withdrawal of motor responses from the diaphragm (1st channel of abduction).

Results. It is shown that the amplitude characteristics of the motor responses of the diaphragm of adult female subjects are significantly lower than those described earlier, and the motor response of the vaginal muscles during stimulation of the diaphragmatic nerve has a low amplitude, the principal possibility of its registration is associated with traumatic events from the bottom. The inversion of the motor response of the vaginal muscles is associated with the technical features of its registration.

Conclusion. A neurophysiological model and a method for registering the reflex activity of the pelvic floor muscles are presented, which allows expanding the possibilities of diagnosing pelvic organ dysfunction from the position of impaired innervation of motor innervation and «imperfections» of the pelvic floor as an efferent link of the trampoline reflex.

Keywords: trampoline reflex, pelvic floor, neurophysiological model

For citation: Muravyov S.V., Karakulova Yu.V., Shitoev I.D., Kloyan G.Z. Trampoline reflex. Neurophysiological and experimental model. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):18–26. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-18-26>

Введение

Пролапс органов женского малого таза — проблема, изучение которой продолжается более 3500 лет. Древнеегипетский медицинский трактат — так называемый папирус Эберса — впервые представил на свет сведения о том, как на территории Древнего Египта лечение опущения тазовых органов проводилось путем использования примитивных pessaries, скатанных из волокнистого материала, пропитанного целебными снадобьями [1]. Тот же письменный источник свидетельствует о том, что на территории этой древней цивилизации проблемы опущения тазовых органов поддавались лечению примочками из меда и нефти. С позиции нейротерапевтического вмешательства в проблему опущения тазовых органов такой подход кажется в силу времени оправданным, что подтверждается отчасти тем, что один из углеводородов группы нефти, или нефтяных битумов, — озокерит — обладает ацетилхолинподобным эффектом, логично усиливая нервно-мышечную передачу [2].

Одним из флагманских направлений современной гинекологии является пролаптология — область, посвященная изучению и коррекции пролапса органов малого таза, который, наряду с проблемами невынашивания и неразвившейся беременности, мертворождением, преэклампсией, рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и эндометриозом, остается нерешенной задачей гинекологии на текущем этапе ее развития [3].

Краеугольным камнем в патогенезе развития пролапса тазовых органов с неврологической точки зрения служит так называемый батутный рефлекс (БР) [4, 5]. С позиции физиологии БР — сокращение мышц тазового дна в ответ на повышение внутрибрюшного давления. Такое определение явления смены геометрии тазового дна в режиме «гамак/батут» [4] кажется довольно прозрачным, а его «несовершенство» логично приводит к структурно-функциональным нарушениям

мышц тазового дна, более известным, как пролапс тазовых органов во всем ассортименте его клинических форм и степеней тяжести [4]. В то же время нейрофизиологический подход требует интерпретации БР с позиции идентификации рефлекторной цепи, определения степени влияния супраспинальных влияний на его интрасегментарное звено и объективного измерения скоростно-временных параметров БР.

Цель исследования — изучить структурно-функциональную организацию БР, предложить рефлекторную экспериментальную нейрофизиологическую модель его объективизации.

Материалы и методы

Для оценки структурно-функциональной организации БР были проанализированы открытые отечественные и зарубежные источники литературы (в том числе eLIBRARY, PubMed, Scopus).

Для проведения эксперимента были приглашены добровольцы (3 женщины в возрасте старше 18 лет, средний возраст составил $30,00 \pm 2,66$ года). У всех женщин оценивался акушерско-гинекологический анамнез (количество беременностей и родов, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства). От всех испытуемых было получено письменное согласие на медицинское вмешательство. Исследование проводилось при условии отсутствия острых и обострения хронических гинекологических заболеваний. На момент проведения исследования у женщин не наблюдалось менструаций и текущей беременности. Всем испытуемым проводилась стимуляционная электронейромиография на аппарате «НейроМВП-4/С» (ООО «Нейрософт», Российская Федерация). Для отведения от мышц влагалища использовался индивидуальный вагинальный электрод с продольным расположением регистрирующих пластин из нержавеющей медицинской стали.

Для построения модели БР первостепенной задачей кажется интерпретация триггерных факторов функционирования БР. Принято считать, что таковым является не прямое раздражение некоего рецепторного поля, локализованного в брюшной полости, в ответ на повышение внутрибрюшного давления. Однако известно, что внутрибрюшное давление — довольно стабильная величина и в норме составляет 0–5 мм рт. ст. [6–8], тогда как в брюшной полости беременной женщины может достигать 10–15 мм рт. ст. [9]. С точки зрения биомеханики эта величина определяется, с одной стороны, объемом содержимого брюшной полости, с другой — степенью эластичности брюшной стенки. Такими «стационарными» — постоянно действующими — факторами, во-первых, могут быть объем содержимого полых органов брюшной стенки, объем большого сальника, гипертрофия внутренних органов брюшной полости (например, большого сальника при висцеральном ожирении) [10], объем жидкости в брюшной полости (например, при развитии перитонита) [11], а во-вторых — факторы, связанные со снижением эластичности стенок брюшной полости, например при развитии диастаза прямой мышцы живота [12]. Таким образом, все эти факторы формируют индивидуальное значение внутрибрюшного давления, которое может меняться на протяжении длительного времени. К значимым с позиции мгновенного нарастания внутрибрюшного давления целесообразно отнести двигательные реакции со стороны диафрагмы при раздражении верхних дыхательных путей (при кашле и чихании) [13]. Именно в этом случае наблюдается наиболее частое явление подтекания мочи по каплям как основное проявление слабости тазовых мышц [14]. В то же время аналогичные явления могут развиваться при резком локальном — в области нижнего этажа брюшной полости — повышении внутрибрюшного давления, например при прыжках с высоты [14], за счет ускорения движения массива внутренних органов брюшной полости. С этой точки зрения логично расширить триггерный фактор БР не только за счет повышения внутрибрюшного давления в целом, но и за счет его локального нарастания в силу гравитационных явлений, в том числе за счет ускорения свободного падения. Описанные особенности триггерных факторов БР позволяют судить о том, что вся толща мышц тазового дна реализует БР как форму «быстрого» фазического рефлекса, тогда как фоновый тонус мышц тазового дна определяется «медленными» тоническими рефлексам [15].

Рецепторное звено БР. Логично было предположить, что в области нижнего этажа брюшной полости происходит раздражение неких рецепторов, что проявляется в эфферентной порции БР сокращением тазовых мышц. Наиболее явным претендентом на эту роль служит листок париетальной брюшины. Но, как оказалось, тазовая брюшина не имеет соматической иннервации [16], ограничиваясь лишь вегетативным

рефлекторным обеспечением. Таким образом, рецепторное поле БР требует верификации со стороны иных образований — прежде всего, со стороны поперечнополосатой мускулатуры мышц тазового дна, что вполне рационально с позиции тонического и физического обеспечения его двигательной активности.

Не будучи исключением из общих правил организации рефлекторной деятельности двигательного акта поперечнополосатой мускулатуры, мышцы тазового дна содержат в своем составе мышечные веретена с интегрированными интрафузальными веретенами [17]. Следует напомнить, что гистологическое многообразие мышечных веретен включает в себя волокна как с ядерной цепочкой, так и с ядерной сумкой, чья афферентная иннервация обслуживается афферентами Ia и II типа, а двигательная иннервация — статическими и динамическими γ -мотонейронами, подвергаясь модуляции стимулами более «древних» β -мотонейронов, реализующих моносинаптические сегментарные рефлекторные реакции [18]. Резюмируя перечисленное, следует отметить, что весь состав внутримышечной порции рефлекторного аппарата обеспечивает 2 формы двигательных актов: статический и динамический, что позволяет верифицировать БР как форму миотатического рефлекса, или рефлекса на растяжение (myotatic reflex, или stretch reflex), а в частности — фазический стрейч-рефлекс, который реализует сокращение мышцы в ответ на ее растяжение [19]. Фазический стрейч-рефлекс реализуется по следующему сценарию: возбуждение от афферентного аксона (Ia-афферент) мышечного веретена через задний корешок поступает в соответствующий сегмент спинного мозга и дает ветви в сером веществе, некоторые из которых моносинаптически замыкаются на α -мотонейронах мышц тазового дна. В ответ на импульсацию от Ia-афферентов α -мотонейрон генерирует потенциал действия, вызывающий сокращение мышцы. Примечательно, что реализация фазического стрейч-рефлекса со стороны мышц конечностей отличается от такового БР, поскольку иные ветви аксона Ia-афферента замыкаются на тормозных интернейронах, которые в ответ на импульсацию подавляют активность антагонистов актуального двигательного акта, которых как таковых у мышц тазового дна не существует, что нивелирует привычный механизм реципрокной иннервации.

Эфферентное звено БР. Для простоты описания эфферентное звено БР целесообразно представить в виде перечня морфофункциональных образований в очередности их включения в двигательный акт. Сознательная двигательная активность мышц тазового дна реализуется путем импульсации α -мотонейронов ядер передних рогов спинного мозга сегментов S_{1-IV} , наиболее функционально значимым из которых принято считать ядро Онуфа (или Владислава Онуфровича) [20]. Считается, что большая часть тел мотонейронов данного ядра лежит в передних рогах II крестцового

сегмента спинного мозга, а физиология этого ядра отличается тем, что объем мотонейронального пула обладает четким половым диморфизмом — размер ядра Онуфа у мужчин преобладает над таковым у женщин. Кроме этого, ядро Онуфа демонстрирует нейрофизиологический дуализм, с одной стороны, подвергаясь пептидэргическим реакциям, проявляя «вегетативную» природу [21], а с другой — показывая свою приверженность модуляции функциональной активности гормональными соединениями [22], в то же время сопровождаясь сексуальными расстройствами при дегенерации [23].

Аксоны α -мотонейронов формируют ствол полового нерва, который на своем протяжении проходит критические анатомические каналы и отверстия, наиболее значимыми из которых являются канал Алкока, грушевидное отверстие и большое седалищное отверстие [24]. Такое представление о двигательной иннервации мышц тазового дна кажется довольно прозрачным, однако не является унифицированным. Факт вариативной иннервации мышц подтверждается В.А. Grigorescu, в работах которого показано, что мышца, поднимающая задний проход, у 1/3 популяции иннервируется прямыми ветвями S_{III} , а у 2/3 — наряду с подвздошно-копчиковой мышцей — двигательными порциями S_{III-IV} . Именно нервные стволы, сформированные этими корешками, могут быть поражены в родах, будучи расположенными на висцеральной поверхности мышцы, поднимающей задний проход [25].

Кроме этого, «ахиллесовой пятой» эфферентного звена БР у женщин является «материнский перинеальный паралич», который, как считается, развивается редко (1 случай на 2600 родов), но субклиническая симптоматика которого встречается значительно чаще. Эта нозологическая единица связана с компрессионно-ишемическим поражением корешков L_{IV-V} головкой плода, проходящей по родовым путям. Манифестирует такая форма пареза двусторонними симптомами компрессионно-ишемической радикулопатии седалищного нерва, тогда как аналогичное повреждение более каудальных корешков в литературе описывается крайне редко [25, 26].

Непосредственно двигательный акт при деполяризации двигательных мотонейронов передних рогов ранее указанных нервов реализуется за счет нейромышечного синапса и мышцы-эфферента. В литературе широко описаны варианты поражения мышц тазового дна, которые наблюдаются как при физиологических родах, так и по результатам проведения оперативного пособия. Все это приводит к пролиферации соединительной ткани и возникновению «благприобретенного локального синдрома соединительной ткани» [4, 27].

Описанная нейрофизиологическая модель БР является упрощенной и лишь отчасти претендует на соответствие реальности, поскольку не учитывает множество факторов, модулирующих функциональную

активность БР, таких как супраспинальные нисходящие влияния коры и подкорковых образований, интрагемментарные процессы торможения, индивидуальные особенности строения морфофункциональных образований БР, гормонозависимые изменения мотосенсорного проведения и др. Но в то же время современный пул нейрофизиологических исследований мышц тазового дна включает практически весь спектр предметов исследования — стратифицированных образований БР — от данных игольчатой электромиографии в отведении от мышц тазового дна [25], стимуляционной электромиографии полового нерва (в том числе с использованием перчаточного электрода св. Марка [28]) до данных сегментарной и кортикальной диагностической магнитной стимуляции [29] в отведении от мышц тазового дна. Кроме перечисленных методов, в нейроурологии оцениваются бульбокавернозный рефлекс [30] и смешанный возвратно-рефлекторный ответ, отчасти обладающий природой F-волны [31]. Безусловно, все полученные ранее данные кажутся ценными с позиции топической диагностики поражения структур БР, однако не отражают его функциональные свойства и требуют проведения нейрофизиологического исследования БР в условиях, приближенных к реальности.

Экспериментальная модель батутного рефлекса

Для объективизации БР необходимо было решить 2 задачи. Первая задача была связана с необходимостью регистрации сокращения диафрагмы на фоне стабильно повышенного внутрибрюшного давления. Такая задача позволяла симулировать биомеханические явления диафрагмы при кашле и чихании. Предметом второй задачи — одновременно с реализацией первой — стала регистрация моторных ответов диафрагмы.

Для решения первой задачи такого условия осуществлялась ритмическая стимуляция диафрагмального нерва в проекции переднего края передней грудинно-ключично-сосцевидной мышцы [32] стимулирующим электродом с постоянным межэлектродным расстоянием «ЭС-2». Стимуляцию осуществляли ступенчато (+1 мА/стимул с частотой 1 Гц) прямоугольными стимулами длительностью 1,0 мс путем постепенного увеличения силы тока от 1 до 70 мА до появления не менее 2 моторных ответов постоянной формы и амплитуды. Отведение (1-й канал) проводили в проекции купола диафрагмы, референтный электрод размещали в области середины VII межреберного промежутка по срединно-ключичной линии, активный — в проекции мечевидного отростка грудины. Регистрацию осуществляли одноразовыми токопроводящими гидрогелевыми электродами. Перед наложением электродов кожу обезжиривали 70 % раствором этилового спирта. Опираясь на опыт, полученный авторами, оценивающими нормативные значения амплитудно-скоростных характеристик моторного ответа диафрагмального нерва,

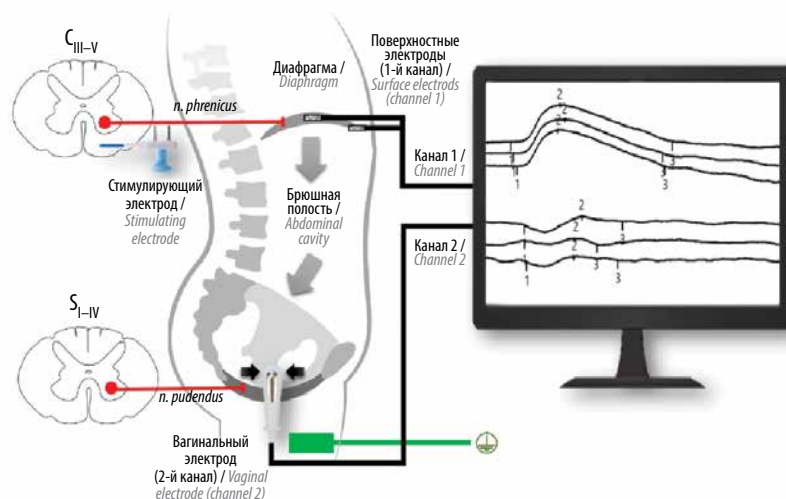


Рис. 1. Схематическое изображение реализации батутного рефлекса
Fig. 1. Schematic representation of the implementation of the trampoline reflex

исключили ложную регистрацию моторных ответов диафрагмы вследствие сокращения передней зубчатой и дельтовидной мышцы.

Вторая задача условий экспериментальной модели достигалась путем расположения во влагалище одноразового вагинального электрода, выполненного из медицинского пластика с продольным расположением пластин из медицинской нержавеющей стали в качестве референтного и активного электрода. При установке электрода во влагалище стальные пластины обращали в стороны внутренних поверхностей бедер, а ограничители электрода располагали в преддверии влагалища. Вагинальный электрод использовался для отведения (2-й канал) моторных ответов мышц влагалища. До установки вагинального электрода всем испытуемым было предложено осуществить гигиенические процедуры. Заземление осуществляли путем наложения заземляющего кольцевого электрода в области голени испытуемой.

Регистрация моторных ответов при помощи вагинального электрода осуществлялась одновременно с регистрацией моторных ответов диафрагмы в количестве не менее 2–3 потенциалов действия. Схематическое изображение реализации БР представлено на рис. 1.

Результаты и обсуждение

Нейрофизиологические характеристики и параметры ответов по 1-му и 2-му каналу представлены в табл. 1.

Данные представленной экспериментальной модели позволяют судить о том, что техническая и методологическая возможность регистрации моторных ответов влагалища в ответ на стимуляцию диафрагмального нерва является оправданной. В условиях клинической разнородности и малочисленности испытуемых, участвовавших в эксперименте, допускается возможным расширить предложенный алгоритм

исследования в более широкой экспериментальной выборке пациенток: как с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, так и с заболеваниями как репродуктивной, так и опорно-двигательной — ввиду анатомической однородности исследуемых невро- и миотомов — системы.

Несмотря на перспективность предложенной экспериментальной модели, уже сейчас кажутся гипотетическими ряд фактов:

Амплитудные характеристики моторных ответов диафрагмы взрослых испытуемых женского пола значительно ниже описанных ранее в литературе [30]. Вероятной причиной этого кажется значительно более выраженная толщина подкожной жировой клетчатки в области отведений.

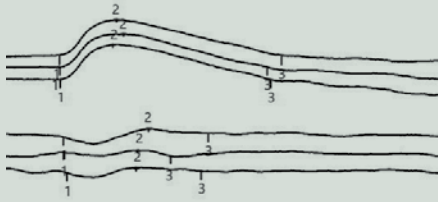
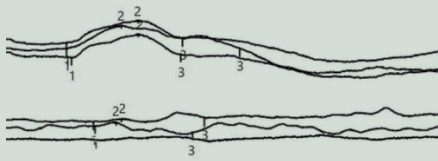
Моторный ответ мышц влагалища при стимуляции диафрагмального нерва обладает низкой амплитудой, а возможность его регистрации связана с перенесенными травмирующими событиями со стороны тазового дна (оперативные вмешательства (эпизиотомия у испытуемой М.) и не менее 1 влагалищных родов (у испытуемых И. и М.)).

Инверсия моторного ответа мышц влагалища, вероятно, связана с «моментальной» инверсией активного и референтного электрода при регистрации моторного ответа с цилиндрического органа, где регистрирующие электроды прилегают к его противоположным стенкам.

На основании полученных результатов кажется оправданным провести сравнительную характеристику методов, используемых в оценке сократительной функции мышц тазового дна (табл. 2), что делает очевидным, что описанная нейрофизиологическая модель в полной мере объективизирует БР на всем его протяжении.

Таблица 1. Нейрофизиологические характеристики моторных ответов в эксперименте

Table 1. Neurophysiological characteristics of motor responses in the experiment

Условное обозначение испытуемой Conventional designation of subject	Графическое изображение моторных ответов (по 1-му и 2-му каналу в направлении сверху вниз соответственно) Graphic representation of motor responses (channels 1 and 2 from top to bottom, respectively)	Параметры моторных ответов Motor response parameters	Данные акушерско-гинекологического анамнеза Obstetric and gynecological history data
Д. D.		A = 38 мА A1 = 0,38 ± 0,01 мВ Л1 = 6,4 ± 0,1 мс A2 = 0,05 мВ Л2 = 6,5 мс Примечание: инверсия восходящего плеча моторного ответа по 2-му каналу A = 38 мА A1 = 0,38 ± 0,01 мВ Л1 = 6,4 ± 0,1 мс A2 = 0,05 мВ Л2 = 6,5 мс Note: inversion of the ascending arm of the motor response on channel 2	Диагноз: здорова. В анамнезе беременностей нет, родов нет Diagnosis: healthy. No history of pregnancy, no births
И. I.		A = 40 мА A1 = 0,16 ± 0,01 мВ Л1 = 6,1 ± 0,1 мс A2 = 0,02 мВ Л2 = 8,2 мс Примечание: моторные ответы по 2-му каналу сомнительны A = 40 мА A1 = 0,16 ± 0,01 мВ Л1 = 6,1 ± 0,1 мс A2 = 0,02 мВ Л2 = 8,2 мс Note: motor responses on channel 2 are questionable	Диагноз: здорова. В анамнезе 1 беременность, 1 влагалищные роды Diagnosis: healthy. History: one pregnancy, one vaginal birth
М. M.		A = 62 мА A1 = 0,14 ± 0,01 мВ Л1 = 5,9 ± 0,1 мс A2 = 0 мВ Л2 = 0 мс Примечание: моторные ответы по 2-му каналу не получены A = 62 мА A1 = 0,14 ± 0,01 мВ Л1 = 5,9 ± 0,1 мс A2 = 0 мВ Л2 = 0 мс Note: motor responses on channel 2 were not received	Диагноз: стрессовое недержание мочи. В анамнезе 4 беременности, 3 влагалищных родов, эпизиотомия в 3-х родах Diagnosis: stress urinary incontinence. History: 4 pregnancies, 3 vaginal births, episiotomy in the 3rd birth

Примечание. А — сила тока, соответствующая пороговой для моторных ответов мышц влагалища, или максимальная сила тока, примененная при стимуляции диафрагмального нерва; А1 — амплитуда моторного ответа по 1-му каналу; Л1 — латентность моторного ответа по 1-му каналу; А2 — амплитуда моторного ответа по 2-му каналу; Л2 — латентность моторного ответа по 2-му каналу.

Note. A — current intensity corresponding to the threshold for motor responses of the vaginal muscles or the maximum current intensity applied during stimulation of the phrenic nerve; A1 — amplitude of motor response on channel 1; Л1 — latency of motor response on channel 1; А2 — amplitude of motor response on channel 2; Л2 — latency of motor response on channel 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика нейрофизиологических методов исследования мышц тазового дна
Table 2. Comparative characteristics of neurophysiological methods for studying the pelvic floor muscles

Звено батутного рефлекса — предмет исследования The trampoline reflex link is the subject of research	Методы исследования Research methods				
	Транскраниальная магнитная стимуляция Transcranial magnetic stimulation	Периферическая (сегментарная магнитная стимуляция) Peripheral (segmental magnetic stimulation)	Стимуляционная электро-нейромиография* (транс-ректально или трансвагинально с использованием электрода св. Марка) Stimulation electroneuromyography* (transrectal or transvaginal using St. Mark's electrode)	Игольчатая электромиография Needle electromyography	Экспериментальная модель Experimental model
Супрасегментарные механизмы Suprasegmental mechanisms	+	—	—	—	—
Афферентная часть Afferent part	—	—	+	—	+
Интрасегментарные механизмы Intrasegmental mechanisms	—	—	+	—	+
Эфферентная часть (двигательные волокна полового нерва) Efferent part (motor fibers of the pudendal nerve)	+	+	+	—	+
Эфферентная часть (α-мото нейроны) Efferent part (alpha motor neurons)	+	+	+	+	+

*Включая оценку рефлекторных ответов (бульбокавернозный рефлекс и смешанный возвратно-рефлекторный ответ).

*Including assessment of reflex responses (bulbocavernous reflex and mixed recurrent-reflex response).

Выводы

Представленная нейрофизиологическая модель и способ регистрации рефлекторной активности мышц тазового дна позволяют расширить «интересы» пролаптологии с позиции заинтересованности структур периферической нервной системы. Существующая концепция опущения органов малого таза с позиции нарушения эластичности тазового дна вследствие травмы, в том числе родовой, кажется отчасти механистичной, не учитывающей роль директивных систем — прежде всего, нервной и нейрогуморальной регуляции — в развитии рефлекторных расстройств органов малого таза. Одновременно с этим предложенная нейрофизиологическая конструкция сближает патогенез развития

синдрома слабости мышц тазового дна с уже изученными аспектами компрессионно-ишемических дорсопатий, проявляющихся вялыми парезами. Одновременно с патогенетической конвергенцией клиническая дивергенция неврологического дефекта этих состояний обеспечена уникальностью строения поперечнополосатой мускулатуры тазового дна как эластичной мембраны, а не продольного тяжа, что определяет его «несовершенство» с позиции развития нарушения иннервации. Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза данных состояний, особенно с учетом их коморбидности, кажется важным с позиции пополнения багажа клинических знаний и расширения ассортимента терапевтических инструментов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Werner E.G., Bernhard D.H., Gundolf K. et al. Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin, New York: De Gruyter, 2005. 109 p.
2. Марченкова Л.А., Бадалов Н.Г., Герасименко М.Ю. и др. Современные возможности и перспективы физиотерапевтических и бальнеологических методов в лечении и реабилитации пациентов с диабетической нейропатией. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2016;15(6):322–7. DOI: 10.18821/1681-3456-2016-15-6-322-327
Marchenkova L.A., Badalov N.G., Gerasimenko M.Yu. et al. The modern possibilities and prospects of physiotherapeutic and balneotherapeutic methods for the treatment and rehabilitation of the patients with diabetic neuropathy. Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation 2016;15(6):322–7. (In Russ.). DOI: 10.18821/1681-3456-2016-15-6-322-327
3. Токтар Л.Р., Арютин Д.Г., Волкова С.В. и др. Парадоксы перинеологии – реалии сегодняшнего дня. Доктор.Ру 2019;7(162):46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51
Toktar L.R., Aryutin D.G., Volkova S.V. et al. Current paradoxes in perineology. Doktor.Ru = Doctor.Ru 2019;7(162):46–51. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51
4. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2017;(3):98–107.
Toktar L.R. Female prolaptology: from pathogenesis to the effectiveness of prevention and treatment. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training 2017;(3):98–107. (In Russ.).
5. Перинеология: коллективная монография. Под ред. В.Е. Радзинского и др. М.: РУДН, 2010. 372 с.
Perineology: a collective monograph. Eds.: V.E. Radzinskiy et al. Moscow: RUDN, 2010. 372 p. (In Russ.).
6. Туктамышев В.С., Кулумов А.Г., Няшин Ю.И. и др. Внутривентральное давление человека. Российский журнал биомеханики 2013;(1):22–31.
Tuktamyshev V.S., Kuchumov A.G., Nyashin Yu.I. et al. Intra-abdominal pressure of human Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian Journal of Biomechanics 2013;(1):22–31. (In Russ.).
7. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии: состояние проблемы. Медицинский алфавит 2010;12(3):36–43.
Gelfand B.R., Protsenko D.N., Podachin P.V. et al. Intraabdominal hypertension syndrome: the state of the problem. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2010;12(3):36–43. (In Russ.).
8. Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Смыр Р.А. и др. Интраабдоминальная гипертензия и абдоминальный компартмент синдром: учебное пособие. Уфа: БГМУ Минздрава России, 2018. 69 с.
Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Smyr R.A. et al. Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: study guide. Ufa: Bashkir State Medical University, 2018. 69 p. (In Russ.).
9. Chun R., Baghirzada L., Tiruta C. et al. Measurement of intra-abdominal pressure in term pregnancy: A pilot study. Int J Obstet Anesthesia 2012;21(2):135–9. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.10.010
10. Осипенко М.Ф., Казакова Е.А., Бикбулатова Е.А. и др. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. Докладная гастроэнтерология 2014;3(2):36–8.
Osipenko M.F., Kazakova E.A., Bikbulatova E.A. et al. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology 2014;3(2):36–8. (In Russ.).
11. Морозов Д.А., Филиппов, Ю.В., Городков, С.Ю. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2011;170(1):97–101.
Morozov D.A., Filippov Yu.V., Gorodkov S.Yu. et al. Intraabdominal hypertension syndrome. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery 2011;170(1):97–101. (In Russ.).
12. Серафимов К.И., Никольский В.И., Титова Е.В. и др. Диагностические вопросы диагностики истинной грыжи. Ульяновский медико-биологический журнал 2022;(2):22–37. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-22-37
Sergatskiy K.I., Nikolskiy V.I., Titova E.V. et al. Diastasis recti abdominis: Problems of diagnosis and treatment of false hernia. Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal 2022;(2):22–37. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2022-2-22-37
13. Касатова Е.Ю., Туктамышев В.С. Колебания внутрибрюшного давления в процессе дыхания. Современные проблемы науки и образования 2015;(5):7.
Kasatova E.Yu., Tuktamyshev V.S. Oscillations of intra-abdominal pressure during respiration. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2015;(5):7. (In Russ.).
14. Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В. и др. Клинико-анамнестические предикторы развития стрессового недержания мочи у женщин. Гинекология 2022;24(1):51–6.
DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201333
Mikhelson A.A., Lugovykh E.V., Lazukina M.V. et al. Clinical and anamnestic predictors of stress urinary incontinence in women. Ginekologiya = Gynecology 2022;24(1):51–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201333
15. Белова А.Н., Балдова С.Н. Нейромодуляция и спинальная спастичность. Трудный пациент 2013;11(12):33–7.
Belova A.N., Baldova S.N. Neuromodulation and Spinal Spasticity. Trydnyy patsient = Difficult Patient 2013;11(12):33–7. (In Russ.).
16. Кузина М.И. Хирургические болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 992 с.
Kuzina M.I. Surgical diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 992 p. (In Russ.).
17. Денисенко Ю.П., Высочин Ю.В., Яценко Л.Г. Современные представления о структурно-функциональной организации нервно-мышечной системы и механизмов сокращения и расслабления скелетных мышц. Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта 2011;4(21):39–49.
Denisenko Yu.P., Vysochin Yu.V., Yatsenko L.G. The contemporary concepts of structural and functional organization of the neuromuscular system and of the contraction and relaxation mechanisms of skeletal muscles. Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoy kultury i sporta = Pedagogical, Psychological, Medical and Biological Problems of Physical Culture and Sports 2011;4(21):39–49. (In Russ.).
18. Manuel M., Daniel Z. Alpha, beta and gamma motoneurons: Functional diversity in the motor systems final pathway. J Integr Neurosci 2011;10(3):243–76. DOI: 10.1142/S0219635211002786
19. Кручинин П.А., Никитина О.В. Моделирование позы больного ДЦП при хамстринг-синдроме после хирургической коррекции по А.М. Журавлеву. Вестник Московского университета. Серия 1. Математика. Механика 2010;(2):18–22.
Kruchinin P.A., Nikitina O.V. Modeling the posture of a cerebral palsy patient with hamstring syndrome after surgical correction according to A.M. Zhuravlev. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 1. Matematika. Mekhanika = Bulletin of the Moscow University. Series 1. Mathematics. Mechanics 2010;(2):18–22. (In Russ.).
20. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилов В.В. и др. Оперативное лечение стрессового недержания мочи и активация рефлекторного механизма тазового дна. Андрология и генитальная хирургия 2021;22(2):92–9.
DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-92-99
Danilov V.V., Volnikh I.Yu., Danilov V.V. et al. Surgical treatment of stress urinary incontinence and activation of reflex mechanism of the pelvic floor. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2021;22(2):92–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-92-99

21. Schellino R., Boido M., Vercelli A. The dual nature of Onuf's nucleus: Neuroanatomical features and peculiarities, in health and disease. *Front Neuroanat* 2020;14:572013. DOI: 10.3389/fnana.2020.572013
22. Forger N.G., Ruszkowski E., Jacobs A. et al. Effects of sex and prenatal androgen manipulations on Onuf's nucleus of rhesus macaques. *Horm Behav* 2018;100:39–46. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2018.03.003
23. Caglar O., Aydin M.D., Aydin N. et al. Important interaction between urethral taste bud-like structures and Onuf's nucleus following spinal subarachnoid hemorrhage: A hypothesis for the mechanism of dysorgasmia. *Rev Int Androl* 2022;20(1):1–10. DOI: 10.1016/j.androl.2020.05.011
24. Ширияева А.В., Беляков К.М., Антипенко Е.А. и др. Исследование проводимости по половым нервам у пациенток с хроническим уретральным болевым синдромом. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2021;11(1):22. Shiryayeva A.V., Belyakov K.M., Antipenko E.A. et al. A study of conduction along the genital nerves in patients with chronic urethral pain syndrome. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy* = Bulletin of Medical Internet Conferences 2021;11(1):22. (In Russ.).
25. Забродец Г.В., Куликов А.А., Пересадка О.А. и др. Дисфункция тазовых органов у женщин — нейрофизиологические аспекты. Вестник ВГМУ 2012;11(3):80–8. Zabrodets G.V., Kulikov A.A., Peresada O.A. et al. Pelvic organ dysfunction in women — neurophysiological aspects. *Vestnik VGMU* = Vitebsk Medical Journal 2012;11(3):80–8. (In Russ.).
26. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic correlations. Elsevier: Philadelphia, 2005. 685 p.
27. Каприн А.Д., Филимонов В.Б., Васин Р.В. и др. Морфологическая характеристика реакции тканей мочевого пузыря и влагалища на фиксацию к ним сетчатых полипропиленовых имплантатов в эксперименте. Экспериментальная и клиническая урология 2013;(1):24–9. Kaprin A.D., Filimonov V.B., Vasin R.V. et al. Morphologic changes in urinary bladder and vagina tissues after polypropylene mesh implantation. *Experimental study. Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2013;(1):24–9. (In Russ.).
28. Thor K.B., de Groat W.C. Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299(2):R416–38. DOI: 10.1152/ajpregu.00111.2010
29. Беляков К.М., Стрельцова О.С., Антипенко Е.А. и др. Возможности исследования полового нерва при хроническом уретральном болевом синдроме методом магнитной стимуляции. Медицинский альманах 2020;2(63):64–9. Belyakov K.M., Streltsova O.S., Antipenko E.A. et al. Possibilities of the pudendal nerve studying in chronic urethral pain syndrome using magnetic stimulation method. *Meditsinskiy almanakh* = Medical Almanac 2020;2(63):64–9. (In Russ.).
30. Previnaire J.G. The importance of the bulbocavernosus reflex. *Spinal Cord Ser Cases* 2018;4:2. DOI: 10.1038/s41394-017-0012-0
31. Фоменко О.Ю., Мартынов М.Ю., Древал О.Н. и др. Стимуляционная электронейромиография в диагностике нейрогенных нарушений функции мышц тазового дна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(4):48–56. DOI: 10.17116/jnevro202112104148 Fomenko O.Yu., Martynov M.Yu., Dreval O.N. et al. Stimulating electroneuromyography in the diagnosis of neurogenic disorders of the pelvic floor muscles. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(4):48–56. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112104148
32. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Электронейромиографическое исследование диафрагмального нерва у здоровых детей. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):53–7. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-53-58 Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. et al. Conduction studies of phrenic nerve in healthy children. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2018;8(2):53–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-53-58

Вклад авторов

С.В. Муравьев: разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов, подготовка текста статьи;
 Ю.В. Каракулова: разработка концепции исследования, подготовка текста статьи;
 И.Д. Шитоев: оценка полученных результатов с точки зрения биомеханики, подготовка текста статьи;
 Г.З. Клоян: выполнение анализа биомеханических влияний в эксперименте, подготовка текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Muravyov: development of the research concept, implementation of the practical part, evaluation of the obtained results, preparation of the text of the article;
 Yu.V. Karakulova: development of the research concept, preparation of the text of the article;
 I.D. Shitoev: evaluation of the obtained results from the point of view of biomechanics, preparation of the text of the article;
 G.Z. Kloyan: performing an analysis of biomechanical influences in the experiment, preparing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Муравьев / S.V. Muravyov: <https://orcid.org/0000-0002-3342-4710>
 Ю.В. Каракулова / Yu.V. Karakulova: <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>
 И.Д. Шитоев / I.D. Shitoev: <https://orcid.org/0000-0002-6391-9271>
 Г.З. Клоян / G.Z. Kloyan: <https://orcid.org/0000-0001-6615-8159>

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 sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 1 от 14.02.2024).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the ethics committee of the Perm State Medical University named after Academician Ye.A. Vagner, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated 14 February 2024).

Статья поступила: 27.01.2025. **Принята к публикации:** 25.02.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 27.01.2025. **Accepted for publication:** 25.02.2025. **Published online:** 29.04.2025.

Результаты реабилитации пациентов с миастенией гравис и субклиническими дыхательными нарушениями

Ю.Н. Рушкевич, О.В. Галиевская, М.П. Можейко, С.А. Лихачев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Контакты: Ольга Васильевна Галиевская olga-mx@mail.ru; Юлия Николаевна Рушкевич rushkevich@tut.by

Введение. Основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с миастенией гравис (МГ) является дыхательная недостаточность, в основе развития которой лежат субклинические дыхательные нарушения. Возможности реабилитации таких пациентов ограничены частым наличием субъективного ощущения усталости, которое важно отличать от основного симптома заболевания – патологической мышечной утомляемости. Это продиктовано необходимостью достижения баланса между очевидной пользой физической нагрузки, с одной стороны, и быстрым нарастанием усталости и утомляемости – с другой, и особенностями подбора физических упражнений.

Цель исследования – проанализировать эффективность медицинской реабилитации пациентов с МГ и субклиническими дыхательными нарушениями, определить уровень усталости, оценить влияние физической нагрузки на усталость.

Материалы и методы. Исследование усталости проведено у 53 пациентов с МГ с использованием визуально-аналоговой шкалы, опросника «Самочувствие, активность, настроение», шкалы оценки усталости. Для определения «чистого» эффекта реабилитационных мероприятий в исследование включены те пациенты с МГ, у которых в течение 6 мес до начала и во время всего периода реабилитации не было изменения терапии в виде увеличения доз лекарственных препаратов и/или присоединения новых. Выполнялось исследование функции внешнего дыхания до и после курса реабилитации. Перед проведением исследования использовали метод планирования объема выборки для несвязанных и связанных групп. По результатам вычислений сформирована группа из 22 пациентов с генерализованной формой МГ без признаков дыхательных нарушений для исследования возможностей реабилитации.

Результаты. По данным анкетирования при МГ выявлены значимое повышение уровня ($U, p = 0,002$) и частоты встречаемости усталости ($\chi^2, p = 0,002$), частое плохое самочувствие ($\chi^2, p = 0,041$ по визуально-аналоговой шкале и $\chi^2, p < 0,0001$ по опроснику «Самочувствие, активность, настроение»), повышение физической усталости ($U, p = 0,005$). Установлено негативное влияние усталости на самочувствие ($rs = -0,78; p < 0,05$) и физическую активность ($rs = -0,73; p < 0,05$).

В результате реабилитации пациентов с МГ с латентными дыхательными нарушениями достигнуто значимое увеличение жизненной емкости легких ($W, p = 0,026$) и резервного объема вдоха ($W, p = 0,044$).

Установлены хорошая переносимость и отсутствие негативного влияния физических упражнений на общее самочувствие ($W, p = 0,495$) по визуально-аналоговой шкале, а также отсутствие значимых изменений по опроснику «Самочувствие, активность, настроение» по следующим параметрам: самочувствие ($W, p = 0,467$), активность ($W, p = 0,396$) и настроение ($W, p = 0,709$); отсутствовало нарастание физической усталости ($W, p = 0,368$) по шкале оценки усталости.

Выводы. Учитывая выраженное влияние усталости на состояние пациентов с МГ, необходимо применение персонализированного подхода к разработке программы реабилитации при МГ, реабилитационные мероприятия следует подбирать индивидуально, не допуская нарастания у пациента усталости, мышечной утомляемости и слабости. Плавные, легкие или умеренные по интенсивности упражнения хорошо переносятся и не имеют побочных эффектов.

Ключевые слова: миастения гравис, дыхательные нарушения, реабилитация, усталость, утомляемость

Для цитирования: Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В., Можейко М.П., Лихачев С.А. Результаты реабилитации пациентов с миастенией гравис и субклиническими дыхательными нарушениями. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):27–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-27-38>

Results of rehabilitation of myasthenia gravis patients with subclinical respiratory disturbances

Yu.N. Rushkevich, O.V. Galievskaya, M.P. Mozheyko, S.A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 24 F. Skoriny St., Minsk 220114, Republic of Belarus

Contacts: Olga Vasilyevna Galievskaya olga-mx@mail.ru; Yuliya Nikolaevna Rushkevich rushkevich@tut.by

Background. The main cause of morbidity and mortality in myasthenia gravis (MG) patients is respiratory failure that is based on subclinical respiratory disorders. Rehabilitation opportunities for such patients are limited by the frequent presence of a subjective feeling of fatigue that is important to distinguish from the main symptom of the disease – pathological muscle fatigability. This is determined by the need to achieve a balance between the obvious benefits of physical activity on the one hand and the rapid increase in fatigue and fatigability on the other and the peculiarities of the selection of physical exercises.

Aim. To analyze the effectiveness of rehabilitation of MG patients with subclinical respiratory disturbances, to determine the level of fatigue in MG, to assess the effect of physical activity on fatigue.

Materials and methods. The fatigue was studied in 53 MG patients using visual analog scale, “Well-being, activity, mood” questionnaire and fatigue assessment scale. Those who had no therapy enhancement within 6 months before the start as well as during the entire rehabilitation period were included in the study to determine the net effect of rehabilitation. The external respiration function was studied before and after the rehabilitation course. Before conducting the study a sample size planning method was used for independent and dependent groups. Based on the results of the calculations a group of 22 patients with generalized MG without signs of respiratory disorders was formed to study the possibilities of rehabilitation.

Results. According to the questionnaire a significant increase in the level ($U, p = 0.002$) and frequency of fatigue ($\chi^2, p = 0.002$), frequent poor health ($\chi^2, p = 0.041$ according to visual analog scale and $\chi^2, p < 0.0001$ according to “Well-being, activity, mood” questionnaire), increased physical fatigue ($U, p = 0.005$) were showed. The negative effect of fatigue on well-being ($r_s = -0.78; p < 0.05$) and activity ($r_s = -0.73; p < 0.05$) was established. As a result of rehabilitation of MG patients with subclinical respiratory disorders a significant increase of vital capacity ($W, p = 0.026$) and inspiratory reserve volume ($W, p = 0.044$) were achieved.

Good tolerance and absence of negative effects of physical exercise on general well-being ($W, p = 0.495$) on visual analog scale have been established. There was no deterioration on “Well-being, activity, mood” questionnaire: well-being ($W, p = 0.467$), activity ($W, p = 0.396$) and mood ($W, p = 0.709$). There was no increase in physical fatigue ($W, p = 0.368$) on fatigue assessment scale.

Conclusion. Taking into account the pronounced effect of fatigue on the MG patient’s condition physical rehabilitation should be selected individually, preventing an increase in fatigue, muscle fatigability and weakness. Soft, mild or moderate intensity exercises are well tolerated and have no side effects.

Keywords: myasthenia gravis, respiratory disturbances, rehabilitation, fatigue, fatigability

For citation: Rushkevich Yu.N., Galievskaya O.V., Mozheyko M.P., Likhachev S.A. Results of rehabilitation of myasthenia gravis patients with subclinical respiratory disturbances. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1): 27–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-27-38>

Введение

Усталость является частым симптомом при неврологических заболеваниях (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, миастения гравис (МГ), боковой амиотрофический склероз) [1, 2]. Около 1/3 пациентов с рассеянным склерозом и болезнью Паркинсона считают усталость основным инвалидирующим симптомом [2]. Чаще этот симптом является первичным, а не вторичным (вследствие приема лекарств, нарушения настроения и сна) [2]. Однако термин «усталость» не имеет четкого определения. В англоязычной литературе принято выделять усталость (fatigue) как субъективное ощущение, а также утомляемость (fatigability) как симптом, выявляемый при объективном осмотре [2, 3]. При МГ важно разграничивать усталость и патологическую мышечную утомляемость, лежащую в основе патогенеза заболевания. При МГ усталость встречается чаще, чем при других неврологических болезнях (у 75–89 % пациентов)

и является симптомом, снижающим качество жизни [1–5]. В связи с этим реабилитационные возможности при МГ ограничены и требуют особого подхода. Важно не допустить усугубления как усталости, так и утомляемости на фоне нагрузки. Особое значение имеет физическая коррекция дыхательных нарушений, которые часто остаются нераспознанными вследствие игнорирования «незначительных» начальных изменений, отсутствия настороженности. Такие субклинические дыхательные нарушения лежат в основе развития дыхательной недостаточности и респираторных осложнений (наиболее часто – пневмонии) с развитием жизнеугрожающих состояний.

Цель исследования – проанализировать эффективность медицинской реабилитации пациентов с МГ и субклиническими дыхательными нарушениями, определить уровень усталости, оценить влияние физической нагрузки на усталость.

Материалы и методы

Исследование усталости проведено в период с июня 2022 г. по март 2023 г. среди 53 пациентов с МГ (21 (40 %) мужчина и 32 (60 %) женщины), из них 4 (8 %) пациента были с глазной формой МГ и 49 (92 %) — с генерализованной, среди которых 19 (39 %) пациентов с бульбарными нарушениями и 30 (61 %) — без таковых. Четыре (8 %) пациента были с МГ I класса тяжести, 44 (83 %) — с МГ II класса и 5 (9 %) — с МГ III класса тяжести.

Группу контроля составили 32 пациента без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания: 9 (28 %) мужчин и 23 (72 %) женщины (рис. 1). Группы сопоставимы по полу ($\chi^2 = 1,15$; $p = 0,282$), возрасту: 62,0 [51,0; 68,0] года и 54,7 [51,4; 60,0] года соответственно ($U = 658,0$; $Z = 1,72$; $p = 0,08$).

Для определения уровня усталости применялись визуально-аналоговая шкала (ВАШ), опросник «Самочувствие, активность, настроение» (САН), шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS).

Восприятие пациентом общего самочувствия и усталости оценивалось по ВАШ. Значения ВАШ варьируют от 10 баллов (полный эмоциональный комфорт, отсутствие усталости, полная двигательная активность) до 0 баллов (выраженный дискомфорт, усталость).

Опросник САН предназначен для оперативной оценки психоэмоционального состояния. Шкала состоит из индексов (3, 2, 1, 0, 1, 2, 3) и расположена между 30 парами слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, усталость (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Средний балл шкалы равен 4. Оценка выше 4 баллов указывает на благоприятное состояние пациента, ниже — обратное. Нормальное состояние соответствует оценке 5,0–5,5 балла. При анализе функционального состояния учитываются не только значения отдельных показателей, но и их соотношение.

Шкала оценки усталости состоит из 10 вопросов, относящихся как к психической, так и к физической усталости (по 5 вопросов), однако FAS оценивает усталость в целом и направлена на оценку обычного состояния пациента. Значения по FAS могут варьировать от 10 до 50 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. Оценка 22 балла и выше указывает на наличие у пациента синдрома патологической усталости.

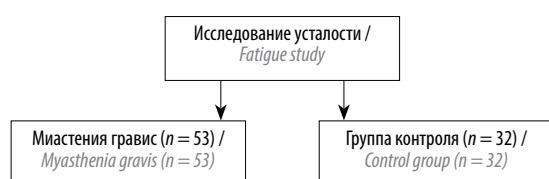


Рис. 1. Блок-схема отбора участников для исследования усталости
Fig. 1. Block diagram of the participants selection in fatigue study

В исследование функции внешнего дыхания (ФВД) было включено 34 пациента с генерализованной формой МГ без признаков дыхательных нарушений по данным клинического осмотра. Всем пациентам проводилось исследование ФВД в положении сидя с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (в норме >80 %), резервного объема вдоха (в норме 2–3 л), форсированной жизненной емкости легких (в норме >80 %), объема форсированного выдоха за первую секунду (в норме >75 %). Жалобы со стороны органов дыхания (одышка при нагрузке) выявлены при детальном расспросе у 11 (32 %) пациентов. Среди обследованных 12 (35 %) мужчин и 22 (65 %) женщины; 11 (32 %) пациентов с бульбарными нарушениями и 23 (68 %) — без таковых; 33 (97 %) пациента с МГ II класса тяжести и 1 (3 %) пациент с МГ III класса тяжести. Медианные значения возраста — 61,5 [43,0; 68,0] года, индекса массы тела (ИМТ) — 27,5 [24,0; 30,0] кг/м². Группу контроля составили 28 пациентов без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания: 9 (32 %) мужчин и 19 (68 %) женщин; медианные значения возраста — 54,0 [44,5; 59,0] года, ИМТ — 27,0 [25,0; 31,0] кг/м². Группы сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,07$; $p = 0,794$), возрасту ($U = 343,0$; $Z = 1,87$; $p = 0,061$), ИМТ ($U = 459,0$; $Z = -0,233$; $p = 0,815$).

Для определения влияния реабилитационных мероприятий на выраженность дыхательных нарушений и усталость проводился тщательный отбор пациентов.

Критериями включения в исследование были клинически стабильные амбулаторные пациенты с установленным диагнозом генерализованной МГ. Для определения «чистого» эффекта реабилитационных мероприятий проводился анализ медицинской карты амбулаторного больного. Включались пациенты, у которых в течение 6 мес до начала, а также во время всего периода реабилитации не было усиления терапии в виде начала приема либо повышения дозы глюкокортикостероидов и/или цитостатиков, а также не проводилось лечение с использованием иммуноглобулина и/или плазмафереза. Пациенты, включенные в исследование, состояние которых в дальнейшем требовало усиления терапии, из исследования исключались.

С целью получения репрезентативных данных для оценки эффективности реабилитационных мероприятий перед проведением исследования использовали метод планирования объема выборки. Проведено 2 пилотных исследования: исследование 1 — для 2 несвязанных групп, исследование 2 — для связанных (парных) групп.

В пилотное исследование 1 было включено 24 пациента, разделенных на 2 группы по 12 пациентов в каждой. В 1-й группе (основная) пациентам с МГ проводились реабилитационные мероприятия, во 2-й группе (сравнения) — не проводились. Пациенты сравниваемых групп сопоставимы по возрасту ($U = 38,5$; $Z = 1,91$; $p = 0,056$), полу ($\chi^2 = 0$; $p = 1,0$), ИМТ ($U = 65,0$; $Z = 0,33$;

Таблица 1. Данные результатов пилотного исследования 1 по расчету количественных характеристик показателя жизненной емкости легких ($n = 12$)
Table 1. Data from the results of a pilot study on the calculation of quantitative characteristics of the vital capacity ($n = 12$)

Исследуемый признак The studied parameter	Среднее значение Mean value	Стандартное отклонение Standard deviation	Дисперсия (χ^2) Dispersion (χ^2)
Жизненная емкость легких пациентов с миастенией гравис, прошедших реабилитацию, % Vital capacity of myasthenia gravis patients who underwent rehabilitation, %	82,7	13,8	189,3
Жизненная емкость легких пациентов с миастенией гравис без реабилитации, % Vital capacity of myasthenia gravis patients without rehabilitation, %	67,3	16,1	259,5

$p = 0,71$), наличие бульбарных нарушений ($\chi^2 = 0,68$; $p = 0,408$).

Статистические результаты пилотного исследования 1 представлены в табл. 1.

Расчет минимального объема выборки для проведения планируемого исследования на уровне значимости 0,05 при мощности критерия 80 % и клинически значимой величине различий (d) показателя ЖЕЛ, равной 13 %, проведен по методике, предложенной Г.П. Тиховой [6].

Расчет объема выборки проводился по следующим формулам:

$$N = 2 \times ((Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d / SD_0)^2),$$

$$SD_0 = ((SD_1^2 \times N_1 + SD_2^2 \times N_2) / (N_1 + N_2))^{1/2},$$

где N – рассчитываемый объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} – значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно, d – клинически значимая разность групповых средних значений, SD_0 – общее среднеквадратическое отклонение для 2 групп.

По данным пилотного исследования 1, минимальный объем выборки в каждой группе должен составлять не менее 21 пациента.

В пилотное исследование 2 для сравнения значений количественной переменной (ЖЕЛ, %) до и после реабилитации включены 12 пациентов с МГ.

Расчет минимального объема выборки для связанных (парных) групп при уровне значимости 0,05, заданной мощности критерия 80 %, критическом значении критерия Стьюдента $t = 1,96$ проведен по методике, предложенной А.Н. Наркевичем и К.А. Виноградовым [7].

Результаты пилотного исследования 2 и формула для расчета объема выборки при проведении исследования, в котором предполагается сравнение 2 связанных (парных) групп, представлены в табл. 2.

По результатам пилотного исследования 2 определено, что объем выборки для связанных (парных) групп должен быть не меньше 11 пациентов.

До начала реабилитационных мероприятий из исследования (34 пациента с генерализованной формой

МГ без признаков дыхательных нарушений по данным клинического осмотра) было исключено 5 (15 %) пациентов (2 – в связи с усилением терапии, 2 – в связи с обострением хронических заболеваний, 1 пациент отказался от участия), таким образом, в исследование включено $34 - 5 = 29$ пациентов.

В ходе реабилитации было установлено, что значимое увеличение ЖЕЛ достигается у той части пациентов с МГ, у которых первичная ЖЕЛ составляет 95 % и ниже, у остальных пациентов с МГ значимых изменений не наблюдалось. Таким образом, было получено 2 группы пациентов с МГ: первая ($n = 22$) – с ЖЕЛ ≤ 95 % и вторая ($n = 7$) – с ЖЕЛ > 95 % (табл. 3).

Пациенты с генерализованной формой МГ без признаков дыхательных нарушений с исходным уровнем ЖЕЛ ≤ 95 % ($n = 22$) составили основную группу для исследования возможностей реабилитации (рис. 2). Среди пациентов с генерализованной формой МГ было 10 (45 %) мужчин и 12 (55 %) женщин; 6 (27 %) пациентов с бульбарными нарушениями и 16 (73 %) – без таковых; 21 (95 %) пациент с МГ II класса тяжести и 1 (5 %) пациент с МГ III класса тяжести. Медианные значения возраста – 62,5 [61,0; 69,0] года, ИМТ – 29,5 [26,0; 32,0] кг/м², длительности заболевания – 6,1 [3,1; 11,7] года, суточной дозы антихолинэстеразных препаратов – 120,0 [0; 180,0] мг, глюкокортикостероидов – 6,0 [0; 8,0] мг, азатиоприна – 0 [0; 0] мг (препарат назначен 2 пациентам). Жалобы со стороны органов дыхания (в виде одышки при нагрузке) выявлены у 7 (32 %) пациентов только во время прицельного расспроса, 9 (41 %) пациентов жалоб не предъявляли. При исследовании ФВД снижение ЖЕЛ < 80 % выявлено у 15 (68 %) пациентов, что значимо по сравнению с числом пациентов, имевших нечеткие жалобы на одышку ($\chi^2 = 5,82$; $p = 0,016$).

В группу сравнения были включены 22 пациента с генерализованной формой МГ, которым реабилитационные мероприятия не проводились: 8 (36 %) мужчин и 14 (64 %) женщин (средний возраст – 62,0 [53,0; 64,0] года, средний ИМТ – 29,0 [24,0; 33,0] кг/м²), из них 18 (82 %) пациентов с МГ II класса тяжести и 4 (18 %) пациента с МГ III класса тяжести; 11 (50 %) пациентов

Таблица 2. Данные результатов пилотного исследования 2 по расчету количественных характеристик показателя жизненной емкости легких ($n = 12$)
Table 2. Data from the results of a pilot study 2 on the calculation of quantitative characteristics of the vital capacity ($n = 12$)

Исследуемый признак The studied parameter	Среднее значение (X) Mean value (X)	Дисперсия (χ^2) Dispersion (χ^2)	Формула Formula
Жизненная емкость легких пациентов с миастенией гравис, прошедших реабилитацию, % Vital capacity of myasthenia gravis patients who underwent rehabilitation, %	71,7	110,2	$n^* = \frac{\sigma_1^2 \times t^2 + \sigma_2^2 \times t^2}{(X_1 - X_2)^2}$
Жизненная емкость легких пациентов с миастенией гравис без реабилитации, % Vital capacity of myasthenia gravis patients without rehabilitation, %	82,7	189,3	

* n – объем выборки; σ^2 – дисперсия признака, который будет изучаться в исследовании в каждой группе; t – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости; X – среднее арифметическое признака, который будет изучаться в парных группах.

* n – sample size; σ^2 – variance of the parameter that will be studied in each group; t – critical value of the Student's criterion at the appropriate level of significance; X – arithmetic mean of the parameter that will be studied in pairs groups.

Таблица 3. Результаты измерения уровня жизненной емкости легких у пациентов с миастенией гравис до и после реабилитации
Table 3. The results of measuring the level of vital capacity in myasthenia gravis patients before and after rehabilitation

Группа пациентов Groups of patients	До реабилитации Before rehabilitation Me [LQ; UQ]	После реабилитации After rehabilitation Me [LQ; UQ]	W, T	Z	p
Пациенты с миастенией гравис с исходным уровнем жизненной емкости легких ≤ 95 % ($n = 22$) Myasthenia gravis patients with initial vital capacity level 95 % or less ($n = 22$)	72,5 [69,0; 86,0]	83,0 [77,0; 90,0]*	58,0	2,22	0,026
Пациенты с миастенией гравис с исходным уровнем жизненной емкости легких > 95 % ($n = 7$) Myasthenia gravis patients with initial vital capacity level more than 95 % ($n = 7$)	105,0 [99,0; 109,0]	97,0 [92,0; 113,0]	5,0	1,52	0,128

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона).

Примечание. W – критерий Вилкоксона для парных выборок; Z – критерий Фишера.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Wilcoxon criterion).

Note. W – Wilcoxon criterion for paired samples; Z – Fisher's criterion.

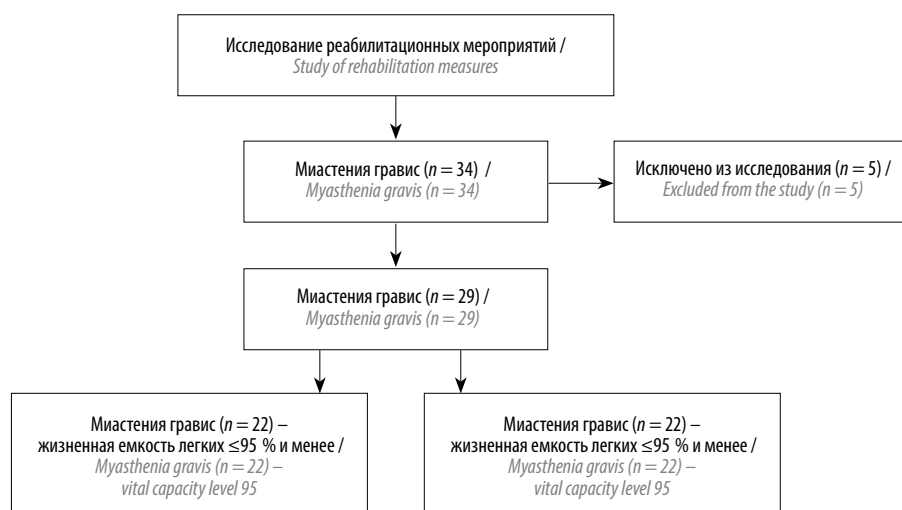


Рис. 2. Блок-схема алгоритма отбора участников для исследования возможностей реабилитации

Fig. 2. Block diagram of the algorithm of the participants selection to study rehabilitation opportunities

с бульбарными нарушениями и 11 (50 %) — без таковых. Пациенты основной группы ($n = 22$) и группы сравнения ($n = 22$) сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,38$; $p = 0,539$), возрасту (U , $p = 0,265$), ИМТ (U , $p = 0,972$), классу тяжести МГ ($\chi^2 = 2,03$; $p = 0,154$), наличию бульбарных нарушений ($\chi^2 = 2,40$; $p = 0,122$).

При работе с пациентами осуществлялись строгое и индивидуальное дозирование нагрузки, ограничение времени выполнения упражнений, плавность движений, обратная связь между пациентом и специалистом. Каждый пациент приходил на контрольное исследование в одно и то же время. Пациентам, которые принимали антихолинэстеразные препараты, спирометрия выполнялась примерно через 3,0–3,5 ч после утреннего приема лекарства. Основные направления реабилитационных мероприятий включали улучшение лимфодренажной и трофической функций, тренировку инспираторной мускулатуры. Всем пациентам проводилась дыхательная гимнастика в положении стоя и сидя, с вовлечением верхнего плечевого пояса и рук. Особое внимание уделялось диафрагмальному дыханию, правильность выполнения которого контролировалось пульсоксиметрией. Количество повторов упражнений в зависимости от степени тяжести двигательных нарушений составляло от 3–4 до 6–8 раз, интенсивность упражнений варьировала от легкой до умеренной, продолжительность — от 15 до 30 мин/сут. Средняя длительность реабилитации составила 45,0 [21,0; 83,0] сут. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Оценивалась нормальность распределения вариантов в выборках.

Описание качественных признаков давалось в виде абсолютных величин и относительных частот (%), количественных признаков — в виде медианы и нижнего и верхнего квартиля (Me [LQ; UQ]). Для проверки статистических гипотез применялся критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки усталости в основной (пациенты с генерализованной формой МГ без признаков дыхательных нарушений) и контрольной (пациенты без признаков нервно-мышечных заболеваний и поражения органов дыхания) группах приведены в табл. 4.

Различие в группах по показателю «общее самочувствие» по ВАШ статистически незначимо (U , $p = 0,169$), частота снижения самочувствия ниже среднего уровня (≤ 5 баллов) значимо выше при МГ: 32 (60 %) пациента с МГ и 12 (38 %) добровольцев ($\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$). Усталость по ВАШ значимо выше среди пациентов с МГ (U , $p = 0,002$), частота усталости выше среднего (> 5 баллов)

значимо выше при МГ: 30 (57 %) пациентов с МГ и 7 (22 %) добровольцев ($\chi^2 = 9,79$; $p = 0,002$).

По опроснику САН показатель самочувствия значимо ниже в основной группе (U , $p = 0,003$), разница по активности (U , $p = 0,148$) и настроению (U , $p = 0,08$) не установлена. Снижение уровня самочувствия < 4 баллов выявлено у 15 (28 %) пациентов с МГ и не выявлено среди добровольцев ($\chi^2 = 11,0$; $p < 0,0001$), снижение активности — у 15 (25 %) пациентов с МГ и 5 (16 %) добровольцев ($\chi^2 = 1,78$; $p = 0,182$), снижение настроения — у 4 (7 %) пациентов с МГ и 1 (3 %) добровольца ($\chi^2 = 0,70$; $p = 0,401$).

По FAS патологическая усталость > 21 балла выявлена в 2 группах, значимой разницы не получено (U , $p = 0,212$). Повышение усталости выявлено у 38 (72 %) пациентов с МГ и 26 (81 %) добровольцев, что, вероятно, указывает на астенизацию последних, тем не менее различий в группах не выявлено ($\chi^2 = 0,98$; $p = 0,322$). При анализе умственной и физической составляющих установлено значимое повышение последней при МГ (U , $p = 0,005$).

Установлены сильная обратная связь между усталостью общей по FAS и самочувствием по опроснику САН ($r_s = -0,78$; $p < 0,05$), средняя обратная связь между усталостью физической по FAS и самочувствием по опроснику САН ($r_s = -0,69$; $p < 0,05$), сильная обратная связь между усталостью общей по FAS и активностью по опроснику САН ($r_s = -0,73$; $p < 0,05$). Чем выше усталость общая и ее физический компонент, тем хуже самочувствие и активность пациентов.

Таким образом, по данным анкетирования у пациентов с МГ выявлены значимое повышение уровня и частоты встречаемости патологической усталости, частое плохое самочувствие, повышение физической усталости по сравнению с группой контроля. Установлено негативное влияние усталости на самочувствие и активность.

Далее было проведено исследование ФВД у пациентов с МГ и пациентов группы контроля до начала проведения реабилитационных мероприятий. Снижение ЖЕЛ < 80 % выявлено у 19 (56 %) из 34 пациентов с МГ. В группе контроля снижение ЖЕЛ < 80 % выявлено у 5 (18 %) из 28 пациентов ($\chi^2 = 9,36$; $p = 0,002$). Результаты спирометрии представлены в табл. 5.

Установлено значимое снижение ЖЕЛ (U , $p = 0,019$) среди амбулаторных клинически стабильных пациентов с МГ по сравнению с пациентами контрольной группы, что указывает на наличие субклинических дыхательных нарушений у первых.

Результаты спирометрии пациентов основной группы (пациенты с генерализованной формой МГ до и после реабилитации) сравнивали с результатами спирометрии пациентов с генерализованной формой МГ, которым реабилитационные мероприятия не проводились (группа сравнения). Результаты спирометрии пациентов основной группы до реабилитации и группы сравнения представлены в табл. 6.

Таблица 4. Результаты оценки уровня усталости у пациентов с миастенией гравис и пациентов группы контроля по данным анкетирования
Table 4. Results of assessing the level of fatigue in myasthenia gravis patients and in control group according to the questionnaire data

Показатель Parameter	Миастения гравис (n = 53) Myasthenia gravis (n = 53) Me [LQ; UQ]	Контроль (n = 32) Control (n = 32) Me [LQ; UQ]	U	Z	p
Общее самочувствие (ВАШ), баллы General well-being (VAS), points	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	696,0	−1,37	0,169
Уровень усталости (ВАШ), баллы Fatigue level (VAS), points	6,0 [4,0; 8,0]*	4,0 [3,0; 5,0]	508,5	3,07	0,002
Самочувствие (САН), баллы Well-being (WAM), points	4,7 [3,8; 5,7]*	5,4 [4,9; 5,9]	525,0	−2,92	0,003
Активность (САН), баллы Activity (WAM), points	4,5 [3,8; 5,3]	4,85 [4,4; 5,6]	688,0	−1,45	0,148
Настроение (САН), баллы Mood (WAM), points	5,2 [4,4; 6,1]	5,9 [5,3; 6,1]	656,5	−1,73	0,08
Усталость общая (FAS), баллы General fatigue (FAS), points	26,0 [20,0; 33,0]	24,0 [22,5; 27,5]	710,0	1,25	0,212
Усталость умственная (FAS), баллы Mental fatigue (FAS), points	11,0 [8,0; 15,0]	11,5 [10,0; 14,0]	790,5	−0,52	0,605
Усталость физическая (FAS), баллы Physical fatigue (FAS), points	15,0 [12,0; 17,0]*	13,0 [11,0; 14,0]	542,0	2,77	0,005

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; САН – опросник «Самочувствие, активность, настроение»; FAS – шкала оценки усталости; U – критерий Манна–Уитни; Z – критерий Фишера.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney criterion).

Note. VAS – visual analog scale; WAM – “Well-being, activity, mood” questionnaire; FAS – fatigue assessment scale; U – Mann–Whitney criterion; Z – Fisher’s criterion.

Таблица 5. Параметры спирометрии среди амбулаторных пациентов с миастенией гравис и пациентов группы контроля
Table 5. Spirometry parameters in myasthenia gravis patients and control group

Показатель Parameter	Миастения гравис (n = 34) Myasthenia gravis (n = 34) Me [LQ; UQ]	Контроль (n = 28) Control (n = 28) Me [LQ; UQ]	U	Z	p
Жизненная емкость легких, % Vital capacity, %	76,5 [71,0; 95,0]*	91,00 [81,5; 105,5]	310,0000	−2,34099	0,019233
Резервный объем вдоха, л Inspiratory reserve volume, l	1,37 [1,05; 1,77]	1,72 [1,18; 1,98]	367,0000	−1,32860	0,183981
Форсированная жизненная емкость легких, % Forced vital capacity, %	93,0 [83,0; 116,0]	102,5 [92,5; 118,5]	358,0000	−1,66203	0,096507
Объем форсированного выдоха за первую секунду, % Forced expiratory volume in the first second, %	95,0 [83,0; 112,0]	105,0 [98,0; 116,0]	358,5000	−1,65496	0,097933

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

Примечание. U – критерий Манна–Уитни; Z – критерий Фишера.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney criterion).

Note. U – Mann–Whitney criterion; Z – Fisher’s criterion.

Таблица 6. Результаты спирометрии пациентов основной группы до реабилитации и пациентов группы сравнения
Table 6. Spirometry parameters of patients in the main group before rehabilitation and the comparison group

Показатель Parameter	Основная группа до реабилитации (n = 22) Main group before rehabilitation (n = 22) Me [LQ; UQ]	Группа сравнения (n = 22) Comparison group (n = 22) Me [LQ; UQ]	U	Z	p
Жизненная емкость легких, % Vital capacity, %	72,5 [69,0; 86,0]	72,0 [58,0; 82,0]	190,5	1,19	0,231
Резервный объем вдоха, л Inspiratory reserve volume, l	1,19 [1,03; 1,56]	1,04 [0,71; 1,56]	191,0	1,18	0,236
Форсированная жизненная емкость легких, % Forced vital capacity, %	87,0 [81,0; 100,0]	87,5 [75,0; 97,0]	207,0	0,81	0,418
Объем форсированного выдоха за пер- вую секунду, % Forced expiratory volume in the first second, %	90,5 [81,0; 100,0]	85,0 [73,0; 98,0]	208,0	0,79	0,432

Примечание. U – критерий Манна–Уитни; Z – критерий Фишера.
Note. U – Mann–Whitney criterion; Z – Fisher's criterion.

Как видно из табл. 6, исследуемые параметры спирометрии в положении сидя у пациентов основной группы до начала реабилитации сопоставимы с таковыми у пациентов группы сравнения.

При сопоставлении результатов спирометрии пациентов основной группы после реабилитации с данными спирометрии пациентов группы сравнения установлено наличие статистически значимых различий по 2 параметрам (табл. 7).

В основной группе медианные значения параметра ЖЕЛ были больше, чем в группе сравнения на 11 % (или в 1,15 раза), значения параметра резервного объема вдоха были больше на 0,66 л (или в 1,63 раза). По параметрам форсированной жизненной емкости

легких и объема форсированного выдоха за первую секунду различия между группами статистически не подтверждены.

Для оценки влияния реабилитационных мероприятий на параметры спирометрии исследовалась ФВД у пациентов с МГ основной группы до начала проведения реабилитационных мероприятий и по их завершении, результаты представлены в табл. 8.

Благодаря реабилитации у пациентов с МГ с латентными дыхательными нарушениями было достигнуто значимое улучшение по 2 параметрам: увеличение медианных значений ЖЕЛ на 14,5 % (или в 1,14 раза) и резервного объема вдоха на 0,51 л (или в 1,43 раза). До начала курса реабилитации 7 (32 %) из 22 пациентов

Таблица 7. Результаты спирометрии пациентов основной группы после реабилитации и группы сравнения
Table 7. Spirometry parameters of patients in the main group after rehabilitation and the comparison group

Показатель Parameter	Основная группа после реабилитации (n = 22) Main group after rehabilitation (n = 22) Me [LQ; UQ]	Группа сравнения (n = 22) Comparison group (n = 22) Me [LQ; UQ]	U	Z	p
Жизненная емкость легких, % Vital capacity, %	83,0 [77,0; 90,0]*	72,0 [58,0; 82,0]	120,0	2,85	0,004
Резервный объем вдоха, л Inspiratory reserve volume, l	1,70 [1,44; 2,17]*	1,04 [0,71; 1,56]	142,0	2,33	0,019
Форсированная жизненная емкость легких, % Forced vital capacity, %	89,0 [84,0; 97,0]	87,5 [75,0; 97,0]	200,0	0,97	0,330
Объем форсированного выдоха за пер- вую секунду, % Forced expiratory volume in the first second, %	89,5 [80,0; 100,0]	85,0 [73,0; 98,0]	214,0	0,64	0,518

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни).

Примечание. U – критерий Манна–Уитни; Z – критерий Фишера.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney criterion).

Note. U – Mann–Whitney criterion; Z – Fisher's criterion

Таблица 8. Параметры спирометрии у пациентов с миастенией гравис до и после реабилитационных мероприятий
Table 8. Spirometry parameters in myasthenia gravis patients before and after rehabilitation

Показатель Parameter	До реабилитации (n = 22) Before rehabilitation (n = 22) Me [LQ; UQ]	После реабилитации (n = 22) After rehabilitation (n = 22) Me [LQ; UQ]	W, T	Z	p
Жизненная емкость легких, % Vital capacity, %	72,5 [69,0; 86,0]	83,0 [77,0; 90,0]*	58,0	2,22	0,026
Резервный объем вдоха, л Inspiratory reserve volume, l	1,19 [1,03; 1,56]	1,70 [1,44; 2,17]*	57,5	2,01	0,044
Форсированная жизненная емкость легких, % Forced vital capacity, %	87,0 [81,0; 100,0]	89,0 [84,0; 97,0]	122,0	0,14	0,884
Объем форсированного выдоха за первую секунду, % Forced expiratory volume in the first second, %	90,5 [81,0; 100,0]	89,5 [80,0; 100,0]	88,5	0,61	0,538

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона).

Примечание. W – критерий Вилкоксона для парных выборок; Z – критерий Фишера.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Wilcoxon criterion).

Note. W – Wilcoxon criterion for paired samples; Z – Fisher's criterion.

с генерализованной формой МГ имели ЖЕЛ $>80\%$. После выполнения реабилитационных мероприятий число пациентов с ЖЕЛ $>80\%$ увеличилось до 13 (59 %).

Влияние проведенной реабилитации на общее самочувствие, усталость, активность и настроение у пациентов отображено в табл. 9.

По данным анкетирования пациентов, прошедших реабилитацию, получено следующее. При проведении сравнительного анализа с использованием критерия

Вилкоксона установлены хорошая переносимость и отсутствие негативного влияния физических упражнений на общее самочувствие ($W, p = 0,495$) по ВАШ. Также установлено отсутствие значимых изменений по опроснику САН по следующим параметрам: самочувствие ($W, p = 0,467$), активность ($W, p = 0,396$) и настроение ($W, p = 0,709$), а также отсутствие нарастания физической усталости ($W, p = 0,368$) по FAS, что важно при организации профилактики пневмоний.

Таблица 9. Параметры общего состояния у пациентов с миастенией гравис до и после реабилитационных мероприятий по данным анкетирования
Table 9. Parameters of the general condition of myasthenia gravis patients before and after rehabilitation according to the questionnaire data

Показатель Parameter	До реабилитации Before rehabilitation Me [LQ; UQ]	После реабилитации After rehabilitation Me [LQ; UQ]	W	Z	p
Общее самочувствие (ВАШ), баллы General well-being (VAS), points	6,5 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	48,0	0,68	0,495
Уровень усталости (ВАШ), баллы Fatigue level (VAS), points	5,0 [3,0; 7,0]	6,0 [3,0; 7,0]	47,0	0,34	0,729
Самочувствие (САН), баллы Well-being (WAM), points	4,8 [3,9; 5,7]	5,3 [3,8; 6,0]	85,5	0,72	0,467
Активность (САН), баллы Activity (WAM), points	4,5 [4,1; 5,7]	5,0 [4,1; 6,0]	66,0	0,84	0,396
Настроение (САН), баллы Mood (WAM), points	5,5 [4,6; 6,4]	5,6 [4,7; 6,5]	95,0	0,37	0,709
Усталость общая (FAS), баллы General fatigue (FAS), points	26,0 [22,0; 33,0]	27,0 [21,0; 30,0]	105,0	0,36	0,715
Усталость умственная (FAS), баллы Mental fatigue (FAS), points	11,5 [8,0; 14,0]	12,0 [8,0; 13,0]	107,0	0,29	0,767
Усталость физическая (FAS), баллы Physical fatigue (FAS), points	15,0 [12,0; 17,0]	14,5 [12,0; 17,0]	57,5	0,89	0,368

Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; САН – опросник «Самочувствие, активность, настроение»; FAS – шкала оценки усталости; W – Wilcoxon criterion for paired samples; Z – критерий Фишера.

Note. VAS – visual analog scale; WAM – “Well-being, activity, mood” questionnaire; FAS – fatigue assessment scale; W – критерий Вилкоксона для парных выборок; Z – Fisher's criterion.

Обсуждение

Усталость при МГ является частым и дезадаптирующим симптомом. В работе N.F. Tascilar и соавт. (2018) усталость выявлена среди 11 (58 %) из 19 клинически стабильных амбулаторных пациентов с МГ, что было значимо выше по сравнению с группой контроля (7 (28 %) из 26 пациентов) [1]. В исследовании A. Elsaïs и соавт. (2013) усталость выявлена у 36 (44 %) из 82 нетяжелых пациентов с МГ против 90 (22 %) из 410 лиц общей популяции. Было показано значимое преобладание выраженности усталости при МГ, а частота хронической усталости (продолжительностью >6 мес) была в 2 раза выше [8]. В крупном исследовании из 200 пациентов с МГ наличие усталости выявлено у 110 (56,1 %); хроническая усталость — у 2/3 пациентов [3].

В нашем исследовании получено значимое преобладание выраженности ($U, p = 0,002$) и частоты усталости ($\chi^2, p = 0,002$) по ВАШ по сравнению с контролем. По FAS патологическая усталость выявлена у 72 % пациентов с МГ, однако достоверное различие с группой контроля по общей усталости не отмечено, а выявлено по физической усталости ($U, p = 0,005$). Установлено отрицательное влияние усталости на самочувствие и активность.

Согласно литературе, при МГ повышается и умственная, и физическая усталость [1, 5, 8], также она выявляется среди пациентов в ремиссии [1, 3, 4, 8]. Последнее важно принимать во внимание, поскольку это позволяет разграничить понятия мышечной утомляемости и усталости, которая может встречаться при любом состоянии пациентов с МГ [8]. Предполагается, что в патогенезе усталости при МГ может принимать участие вегетативная нервная система [1, 8].

С учетом высокой распространенности усталости среди пациентов с МГ оказание помощи должно учитывать наличие этого фактора. Реабилитационные мероприятия при дыхательных нарушениях являются важным звеном динамического наблюдения пациентов с МГ, позволяя профилировать развитие дыхательной недостаточности. В обзоре B. Cogrado и соавт. (2020) (общее число участников — 166) отмечены хорошая переносимость и высокая эффективность умеренной физической нагрузки при нетяжелой МГ, подчеркивается отсутствие побочных эффектов, в том числе при проведении тренировок на дому [9]. Уделяется внимание дыхательной гимнастике, позволяющей достичь увеличения силы и выносливости дыхательной мускулатуры, снижения утомляемости, нарастания дыхательных объемов [9]. Аналогичные данные представлены еще в одном обзоре, включившем суммарно 60 пациентов [10].

Эффективность комплексной реабилитации пациентов с МГ до и после оперативного вмешательства по поводу тим-/тимомэктомии показана у 44 больных [11]. Мероприятия включали аэробную нагрузку в виде ходьбы, упражнения на верхние конечности, диафрагмальное дыхание, постуральный дренаж, перкуссию

грудной клетки, упражнения на глубокое дыхание и др. В предоперационном периоде достигнуты увеличение активности и силы, улучшение физического состояния, функции легких и качества жизни. В послеоперационном периоде отмечались сокращение сроков восстановления и пребывания в стационаре, снижение частоты послеоперационных осложнений [11].

Возможности физической реабилитации при МГ существенно ограничиваются наличием характерной патологической мышечной утомляемости, а также усталости. Нарастание физической слабости при нагрузке должно учитываться при индивидуальном подборе реабилитационных методик, пациентам следует избегать высокоактивных и длительных нагрузок. Особенностью нашего исследования было изучение возможностей реабилитации амбулаторных клинически компенсированных пациентов, у которых были выявлены латентные нарушения дыхания по данным спирометрии. Исследование ФВД в положении сидя является рутинным амбулаторным исследованием, тем не менее ценность его при МГ недооценивается в связи с отсутствием характерных жалоб. Так, в нашем исследовании среди 34 амбулаторных пациентов жалобы выявлены только во время прицельного расспроса у каждого третьего (32 %), а у каждого второго (56 %) были выявлены латентные нарушения дыхания по данным спирометрии, что было значимо по сравнению с группой контроля ($\chi^2, p = 0,002$). Именно такие неочевидные, клинически немые нарушения являются основной точкой приложения профилактических реабилитационных мероприятий.

В результате реабилитации пациентов с латентными дыхательными нарушениями в нашем исследовании были достигнуты значимое увеличение ЖЕЛ сидя на 14,5 % ($W, p = 0,026$) и увеличение резервного объема вдоха на 0,51 л ($W, p = 0,044$). Нормализация ЖЕЛ достигнута у 13 (59 %) из 22 пациентов.

Известно, что величина ЖЕЛ складывается из 3 легочных объемов: резервного объема вдоха, резервного объема выдоха и дыхательного объема. В нашем исследовании увеличение ЖЕЛ было достигнуто за счет увеличения резервного объема вдоха, т.е. за счет улучшения функции инспираторной мускулатуры, основной из которой является диафрагма, что указывает на эффективность проводимой дыхательной гимнастики, в частности диафрагмального дыхания.

Выводы

Учитывая выраженное влияние усталости на состояние пациентов с МГ, физическая нагрузка у них должна быть индивидуально подобрана и строго дозирована, чтобы не стать причиной нарастания усталости, а также мышечной утомляемости и слабости. В нашей работе, исходя из общего состояния пациента, первичная нагрузка давалась заведомо ниже его

физических возможностей, что положительно сказывалось на эмоциональном состоянии. По результатам анкетирования в результате реабилитационных мероприятий установлены хорошая переносимость и отсутствие негативного влияния физических упражнений на общее самочувствие ($W, p = 0,495$) по ВАШ, а также отсутствие значимых изменений по опроснику САН

по следующим параметрам: самочувствие ($W, p = 0,467$), активность ($W, p = 0,396$) и настроение ($W, p = 0,709$); отсутствовало нарастание физической усталости ($W, p = 0,368$) по FAS. По нашему опыту, плавные, легкие или умеренные по интенсивности упражнения хорошо переносятся и не имеют побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tascilar N.F., Saracli O., Kurcer M.A. et al. Is there any relationship between quality of life and polysomnographically detected sleep parameters/disorders in stable myasthenia gravis? *Acta Neurol Belg* 2018;118(1):29–37. DOI: 10.1007/s13760-017-0787-6
2. Kluger B.M., Krupp L.B., Enoka R.M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses. *Neurology* 2013;80(4):409–16. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
3. Hoffmann S., Ramm J., Grittner U. et al. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 2016;6(10):e00538. DOI: 10.1002/brb3.538
4. Suzan A.A., Koytak P.K., Uluc K., Tanridag T. Physical and mental fatigue in myasthenia gravis and its correlation with other symptoms. *Acta Neurol Belg* 2022;122(4):915–23. DOI: 10.1007/s13760-022-01919-y
5. Gelinis D., Parvin-Nejad S., Phillips G. et al. The humanistic burden of myasthenia gravis: A systematic literature review. *J Neurol Sci* 2022;437:120268. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120268
6. Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки? Регионарная анестезия и лечение острой боли 2014;8(3):57–63. Tikhova G.P. We are planning a clinical trial. Question No. 1: How to determine the required sample size? *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli = Regional anesthesia and Treatment of Acute Pain* 2014;8(3):57–63. (In Russ.).
7. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения 2019;65(6):10. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang.ru>. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
8. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Socialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2019;65(6):10. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang.ru/>. (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-6-10
9. Elsaïs A., Wyller V.B., Loge J.H., Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: Is it more than muscular weakness? *BMC Neurol* 2013;13:132. DOI: 10.1186/1471-2377-13-132
10. Corrado B., Giardulli B., Costa M. Evidence-based practice in rehabilitation of myasthenia gravis: A systematic review of the literature. *J Funct Morphol Kinesiol* 2020;5(4):71. DOI: 10.3390/jfmk5040071
11. Gilhus N.E. Myasthenia gravis, respiratory function, and respiratory tract disease. *J Neurol* 2023;270(7):3329–40. DOI: 10.1007/s00415-023-11733-y
12. Ambrogio V., Mineo T.C. Benefits of comprehensive rehabilitation therapy in thymectomy for myasthenia gravis. A propensity score matching analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2017;96(2):77–83. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000538

Вклад авторов

Ю.Н. Рушкевич: разработка научной гипотезы, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме, редактирование текста статьи;
О.В. Галиевская: написание текста статьи, обзор публикаций по теме, сбор и анализ материалов;
М.П. Можейко: индивидуальный подбор, обучение пациентов и контроль правильности выполнения упражнений;
С.А. Лихачев: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Yu.N. Rushkevich: development of the scientific hypothesis, development of research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing;
O.V. Galievskaya: article writing, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;
M.P. Mozheyko: individual selection, patient training and monitoring of the accuracy of exercises;
S.A. Likhachev: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Рушкевич / Yu.N. Rushkevich: <https://orcid.org/0000-0002-2529-8005>
О.В. Галиевская / O.V. Galievskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9040-5535>
М.П. Можейко / M.P. Mozheyko: <https://orcid.org/0000-0002-0471-9747>
С.А. Лихачев / S.A. Likhachev: <https://orcid.org/0000-0002-6019-042X>

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 комитетом по этике ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study protocol was approved by the ethics committee of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus. All patients signed an informed consent to participate in the study and publish the data.

Статья поступила: 29.01.2025. **Принята к публикации:** 27.02.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.
Article submitted: 29.01.2025. **Accepted for publication:** 27.02.2025. **Published online:** 29.04.2025.

Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q

Ю.О. Папина^{1, 2}, Н.Н. Заваденко², Е.А. Мельник^{1, 3}, С.Б. Артемьева¹, И.А. Бердалина⁴, Д.В. Влодавец^{1, 2}

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;

²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

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

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

Введение. Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) – тяжелое наследственное нервно-мышечное заболевание, основным проявлением которого является мышечная слабость. Когнитивное развитие при естественном течении СМА ранее оценивалось как нормальное. Внедрение этиопатогенетической терапии привело к изменению траектории течения болезни, появлению новых фенотипов, увеличило выживаемость и подчеркнуло значимость исследований развития эмоциональной, когнитивной, коммуникативной сфер и адаптивного поведения у пациентов со СМА.

Цель исследования – провести комплексную оценку эмоциональной, когнитивной и адаптивной сфер, а также речевого развития у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА, включая случаи, выявленные по программе скрининга новорожденных, и не имеющих симптомов на момент начала этиопатогенетической терапии, определить факторы, влияющие на нервно-психическое развитие пациентов со СМА.

Материалы и методы. В исследование включено 87 пациентов со СМА в возрасте от 0 до 12 лет (медиана возраста на момент тестирования – 57,0 [37,0; 103,0] мес), получающих этиопатогенетическую терапию. Для оценки нервно-психического развития использовалась методика Developmental Profile 3 (DP-3). Статистический анализ проведен с применением программного пакета SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США).

Результаты. У детей, получивших терапию на предсимптоматической стадии (6,9 % детей), не было снижения ни в одной из оцениваемых сфер развития и результаты значимо отличались от каждого из 3 типов СМА по субшкалам двигательных навыков ($p_{adj} < 0,001$) и адаптивного поведения ($p_{adj} \leq 0,026$). Пациенты со СМА 1–3-го типа имели тяжелые двигательные нарушения (снижение при оценке двигательной сферы каждой из групп: 93,0; 89,7 и 88,9 % детей соответственно) и нарушения адаптивной сферы (снижение у ≥ 55 % в каждой из групп СМА 1–3-го типа). Пациенты со СМА 1-го типа помимо двигательных и адаптивных нарушений демонстрировали отставание в развитии в социально-эмоциональной (39,5 %), познавательной (30,2 %) и коммуникативной (39,5 %) сферах. Дети с более низким функциональным классом («лежачие») имели более значительное отставание в развитии в адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сферах ($p \leq 0,048$). У пациентов в группе СМА 1-го типа малое число копий гена *SMN2*, ранний дебют коррелировали с более выраженными нарушениями эмоциональной, когнитивной и адаптивной сфер, а также речевого развития (с числом копий гена *SMN2*: $p \leq 0,034$; с возрастом дебюта: $p \leq 0,012$). Дети с клиническими симптомами СМА 1-го типа с нарушением глотания и дисфагией имели более низкие показатели по всем субшкалам, за исключением двигательных навыков ($p \leq 0,015$). Дети с хронической дыхательной недостаточностью демонстрировали снижение показателей по каждой из 5 оцениваемых субшкал: в группе СМА 1-го типа хуже были двигательные навыки, адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,045$), в группе СМА 2-го типа – адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,018$). Задержка старта терапии в последующем ассоциирована с более низкими показателями двигательных навыков и адаптивного поведения при СМА 1 ($p \leq 0,012$), 2 ($p \leq 0,002$) и 3-го типа ($p \leq 0,048$), а для СМА 2-го типа также с более низкими показателями социально-эмоциональной и познавательной сфер ($p = 0,001$).

Выводы. Пациенты со СМА, помимо двигательных нарушений, имеют нарушения адаптации, социализации, а также отставание в развитии коммуникативной и познавательной сфер. Требуется стандартизированный подход

к выявлению данных нарушений и разработка адаптированных методик восстановления и реабилитации. Инициация этиопатогенетической терапии на предсимптоматической стадии обеспечит профилактику нейropsychических проявлений СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, гены *SMN1* и *SMN2*, белок SMN, когнитивные функции, речь, коммуникация, адаптация, социализация, эмоциональная сфера

Для цитирования: Папина Ю.О., Заваденко Н.Н., Мельник Е.А. и др. Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):39–52.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-39-52>

Assessment of social emotional, cognitive and communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q

Yu.O. Papina^{1,2}, N.N. Zavadenko², E.A. Melnik^{1,3}, S.B. Artemyeva¹, I.A. Berdalina⁴, D.V. Vlodavets^{1,2}

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;

²Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Department named after academician L.O. Badalyan of the Neuroscience and Neurotechnologies Institute, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

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

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

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

Background. Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is a severe genetic neuromuscular disorder, which is primarily manifested through muscular weakness. Previously, cognitive development in the natural course of SMA was considered normal. The introduction of etiopathogenetic therapy has altered the disease trajectory, led to new phenotypes, improved survival rates, and outlined the importance of studying the development of emotional, cognitive, and communicative domains, and adaptive behavior in SMA patients.

Aim. To conduct a comprehensive assessment of emotional, cognitive, and adaptive domains, as well as speech development, in patients with genetically confirmed SMA, including cases, which were identified through newborn screening programs and were asymptomatic at the initiation of etiopathogenetic therapy, and to identify factors influencing neuropsychic development in SMA patients.

Materials and methods. The study included 87 SMA patients receiving etiopathogenetic therapy, aged 0–12 years (median age at testing – 57.0 [37.0; 103.0] months). The Developmental Profile-3 (DP-3) instrument was used to assess neuropsychic development. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics v.26.0 (IBM, USA).

Results. Children who received therapy at the presymptomatic stage (6.9 % of the cohort) showed no deficits in any assessed developmental domains. These results significantly differed from those of SMA types 1, 2, and 3 in motor skills ($p_{\text{adj}} < 0.001$) and adaptive behavior ($p_{\text{adj}} \leq 0.026$). Patients with SMA types 1, 2, and 3 exhibited severe motor impairments (reduced motor skills in 93.0 %, 89.7 %, and 88.9 % of children, respectively) and adaptive deficits (impairments in ≥ 55 % of each group). SMA type 1 patients additionally demonstrated delays in social emotional (39.5 %), cognitive (30.2 %), and communicative (39.5 %) domains. Children with lower functional status (“lying”) had more pronounced delays in adaptive, social emotional, and cognitive domains ($p \leq 0.048$). In SMA type 1, fewer *SMN2* gene copies and earlier disease onset correlated with more severe deficits in emotional, cognitive, and adaptive domains, as well as in speech development (*SMN2* copies: $p \leq 0.034$; age of onset: $p \leq 0.012$). SMA type 1 patients with dysphagia showed lower scores across all subscales except motor skills ($p \leq 0.015$). Chronic respiratory insufficiency was associated with reduced scores in all five subscales: in SMA type 1, motor skills, adaptive, social emotional, and cognitive domains were affected ($p \leq 0.045$); in SMA type 2, adaptive, social emotional, and cognitive domains were affected ($p \leq 0.018$). Delayed therapy initiation correlated with lower motor and adaptive scores in SMA types 1 ($p \leq 0.012$), 2 ($p \leq 0.002$), and 3 ($p \leq 0.048$), and with worse social emotional and cognitive outcomes in SMA type 2 ($p = 0.001$).

Conclusion. SMA patients exhibit not only motor impairments but also adaptive and socialization deficits, as well as delays in communicative and cognitive development. A standardized approach to identifying these impairments should be developed, and developing tailored rehabilitation methods is important as well. Initiating etiopathogenetic therapy at the presymptomatic stage may prevent neuropsychiatric manifestations of SMA.

Keywords: spinal muscular atrophy, *SMN1* and *SMN2* genes, SMN protein, cognitive functions, speech, communication, adaptation, socialization, emotional domain

For citation: Papina Yu.O., Zavadenko N.N., Melnik E.A. et al. Assessment of social-emotional, cognitive, communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):39–52. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-39-52>

Введение

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — наследственное прогрессирующее нейро-мышечное заболевание, для которого характерно поражение не только скелетных мышц, но и других органов и систем [1]. В 95 % случаев СМА обусловлена гомозиготной делецией 7-го экзона (или экзонов 7 и 8) гена *SMN1* (survival motor neuron, ген выживаемости мотонейронов), приводящей к потере синтеза нормального белка SMN. Экспрессия белка SMN максимальна в мотонейронах передних рогов спинного мозга, и в случае его отсутствия происходит их гибель с клиническими проявлениями в виде прогрессирующей мышечной атрофии и слабости [2]. Некоторые авторы предполагают, что пренатальный дефицит белка SMN может нарушать и нейрогенез [2–4].

Современные терапевтические возможности (генозаместительная терапия, сплайсинг-модификаторы [5–7]), влияющие на повышение уровня белка SMN, радикально изменили естественное течение СМА, сместив акцент с классификации по типам (от 0 до 4), основанной на возрасте появления симптомов заболевания, на классификацию по функциональным классам (ФК) («лежачие», «сидячие», «ходячие») [8–10]. Отдельный клинический фенотип формируют пациенты, выявленные в результате неонатального скрининга на предсимптоматическом этапе, с установленным генетически диагнозом и не имеющие симптомов СМА на момент инициации этиопатогенетической терапии [10–12].

Еще несколько лет назад вопрос адаптивных, эмоциональных, когнитивных и коммуникативных нарушений у пациентов со СМА был мало изучен в связи с серьезными двигательными и дыхательными нарушениями у детей с тяжелыми формами заболевания, затрудняющими сбор данных и проведение стандартных тестов оценки развития и когнитивного статуса [13–16]. Первоначальные исследования показывали, что пациенты при естественном течении СМА демонстрируют когнитивные способности в пределах или выше нормы по сравнению со здоровым контролем [15, 17–19]. Однако в последние годы появились данные, указывающие на возможные изменения в когнитивной сфере у пациентов со СМА, особенно с дебютом в раннем детском возрасте. Эти изменения не являются однотипными и варьируют в зависимости от типа СМА, возраста и индивидуальных особенностей [13, 15, 17–26].

В ряде работ показано влияние числа копий гена *SMN2* как основного модификатора тяжести болезни [27–31]. При исследовании детей со СМА, выявленных

при неонатальном скрининге в рамках пилотного проекта в Германии в период с 2018 по 2020 г. и получивших патогенетическое лечение нусинерсеном в первые недели жизни, 14 из 40 участников показали балл ниже среднего по шкалам Бейли для оценки развития младенцев и детей раннего возраста (Bayley Scales of Infant and Toddler Development III, BSID-III [32]). В исследовании 10 детей из 14 имели 2 копии гена *SMN2* [33].

В исследовании пациентов со СМА 1-го типа, получивших лечение нусинерсеном в первый год жизни, до 55 % пациентов имели когнитивные нарушения. Для оценки использовались шкала Бейли III для детей до 3 лет и шкала интеллекта Векслера для детей с 5 лет (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC-IV [34]) [23].

Пациенты со СМА 1-го типа, которым требуется вентиляционная поддержка или которые испытывают трудности с глотанием, чаще демонстрировали когнитивные нарушения [13, 23, 26]. В другом исследовании дети с самым тяжелым — первым — типом СМА и отсутствием речи демонстрировали понимание языка и интеллект в пределах или даже выше нормы. Трудности с речью (анартрия, тяжелая дизартрия, носовой оттенок голоса, дислалия), скорее всего, были вызваны слабостью мышц — связь их с умственными способностями пациентов не была выявлена [15]. Показано, что достижение большего количества моторных вех связано с лучшим когнитивным профилем [13, 15].

У пациентов с менее тяжелыми формами (СМА 2-го и 3-го типа) развитие когнитивных функций в целом соответствует норме, однако выявлены скрытые дефициты, например снижение показателей перцептивного мышления и рабочей памяти, управляющих функций и внимания (оценка по Эдинбургской шкале оценки когнитивных функций и поведения при боковом амиотрофическом склерозе (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) [35]) [17, 18, 21, 36]. Управляющие функции у взрослых пациентов определены как единственный когнитивный домен, коррелирующий с тяжестью болезни. Следовательно, управляющие функции могут играть роль в адаптации к физическим ограничениям при СМА [17]. У взрослых пациентов через 14 мес терапии нусинерсеном отмечалось улучшение памяти и беглости речи (оценка по Эдинбургской шкале оценки когнитивных функций и поведения при боковом амиотрофическом склерозе) [37].

В отдельных исследованиях выявлена связь мужского пола со снижением когнитивных функций [20, 23, 26].

У части детей со СМА наблюдались черты аутистического спектра, такие как стереотипное поведение и сложности в социальном взаимодействии [17]. Связь между СМА и аутизмом не установлена.

Оценка интеллекта и эмоциональной сферы у детей с физическими ограничениями требует специализированных подходов. Одними из недостатков исследований, по данным литературы, являются отсутствие стандартизированных инструментов оценки и малые выборки пациентов со СМА. Во многих исследованиях по изучению когнитивных функций применялись одинаковые подходы без учета типа СМА и чувствительности метода для выявления особенностей тяжелых форм болезни, что могло влиять на результат.

Актуальность исследований взаимосвязи адаптивных, когнитивных, эмоциональных, коммуникативных сфер развития с двигательной функцией (как ключевой) у пациентов со СМА обусловлена противоречивостью данных и необходимостью разработки адаптированных методов диагностики и реабилитации. Новые методы лечения открывают возможности для улучшения качества жизни пациентов, но требуют комплексного подхода, включающего оценку всех аспектов развития.

Цель исследования — оценить когнитивную, адаптивную, эмоциональную и речевую сферы у пациентов с генетически верифицированной СМА, включая бессимптомных детей, выявленных при неонатальном скрининге, проанализировать влияние таких факторов, как пол, число копий гена *SMN2*, степень двигательных нарушений, наличие дыхательной и бульбарной дисфункции, сроки инициации терапии, на ключевые аспекты развития.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование был диагноз СМА 5q, подтвержденный молекулярно-генетическими методами, в том числе установленный по результатам расширенного неонатального скрининга в возрасте от 0 до 12 лет. Все дети, включенные в исследование, наблюдались в детском психоневрологическом отделении № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева и получали один из видов этиопатогенетического лечения (онасемноген абепарвовек, рисдиплам, нусинерсен) за период с апреля 2021 г. по декабрь 2024 г. От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании. Критерием исключения являлся отказ родителей от участия их ребенка в исследовании.

Для оценки когнитивных функций и разных ключевых областей развития пациентов использовалась методика Developmental Profile 3 (DP-3) [38], основанная на опросе родителей о показателях развития ребенка. Сферы развития (далее — субшкалы), которые оценивает методика DP-3:

- 1) физическое развитие (двигательные навыки, моторика, координация, сенсорные навыки);
- 2) адаптивное поведение (навыки самообслуживания, самостоятельность);
- 3) социально-эмоциональное развитие (взаимодействие с окружающими, управление эмоциями);
- 4) когнитивное развитие (мышление, память, решение задач);
- 5) коммуникация (речь, понимание языка, невербальное общение).

При оценке по субшкалам DP-3 более высокий балл соответствовал худшей оценке (1 — «много выше среднего», 2 — «выше среднего», 3 — «средний уровень», 4 — «ниже среднего», 5 — «отставание»). Для оценки использовались стандартизованные таблицы для разных возрастов опросника DP-3.

Всего было обследовано 87 пациентов, которые в рамках исследования были разделены на следующие группы: пациенты, получившие этиопатогенетическое лечение на предсимптоматической стадии (предсимптоматическая СМА, пред-СМА), до дебюта симптомов заболевания ($n = 6$ (6,9 %)), и пациенты с клиническими проявлениями заболевания на момент инициации терапии, разделенные на группы по классическим типам СМА: 1, 2, 3 ($n = 81$ (93,1 %)).

Связь оценки DP-3 с другими факторами (возраст дебюта, число копий *SMN2* и др.) оценивалась в отдельных группах пациентов со СМА. Деление пациентов на ФК «лежачий», «сидячий», «ходячий» проведено в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [10, 39].

Статистический анализ выполняли с применением программного пакета SPSS Statistics v.26.0 (IBM, США). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ (в случае апостериорных сравнений — при скорректированном уровне значимости $p_{adj} < 0,05$). Тип распределения количественных переменных оценивали путем анализа частотных гистограмм и с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Количественные переменные описывали с помощью медианы, 25-го и 75-го процентилей, ранговые и категориальные — с помощью абсолютной и относительной частоты. Для сравнения типов СМА между собой и с пред-СМА по субшкалам DP-3 использовали тест Краскела—Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями. Для апостериорных сравнений применяли тест Данна, поправку на множественные сравнения проводили методом Бонферрони.

Для оценки связей между субшкалами DP-3, а также их связей с другими ранговыми (число копий гена *SMN2*) или количественными (возраст дебюта, время до начала терапии) переменными проводили корреляционный анализ Спирмена. Для оценки связей субшкал DP-3 с бинарными категориальными переменными (пол, наличие дисфагии и хронической дыхательной недостаточности (ХДН)) применяли тест Манна—Уитни.

Пациентов с наличием и отсутствием снижения балла субшкалы DP-3 сравнивали по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным с помощью теста Манна–Уитни, по категориальным переменным — с помощью теста χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при наличии ограничений к применению теста χ^2).

Результаты

Демографические и клинические характеристики выборки представлены в табл. 1.

Среди 81 пациента с симптомами заболевания (СМА 1–3-го типа) было 46 (56,8 %) девочек и 35 (43,2 %) мальчиков. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 6,0 [3,0; 8,0] мес, медиана возраста на момент тестирования — 57,0 [37,0; 103,0] мес. Среди 6 пациентов с пред-СМА было 2 (33,3 %) девочки и 4 (66,7 %) мальчика. Медиана возраста на момент тестирования составила 14,0 [13,0; 15,0] мес.

Результаты исследования по всем субшкалам DP-3 представлены на рис. 1. У пациентов с СМА 1–3-го типа

Таблица 1. Характеристики выборки пациентов со спинальной мышечной атрофией

Table 1. Characteristics of the patient cohort with spinal muscular atrophy

Показатель Parameter		Группы СМА, n = 87 SMA groups, n = 87				Все пациенты All patients n = 87 (100 %)
		СМА 1 SMA 1 n = 43 (49,4 %)	СМА 2 SMA 2 n = 29 (33,3 %)	СМА 3 SMA 3 n = 9 (10,3 %)	Пред-СМА Pre-SMA n = 6 (6,9 %)	
Пол, n (%) Sex, n (%)	Женский Female	19 (44,2)	20 (69,0)	7 (77,8)	2 (33,3)	48 (55,2)
	Мужской Male	24 (55,8)	9 (31,0)	2 (22,2)	4 (66,7)	39 (44,8)
Возраст на момент дебюта СМА, Ме [Q1; Q3], мес Age at onset of SMA, Me [Q1; Q3], months		3,0 [1,0; 4,0]	7,0 [6,0; 10,0]	15,0 [13,0; 18,0]	—	6,0 [3,0; 8,0]
Число копий гена <i>SMN2</i> , n (%) <i>SMN2</i> gene copy number, n (%)	2	22 (51,2)	2 (6,9)	0	1 (16,7)	25 (28,7)
	3	19 (44,2)	27 (93,1)	9 (100)	5 (83,3)	60 (69,0)
	4	2 (4,7)	0	0	0	2 (2,3)
Вариант терапии, n (%) Treatment option, n (%)	Золгенсма Zolgensma	14 (32,6)	10 (34,5)	0	6 (100)	30 (34,5)
	Рисдиплам Risdiplam	4 (9,3)	7 (24,1)	1 (11,1)	0	12 (13,8)
	Нусинерсен Nusinersen	11 (25,6)	9 (31,0)	8 (88,9)	0	28 (32,2)
	Нусинерсен/золгенсма Nusinersen/zolgensma	7 (16,3)	2 (6,9)	0	0	9 (10,3)
	Рисдиплам/золгенсма Risdiplam/zolgensma	6 (14,0)	1 (3,4)	0	0	7 (8,0)
	Нусинерсен/рисдиплам/золгенсма Nusinersen/risdiplam/zolgensma	1 (2,3)	0	0	0	1 (1,1)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Parameter		Группы СМА, n = 87 SMA groups, n = 87				Все пациенты All patients n = 87 (100 %)
		СМА 1 SMA 1 n = 43 (49,4 %)	СМА 2 SMA 2 n = 29 (33,3 %)	СМА 3 SMA 3 n = 9 (10,3 %)	Пред-СМА Pre-SMA n = 6 (6,9 %)	
Возраст на момент начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес Age at the start of therapy, Me [Q1; Q3], months		10,0 [5,0; 18,0]	41,0 [20,0; 86,0]	90,0 [65,0; 107,0]	2,0 [1,0; 6,0]	18,0 [7,0; 56,0]
Время от дебюта до начала терапии, Ме [Q1; Q3], мес Time from onset to start of therapy, Me [Q1; Q3], months		6,0 [3,0; 13,0]	34,0 [11,0; 75,0]	72,0 [45,0; 83,0]	—	13,0 [6,0; 49,0]
Возраст на момент оценки по DP-3, Ме [Q1; Q3], мес Age at the time of DP-3 assessment, Me [Q1; Q3], months		46,0 [29,0; 67,0]	85,0 [43,0; 122,0]	130,0 [96,0; 139,0]	14,0 [13,0; 15,0]	53,0 [30,0; 96,0]
Хроническая дыхательная недостаточность на момент оценки по DP-3, n (%) Chronic hypoxic respiratory failure at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	17 (39,5)	20 (69,0)	8 (88,9)	6 (100)	51 (58,6)
	Да Yes	26 (60,5)	9 (31,0)	1 (11,1)	0	36 (41,4)
Дисфагия на момент оценки по DP-3, n (%) Dysphagia at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	29 (67,4)	29 (100)	9 (100)	6 (100)	73 (83,9)
	Да Yes	14 (32,6)	0	0	0	14 (16,1)*
Дизартрия на момент оценки по DP-3, n (%) Dysarthria at the time of DP-3 assessment, n (%)	Нет No	14 (32,6)	21 (72,4)	7 (77,8)	6 (100)	48 (55,2)
	Да Yes	29 (67,4)	8 (27,6)	2 (22,2)	0	39 (44,8)
Функциональный класс на момент оценки по DP-3, n (%) Functional class at the time of DP-3 assessment, n (%)	Лежащий Lying	21 (48,8)	5 (17,2)	0	1 (16,7)	27 (31,0)
	Сидячий Sitting	22 (51,2)	21 (72,4)	5 (55,6)	1 (16,7)	49 (56,3)
	Ходячий Walking	0	3 (10,3)	4 (44,4)	4 (66,7)	11 (12,6)

*8 (9,2 %) пациентов получают частичное/полное питание через гастростому/назогастральный зонд.

Примечание. DP-3 — опросник Developmental Profile 3; СМА — спинальная мышечная атрофия; пред-СМА — предсимптоматическая спинальная мышечная атрофия; СМА 1 — спинальная мышечная атрофия 1-го типа; СМА 2 — спинальная мышечная атрофия 2-го типа; СМА 3 — спинальная мышечная атрофия 3-го типа.

*8 (9.2 %) patients receive partial/full nutrition via gastrostomy/nasogastric tube.

Note. DP-3 — Developmental Profile 3 questionnaire; SMA — spinal muscular atrophy; pre-SMA — presymptomatic spinal muscular atrophy; SMA 1 — spinal muscular atrophy type 1; SMA 2 — spinal muscular atrophy type 2; SMA 3 — spinal muscular atrophy type 3.

заметнее всего страдали сферы двигательных навыков (субшкала «Физическое развитие») и адаптивного поведения (субшкала «Адаптивное поведение»). Двигательные навыки ниже среднего имели 40 (93,0 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 26 (89,7 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 8 (88,9 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа, что отражает тяжесть основных проявлений заболевания в подгруппе с симптомами СМА. Адаптивное поведение было слабо сформировано у 34 (79,1 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 16 (55,2 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 7 (77,8 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа.

Нарушения других сфер наблюдались реже. Низкие показатели социально-эмоционального развития имели 17 (39,5 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 6 (20,7 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 4 (44,4 %) из 9 пациентов со СМА 3-го типа. Ухудшение познавательных способностей отмечалось у 13 (30,2 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 3 (10,3 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 1 (11,1 %) пациента со СМА 3-го типа. Низкие показатели речи и коммуникации были выявлены у 17 (39,5 %) из 43 пациентов со СМА 1-го типа, 2 (6,9 %) из 29 пациентов со СМА 2-го типа и 1 (11,1 %) пациента со СМА 3-го типа.

В группе пред-СМА по всем исследованным сферам развития отмечалась средняя оценка или выше средней. Двигательные навыки соответствовали возрасту, а 4 (66,7 %) из 6 детей имели двигательные навыки выше среднего.

Пред-СМА отличалась от каждого из 3 типов СМА по оценке двигательных навыков ($p_{adj} < 0,001$) и адаптивного поведения пациентов ($p_{adj} \leq 0,026$), тогда как различия между типами СМА оказались статистически незначимыми. По субшкале «Социально-эмоциональное развитие» значимыми были отличия у пациентов группы пред-СМА от СМА 1-го типа ($p_{adj} = 0,043$), также близки к пороговым оказались отличия группы пред-СМА от СМА 3-го типа ($p_{adj} = 0,093$). Оценка по субшкале «Речь и коммуникация» значимо различалась только между группами СМА 1-го и 2-го типа ($p_{adj} = 0,010$). Различия по субшкале «Познавательная сфера» между сравниваемыми группами не достигли статистической значимости.

Связи субшкал DP-3 между собой и с другими характеристиками оценивали только у пациентов с СМА 1–3-го типа ($n = 81$), поскольку в группе пред-СМА нарушения не выявлены. У пациентов со СМА 1-го типа отмечена прямая корреляция двигательных навыков с адаптивным поведением ($p = 0,001$), у пациентов со СМА 2-го типа – со всеми сферами, кроме коммуникации ($p \leq 0,037$). Таким образом, более тяжелые двигательные нарушения ассоциированы с более низкими показателями в других областях у этих пациентов. В группе СМА 3-го типа связи с двигательными навыками не выявлено.

Определена значимая обратная корреляция отставания развития адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сфер с ФК на момент оценки. У пациентов со СМА 1-го типа были выявлены значимые обратные корреляции ФК с оценками развития социально-эмоциональной и познавательной сфер ($p \leq 0,048$). А у пациентов со СМА 2-го и 3-го типа были выявлены значимые обратные корреляции ФК с оценкой двигательной и социально-эмоциональной сфер ($p \leq 0,001$ и $\leq 0,013$ соответственно). Дети с более низким ФК («лежачие») имели более тяжелую задержку развития в этих сферах.

При анализе рассматриваемых групп пациентов выявлены значимые обратные корреляции в группе пациентов со СМА 1-го типа с социально-эмоциональной, познавательной и коммуникативной сферами ($p \leq 0,034$ для числа копий гена *SMN2*, $p \leq 0,012$ для возраста дебюта). Таким образом, у пациентов с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом заболевания эти области страдали сильнее. В группе СМА 2-го и 3-го типа корреляций не выявлено.

Дети с симптомами СМА 1-го типа и дисфагией имели более низкие показатели по всем субшкалам, за исключением двигательных навыков ($p \leq 0,015$). В группах пациентов со СМА 2-го и 3-го типа дисфагии не выявлено, корреляции не исследовались. Дети, страдающие ХДН, демонстрировали снижение показателей по каждой из 5 оцениваемых субшкал ($p \leq 0,009$) в группах СМА 1–3-го типа. В группе СМА 1-го типа хуже были двигательные навыки, адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,045$). В группе СМА 2-го типа у пациентов с ХДН больше страдали адаптивная, социально-эмоциональная, познавательная сферы ($p \leq 0,018$). В группе СМА 3-го типа только 1 пациент был с ХДН, связи со снижением в исследованных сферах не выявлено.

Различия между полами не достигли статистической значимости, но у мальчиков речь и коммуникация страдали несколько больше ($p = 0,089$), чем у девочек.

В нашем исследовании оценивались связи субшкал DP-3 со временем от дебюта заболевания до начала терапии. У пациентов со СМА 1-го типа были выявлены значимые прямые корреляции времени до старта терапии с двигательными навыками и оценкой адаптивного поведения ($p \leq 0,012$). Аналогичные связи отмечались в подгруппе СМА 3-го типа ($p \leq 0,048$). У пациентов со СМА 2-го типа наблюдались значимые прямые корреляции времени до старта терапии со всеми субшкалами, за исключением субшкалы «Речь и коммуникация» ($p \leq 0,002$). Иными словами, при любом типе СМА позднее начало терапии (в развернутой стадии заболевания) ассоциировано с более тяжелым поражением двигательной, адаптивной, социально-эмоциональной и когнитивной сфер (более низкими результатами по соответствующим субшкалам DP-3).

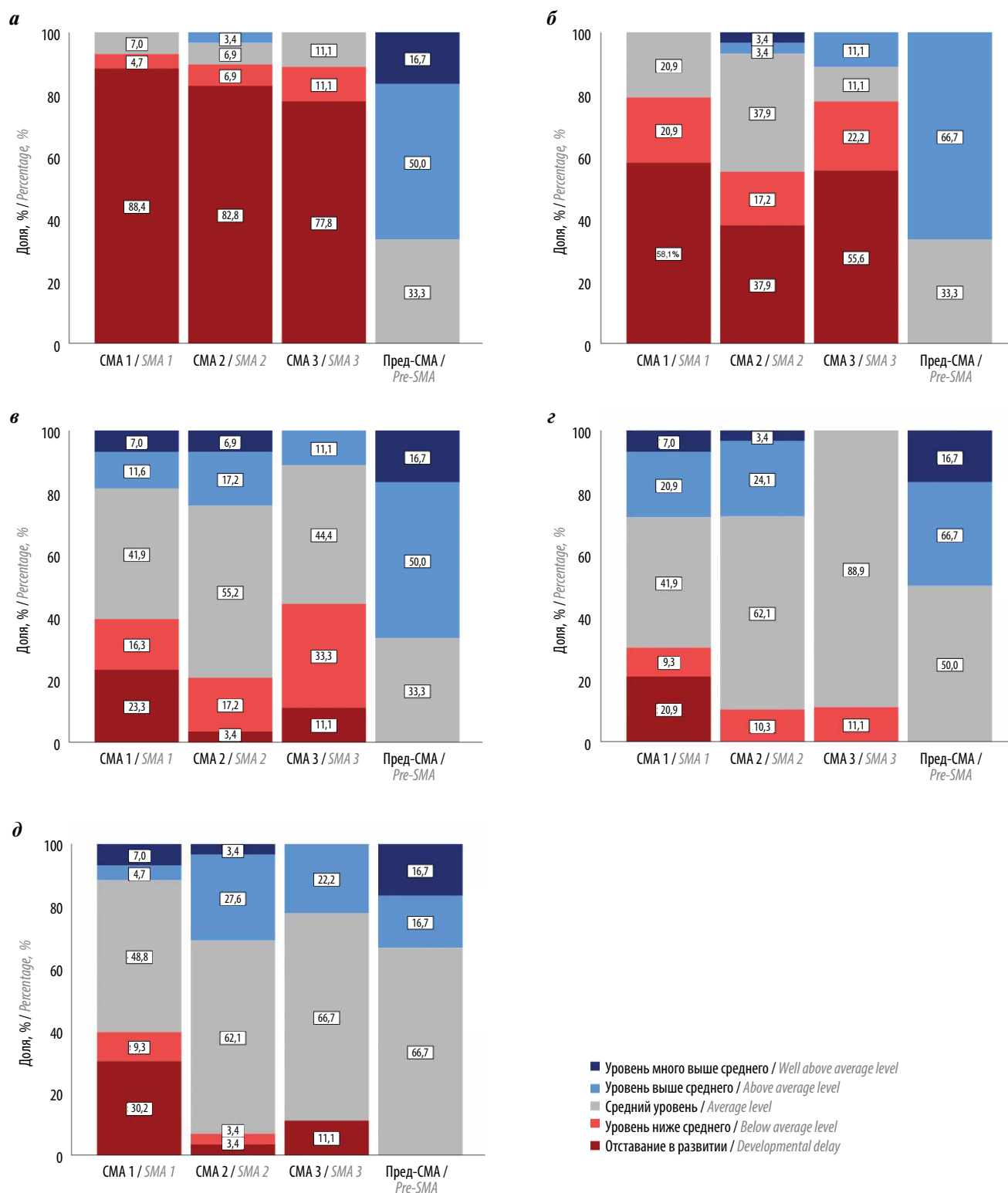


Рис. 1. Результаты оценки по субшкалам опросника Developmental Profile 3 в разных группах пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА): а – субшкала «Физическое развитие»; б – субшкала «Адаптивное поведение»; в – субшкала «Социально-эмоциональное развитие»; г – субшкала «Когнитивное развитие»; д – субшкала «Речь и коммуникация»

Fig. 1. Results of the assessment of Developmental Profile 3 subscales in different spinal muscular atrophy (SMA) groups: а – subscale “Physical development”; б – subscale “Adaptive behavior”; в – subscale “Social emotional development”; г – subscale “Cognitive development”; д – subscale “Communication”

Проводился поиск потенциальных предикторов низких оценок по отдельным субшкалам DP-3. В рамках этого анализа пациентов с низкими и нормальными (средние и выше среднего) оценками сравнивали по следующим показателям: пол, возраст дебюта, время от дебюта до начала терапии, число копий гена *SMN2*, ФК, наличие ХДН и дисфагии на момент оценки по DP-3, наличие снижения показателя двигательного развития (для других субшкал). Показатели, которые значимо различались у пациентов по отдельным субшкалам DP-3, приведены в табл. 2.

У пациентов со СМА 1-го типа каждый из рассматриваемых показателей (за исключением пола) оказал-

ся значимо связан со сниженной оценкой по одной или нескольким сферам развития. Низкие баллы по всем исследованным субшкалам DP-3 были ассоциированы с более ранним дебютом, меньшим числом копий *SMN2*, большим временем от дебюта до начала терапии, более низкими ФК и оценкой двигательных навыков, наличием дисфагии и ХДН. Таким образом, все вышеупомянутые показатели могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов отставания в различных сферах развития при СМА 1-го типа.

У пациентов со СМА 2-го типа ни один из рассматриваемых показателей не был связан с коммуникативными способностями. Вместе с тем низкие баллы

Таблица 2. Отличия пациентов со сниженной оценкой по субшкалам опросника *Developmental Profile 3* от пациентов с высокой или средней оценкой (приведены только различия, которые достигли статистической значимости)

Table 2. Differences between patients with low *Developmental Profile 3* subscale scores and patients with high or average scores (only differences that reached statistical significance are shown)

Субшкала Subscale	СМА 1-го типа* SMA type I*	СМА 2-го типа SMA type 2	СМА 3-го типа SMA type 3
Физическое развитие Physical development	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,040$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.040$)	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,041$). Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,014$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.041$). Higher rate of lower functional class ($p = 0.014$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale
Адаптивное поведение Adaptive behavior	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,006$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,001$). Чаще низкая оценка двигательных навыков ($p = 0,007$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.006$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.001$). Higher rate of low motor skills assessment ($p = 0.007$)	Больше времени от дебюта до старта терапии ($p < 0,001$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,020$) Longer time from disease onset to therapy initiation ($p < 0.001$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.020$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale
Социально-эмоциональное развитие Social emotional development	Чаще меньшее число копий <i>SMN2</i> ($p = 0,007$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,004$). Чаще дисфагия ($p = 0,044$) Higher rate of fewer <i>SMN2</i> copies ($p = 0.007$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.004$). Higher rate of dysphagia ($p = 0.044$)	Более ранний дебют ($p = 0,042$). Больше времени от дебюта до старта терапии ($p = 0,006$) Earlier disease onset ($p = 0.042$). Longer time from disease onset to therapy initiation ($p = 0.006$)	Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,024$) Higher rate of lower functional class ($p = 0.024$)
Когнитивное развитие Cognitive development	Более ранний дебют ($p < 0,001$). Чаще меньшее число копий <i>SMN2</i> ($p = 0,001$). Чаще более низкий функциональный класс ($p = 0,017$). Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,045$). Чаще дисфагия ($p < 0,001$) Earlier disease onset ($p < 0.001$). Higher rate of fewer <i>SMN2</i> copies ($p = 0.001$). Higher rate of lower functional class ($p = 0.017$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.045$). Higher rate of dysphagia ($p < 0.001$)	Чаще хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,023$) Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0.023$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale

Окончание табл. 2
End of table 2

Субшкала Subscale	СМА 1-го типа* SMA type 1*	СМА 2-го типа SMA type 2	СМА 3-го типа SMA type 3
Речь и коммуникация Communication	Более ранний дебют ($p < 0,001$). Чаше меньшее число копий SMN2 ($p = 0,001$). Чаше хроническая дыхательная недостаточность ($p = 0,026$). Чаше дисфагия ($p = 0,001$). Earlier disease onset ($p < 0,001$). Higher rate of fewer SMN2 copies ($p = 0,001$). Higher rate of chronic respiratory failure ($p = 0,026$). Higher rate of dysphagia ($p = 0,001$)	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale	Нет значимых отличий от пациентов с высокой/средней оценкой по субшкале No significant differences from patients with high/moderate scores on the subscale

Примечание. СМА — спинальная мышечная атрофия.

*В группе пациентов со спинальной мышечной атрофией 1-го типа дети с ранним началом терапии были младше на момент оценки по шкале Developmental Profile 3. Возможно, на момент тестирования такие дети были слишком малы, чтобы их речь и коммуникацию высоко оценили.

Note. SMA — spinal muscular atrophy.

*In the group SMA 1 separately, children with early therapy were younger at the time of assessment on the Developmental Profile 3 scale. Perhaps, at the time of testing, they were too young for their speech and communication to be highly assessed.

по остальным исследованным субшкалам DP-3 были ассоциированы с более ранним дебютом, бóльшим временем от дебюта до начала терапии, более низким ФК и наличием ХДН. Эти показатели могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов отставания в некоторых сферах развития в случае СМА 2-го типа.

У пациентов со СМА 3-го типа значимой оказалась лишь связь между отставанием в развитии в социально-эмоциональной сфере и более низким ФК на момент оценки по DP-3. Однако какие-то связи могли остаться незамеченными в связи с малой мощностью анализа (подвыборка пациентов СМА 3-го типа включала всего 9 детей).

Обсуждение

Исследование проведено с учетом разделения пациентов на группы с клиническими проявлениями СМА на момент инициации терапии по критериям классической клинической классификации СМА (учитывающей возраст дебюта и максимально достигнутые моторные навыки) и получивших терапию на предсимптоматической стадии. Проведено обследование 81 пациента с симптомами СМА (СМА 1-го типа — 43 пациента, СМА 2-го типа — 29 и СМА 3-го типа — 9 пациентов) и 6 пациентов с пред-СМА (всего 87 пациентов).

Пациенты с клиническими формами заболевания (СМА 1, 2 и 3-го типов) демонстрировали выраженные двигательные нарушения на момент исследования (≥ 89 % обследованных) и имели значительное отставание формирования адаптивного поведения (≥ 55 % обследованных). В группе пациентов со СМА 1-го типа,

помимо двигательных и адаптивных нарушений, была выявлена задержка в развитии социально-эмоциональной (17/43 (40 %) пациентов), познавательной (13/43 (30 %)) и коммуникативной (17/43 (40 %)) сфер. В исследовании обнаружена связь между тяжелыми двигательными нарушениями с несформированностью адаптивной, социально-эмоциональной, когнитивной, коммуникативной сфер у этих пациентов. Дети с более низким ФК («лежачие») имели отставание выше среднего и много выше среднего в развитии адаптивной, социально-эмоциональной и познавательной сфер.

В данной работе определено снижение показателей развития по всем исследованным сферам у пациентов с дисфагией и дыхательной недостаточностью, что может быть связано с хронической гипоксией головного мозга и нутритивным дефицитом [13, 23, 26]. Невозможно достоверно утверждать, является ли задержка развития течением основного заболевания либо следствием обездвиженности и лимитированной социальной активности пациента, ограниченной возможности овладения навыками самообслуживания [15].

При естественном течении СМА возраст дебюта и тяжесть заболевания связаны с числом копий гена SMN2, что подтверждено множественными данными литературы. Пациенты с 2 копиями гена SMN2 чаще соответствуют клинической картине СМА 1-го типа с ранним дебютом и быстрым прогрессированием заболевания [27–31]. В нашем исследовании при оценке двигательной сферы значимой связи оценки с числом копий SMN2 и возрастом дебюта не установлено. Данный результат противоречит клиническим данным, что говорит о том, что двигательная субшкала DP-3 не об-

ладает достаточной чувствительностью, чтобы различить нюансы двигательного развития у пациентов со СМА 1–3-го типов (85 % и более попадают в одну категорию — «отставание»). Подавляющее большинство детей из групп СМА 1–3-го типов — 69 (85,2 %) — в исследовании при оценке двигательных навыков отнесены к категории «отставание» (при этом «много выше среднего» — 0, «выше среднего» — 1 (1,2 %), «средний уровень» — 6 (7,4 %), «ниже среднего» — 5 (6,2 %)). Такая грубая оценка не позволяет выявить связи двигательной субшкалы с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта. Для анализа двигательного развития пациентов со СМА необходимо использовать специально рекомендованные [40] и адаптированные методы исследования, такие как тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP-INTEND) [41], расширенная шкала оценки моторных функций при СМА больницы Хаммерсмит (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) [42], пересмотренный модуль оценки моторных функций верхних конечностей (Revised Upper Limb Module, RULM) [43]. По остальным исследованным субшкалам в нашем исследовании получена статистически значимая связь с числом копий гена *SMN2* и возрастом дебюта заболевания. В нашей работе показано, что пациенты с меньшим числом копий гена *SMN2* и более ранним дебютом заболевания имели отставание развития в адаптивной, социально-эмоциональной, познавательной и коммуникативной сферах.

Известно, что поздно начатое лечение приводит к худшему прогнозу по восстановлению утраченных моторных навыков [44–48]. В нашем исследовании выявлено отрицательное влияние задержки инициации терапии на двигательные навыки и адаптивное поведение. Выявленные значимые прямые корреляции между двигательными навыками и показателями развития адаптивного поведения, социально-эмоциональной и познавательной сфер могут свидетельствовать о вторичном характере этих нарушений. Вероятно, адаптация у детей с тяжелыми двигательными нарушениями, часто лишенных возможности играть, учиться, взаимодействовать со сверстниками, тормозит формирование навыков самообслуживания, коммуникации, социализации и ограничивает доступность развивающих программ. Для пациентов физические ограничения приобретают особую значимость в возрасте 3–6 лет — ключевом периоде социализации, что, вероятно, способствует прогрессированию дезадаптации, эмоциональных, когнитивных и поведенческих расстройств. Отсроченное лечение не только влияет на потерю двигательных функций, но и снижает реабилитационный потенциал через воздействие на адаптивные навыки, социально-эмоциональную, речевую и когнитивную сферы.

В группе пред-СМА не было зафиксировано снижения ни в одной из исследуемых областей. Эта группа достоверно отличалась от всех 3 типов СМА по субшкалам двигательных функций и адаптивного поведения. Отличия по другим исследованным сферам могли остаться невыявленными из-за малой мощности анализа. Следовательно, скрининг новорожденных на СМА и предсимптоматическое лечение могут сохранить и улучшить не только двигательные возможности пациента, но и адаптивную сферу, подчеркивая важность ранней диагностики и этиопатогенетической терапии.

Среди потенциальных предикторов нарушения нервно-психического развития при СМА могут рассматриваться возраст дебюта, генетические факторы (число копий гена *SMN2*) и основные симптомы, подчеркивающие тяжесть заболевания (тяжелые двигательные нарушения, дисфагия, ХДН), а также поздно начатое лечение. Выделить среди них отдельные показатели, оказывающие наибольшее влияние на отставание в той или иной сфере, не представляется возможным, поскольку построение прогностических моделей затрудняется небольшим числом участников исследования и, как следствие, недостаточной мощностью анализа. Тем не менее нормальное (среднее и выше) нервно-психическое развитие пациентов группы пред-СМА позволяет предположить, что начало терапии на предсимптоматической стадии заболевания предотвращает первичные и вторичные осложнения СМА, в том числе и в нервно-психическом развитии.

Предметом данного исследования не являлось изучение влияния конкретного вида терапии на сферы развития, также не оценивалось развитие пациентов в динамике. Эти ограничения не позволяют достоверно оценить вклад этиопатогенетической терапии в формирование адаптивных, эмоциональных, когнитивных и речевых функций. Методика исследования не позволяет установить, являются ли выявленные нарушения первичными (связанными с дефицитом белка SMN) или вторичными (обусловленными двигательными ограничениями или поражением головного мозга при тяжелых дыхательных нарушениях).

Основным ограничением проведенного исследования является небольшой объем выборки пациентов некоторых групп (пред-СМА ($n = 6$), СМА 3-го типа ($n = 9$)), что привело к малой мощности анализа. Из-за этого связи между некоторыми анализируемыми показателями (например, отличие пациентов группы пред-СМА в когнитивной, речевой и эмоциональной сферах от детей с симптомами СМА и др.) могли остаться неподтвержденными.

Важно подчеркнуть, что DP-3 — скрининговый инструмент, охватывающий ключевые сферы нервно-психического развития ребенка, и результат этого исследования не является окончательным диагнозом. Основными преимуществами DP-3 служат возмож-

ность использования у пациентов, имеющих двигательные ограничения, и проведение быстрой оценки нервно-психического развития (двигательной, адаптивной, эмоциональной, коммуникативной, познавательной сфер) у ребенка с рождения до 12 лет. Применение метода, основанного на универсальных возрастных нормативах развития, не требует обязательного введения группы контроля, что также упрощает его использование. Метод включает субшкалу двигательного развития, что позволяет в качестве скрининга оценить наличие отставания в моторном развитии у больных СМА разных ФК («лежачих», «сидячих», «ходячих» [10]), но для достоверной оценки двигательных навыков требуется использование адаптированных специализированных функциональных моторных шкал для оценки эффективности этиопатогенетической терапии СМА [40].

Выводы

В настоящее время течение СМА хоть и стало контролируемым, но в случае инициации лечения на стадии развернутой клинической картины полного купирования клинических проявлений не происходит. Наше исследование показывает наличие адаптивных,

социально-эмоциональных, когнитивных, коммуникативных нарушений у пациентов со СМА. Необходимы разработка единых протоколов для оценки особенностей развития пациентов со СМА (например, адаптация тестов, не требующих моторных навыков) и раннее выявление перечисленных выше нарушений. Результаты исследования подчеркивают необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению СМА, объединяющего этиопатогенетическую терапию, физическую реабилитацию и использование адаптированных методик обучения, когнитивно-поведенческую коррекцию, психолого-педагогическую, логопедическую реабилитацию, особенно для пациентов с ограничением движений, дыхательной недостаточностью, нарушением глотания и дизартрией.

Ранняя диагностика СМА благодаря неонатальному скринингу и инициация этиопатогенетической терапии на предсимптоматической стадии обеспечат профилактику основных проявлений СМА, в том числе и когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, что может стать ключом не только к развитию моторных навыков, но и к улучшению качества жизни пациентов благодаря сохранению их познавательного и социального потенциала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71
2. Wishart T.M., Huang J.P., Murray L.M. et al. SMN deficiency disrupts brain development in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2010;19(21):4216–28. DOI: 10.1093/hmg/ddq340
3. Ruggiu M., McGovern V.L., Lotti F. et al. A role for SMN exon 7 splicing in the selective vulnerability of motor neurons in spinal muscular atrophy. *Mol Cell Biol* 2012;32(1):126–38. DOI: 10.1128/MCB.06077-11
4. Ling K.K., Lin M.Y., Zingg B. et al. Synaptic defects in the spinal and neuromuscular circuitry in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5(11):e15457. DOI: 10.1371/journal.pone.0015457
5. 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. (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=914f5329-4619-411d-952b-1e5f05b91243. (In Russ.).
6. 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). (In Russ.). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=898d0ebf-292c-4e82-8a88-e7027e1ee392. (In Russ.).
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онасемноген абепаровека. Регистрационный номер ЛП-(001462)-(ПГ-РУ). Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ec6cd7e2-6be5-4d03-8a71-9cca5b2e8cc7. (In Russ.).
8. Wirth B., Karakaya M., Kye M.J. et al. Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2020;21:231–61. DOI: 10.1146/annurev-genom-102319-103602
9. Tizzano E.F., Finkel R.S. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2017;27(10):883–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.011
10. 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: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70
11. 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: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70
12. Motyl A.A.L., Gillingwater T.H. Timing is everything: Clinical evidence supports pre-symptomatic treatment for spinal muscular atrophy. *Cell Rep Med* 2022;3(8):100725. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100725
13. 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
14. Masson R, Brusa C, Scoto M. et al. Brain, cognition, and language development in spinal muscular atrophy type I: A scoping review. *Dev Med Child Neurol* 2021;63(5):527–36. DOI: 10.1111/dmcn.14798

14. 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
15. Zappa G., LoMauro A., Baranello G. et al. Intellectual abilities, language comprehension, speech, and motor function in children with spinal muscular atrophy type 1. *J Neurodev Disord* 2021;13(1):9. DOI: 10.1186/s11689-021-09355-4
16. Ball L.J., Chavez S., Perez G. et al. Communication skills among children with spinal muscular atrophy type 1: A parent survey. *Assist Technol* 2021;33(1):38–48. DOI: 10.1080/10400435.2019.1586788
17. Mix L., Schreiber-Katz O., Wurster C.D. et al. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult spinal muscular atrophy (SMA). *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):10. DOI: 10.1186/s13023-020-01661-9
18. Kizina K., Akkaya Y., Jokisch D. et al. Cognitive impairment in adult patients with 5q-associated spinal muscular atrophy. *Brain Sci* 2021;11(9):1184. DOI: 10.3390/brainsci11091184
19. Von Gontard A., Zerres K., Backes M. et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12(2):130–6. DOI: 10.1016/S0960-8966(01)00274-7
20. Giannotta G., Ruggiero M., De Rinaldis M. et al. Exploring variability in cognitive functioning in patients with spinal muscular atrophy: A scoping review. *Neurol Sci* 2024;45(8):3699–710. DOI: 10.1007/s10072-024-07503-x
21. Akodad S., De Smedt D., Baijot S. et al. Cognition and communication in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Heliyon* 2024;10(13):e33677. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33677
22. Yang H., Yang J., Xue Y. et al. Cognitive impairment in children with 5q-associated spinal muscular atrophy type 1: Two case reports and the review of the literature. *Front Pediatr* 2024;12:1407341. DOI: 10.3389/fped.2024.1407341
23. Steffens P., Weiss D., Perez A. et al. Cognitive function in SMA patients with 2 or 3 SMN2 copies treated with SMN-modifying or gene addition therapy during the first year of life. *Eur J Paediatr Neurol* 2024;51:17–23. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.05.002
24. Polido G.J., de Miranda M.M.V., Carvas N. et al. Cognitive performance of children with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Dement Neuropsychol* 2019;13(4):436–43. DOI: 10.1590/1980-57642018dn13-040011
25. Pane M., Palermo C., Messina S. et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord* 2018;28(7):582–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.010
26. Ngawa M., Dal Farra F., Marinescu A.D. et al. Longitudinal developmental profile of newborns and toddlers treated for spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231154335. DOI: 10.1177/17562864231154335
27. Cuscó I., Bernal S., Blasco-Pérez L. et al. Practical guidelines to manage discordant situations of *SMN2* copy number in patients with spinal muscular atrophy. *Neurol Genet* 2020;6(6):e530. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000530
28. Calucho M., Bernal S., Alias 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
29. Abiusi E., Costa-Roger M., Bertini E.S. et al. 270th ENMC International Workshop: Consensus for *SMN2* genetic analysis in SMA patients 10–12 March, 2023, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2024;34:114–22. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.12.008
30. Rouzier C., Chaussonot A., Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr* 2020;27(7S):7S9–14. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30270-0
31. 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
32. Hoskens J., Klingels K., Smits-Engelsman B. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. *Early Hum Dev* 2018;125:17–25. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.07.002
33. Kölbel H., Kopka M., Modler L. et al. Impaired neurodevelopment in children with 5q-SMA – 2 years after newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2024;11(1):143–51. DOI: 10.3233/JND-230136
34. Bremner D., McTaggart B., Saklofske D. et al. WISC-IV GAI and CPI in psychoeducational assessment. *Can J Sch Psychol* 2011;26(3):209–19. DOI: 10.1177/0829573511419090
35. Soliman R., Rashed H.R., Moustafa R.R. et al. Egyptian adaptation and validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioral Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS-EG). *Neurol Sci* 2023;44(6):1871–80. DOI: 10.1007/s10072-023-06639-6
36. Osmanovic A., Wieselmann G., Mix L. et al. Cognitive performance of patients with adult 5q-spinal muscular atrophy and with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Sci* 2020;11(1):8. DOI: 10.3390/brainsci11010008
37. Vidovic M., Freigang M., Aust E. et al. Cognitive performance of adult patients with SMA before and after treatment initiation with nusinersen. *BMC Neurol* 2023;23(1):216. DOI: 10.1186/s12883-023-03261-z
38. Alpern G.D. Developmental Profile 3, DP-3 Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 2009. P. 195.
39. 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
40. Клинические рекомендации «Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Дети». 2023–2025. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3.
- Clinical recommendations “Proximal spinal muscular atrophy 5q. Children”. 2023–2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/593_3. (In Russ.).
41. 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
42. 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):39. DOI: 10.1186/s12883-017-0790-9
43. 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
44. 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
45. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvovec 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
46. Glascock J., Sampson J., Haidet-Phillips A. et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis* 2018;5(2):145–58. DOI: 10.3233/JND-180304
47. Dangouloff T., Vrščaj E., Servais L. et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord* 2021;31(6):574–82. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.03.007
48. Coratti G., Cutrona C., Pera M.C. et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with nusinersen: A critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):430. DOI: 10.1186/s13023-021-02065-z

Вклад авторов

Ю.О. Папина: обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание статьи, формулирование выводов;

Н.Н. Заваденко: редактирование статьи, формулирование выводов;

С.Б. Артемьева: координация исследования, обзор публикаций по теме статьи, формулирование выводов;

И.А. Бердалина: анализ полученных данных;

Е.А. Мельник, Д.В. Влодавец: редактирование статьи, анализ полученных данных, формулирование выводов.

Authors' contributions

Yu.O. Papina: review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the data, writing the article, conclusions;

N.N. Zavadenko: editing the article, conclusions;

S.B. Artemyeva: coordination of the study, review of publications on the topic of the article, conclusions;

I.A. Beraldina: analysis of the received data;

E.A. Melnik, D.V. Vlodavets: editing the article, analyzing the data obtained, conclusions.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.О. Папина / Yu.O. Papina: <https://orcid.org/0000-0003-3794-6855>

Н.Н. Заваденко / N.N. Zavadenko: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>

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

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

И.А. Бердалина / I.A. Beraldina: <https://orcid.org/0009-0001-8707-180X>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 226 от 20.02.2023). От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 226 dated 20 February 2023). All legal representatives of patients signed written informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 13.03.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 13.03.2025. **Published online:** 29.04.2025.

Оценка ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, получающих препарат аталурен в реальной клинической практике

Д.В. Айзатулина¹, С.С. Никитин²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Республика Татарстан, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1;

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

Контакты: Дина Вадимовна Айзатулина d.aizatulina@yandex.ru

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание, обусловленное вариантами в гене *DMD*, приводящее к тяжелой инвалидизации и смерти в молодом возрасте. В настоящее время при некоторых вариантах в гене *DMD* возможна этиопатогенетическая терапия, позволяющая увеличить продолжительность жизни больного и улучшить качество его жизни.

Цель исследования – оценить динамику способности к самостоятельной ходьбе у пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-вариантом в гене *DMD*, на фоне терапии препаратом аталурен.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-вариантами в гене *DMD*. Из них 3 пациента были братьями и утратили способность ходить, 6 пациентов на амбулаторной стадии болезни получали терапию аталуреном по стандартной схеме. В качестве основного параметра оценки эффективности лечения выбран тест 6-минутной ходьбы в сравнении с исходными значениями до начала лечения.

Результаты. По данным теста 6-минутной ходьбы, за время наблюдения 5 амбулаторных пациентов, принимающих аталурен в течение 18–36 мес, сохранили способность самостоятельно передвигаться. Один пациент, исходно проходивший 12 м, утратил амбулаторность через 6 мес от начала терапии аталуреном. По сравнению с 3 неамбулаторными братьями с МДД, обусловленной нонсенс-вариантом в гене *DMD*, не получавшими аталурен, 3 младших брата на фоне терапии аталуреном сохранили амбулаторность в том возрасте, когда старшие уже стали неамбулаторными.

Выводы. Патогенетическая терапия препаратом аталурен замедляет клиническое течение МДД, обусловленной нонсенс-вариантами в гене *DMD*, с сохранением амбулаторности пациентов и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, нонсенс-вариант, нонсенс-мутация, аталурен, тест 6-минутной ходьбы

Для цитирования: Айзатулина Д.В., Никитин С.С. Оценка ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, получающих препарат аталурен в реальной клинической практике. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):53–60. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-53-60>

Assessment of walking in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ataluren in real clinical practice

D.V. Aizatulina¹, S.S. Nikitin²

¹Kazan (Volga Region) Federal University; Build. 1, 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Republic of Tatarstan;

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

Contacts: Dina Vadimovna Aizatulina d.aizatulina@yandex.ru

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked recessive disease caused by a variant in the *DMD* gene, leading to severe disability and death at a young age. Today, in some variants in the *DMD* gene, etiopathogenetic therapy is possible to increase the patient's life expectancy and improve his quality of life.

Aim. To evaluate the dynamics of assess the dynamics of the ability to walk independently in patients with DMD caused by a nonsense variant in the *DMD* gene on the background of therapy with the drug ataluren.

Materials and methods. The study included 9 patients with DMD caused by nonsense variants in the *DMD* gene. Of them, 3 patients were brothers and lost the ability to walk, 6 patients at the ambulatory stage of the disease received therapy with the drug ataluren according to the standard scheme. The six-minute walk test was chosen as the main parameter to assess the treatment efficacy in comparison with the baseline values before treatment.

Results. According to the data of six-minute walk test during the observation period 5 patients taking ataluren during 18–36 months retained the ability to move independently. One patient who initially walked 12 m lost ambulation 6 months after starting ataluren therapy. Compared with 3 non-ambulatory brothers with DMD due to the *DMD* nonsense gene variant who did not receive ataluren, 3 younger brothers on ataluren therapy retained ambulation at an age when the older brothers had already become non-ambulatory.

Conclusion. Pathogenetic therapy with the drug ataluren slows down the clinical course of DMD caused by a nonsense variant in the *DMD* gene with preservation of ambulatory capacity and is characterized by good tolerability.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, nonsense variant, nonsense mutation, ataluren, six-minute walk test

For citation: Aizatulina D.V., Nikitin S.S. Assessment of walking in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ataluren in real clinical practice. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):53–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-53-60>

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное прогрессирующее нервно-мышечное заболевание мальчиков раннего возраста, вызванное вариантами в гене *DMD*, которые приводят к отсутствию или недостаточной функции белка дистрофина. Белок дистрофин выполняет защитную функцию, и при его недостаточности или отсутствии скелетные мышцы повреждаются с развитием прогрессирующей фиброзно-жировой дегенерации. Клинически повреждение мышц приводит к постепенной утрате двигательных навыков, поражению сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатии) и дыхательным нарушениям с неизбежным фатальным исходом.

Освоение самостоятельной ходьбы — фундаментальный двигательный навык, который введен Всемирной организацией здравоохранения в оценку нормального развития ребенка и, соответственно, имеет клиническое значение при нервно-мышечных расстройствах [1]. Начало МДД обычно приходится на первые 2 года жизни и проявляется задержкой темпов моторного развития с последующими сложностями удержания стандартных возрастных моторных навыков (например, прыжков на одной и двух ногах, вставания с корточек без помощи рук, ходьбы и т.п.). За счет фиброзно-жировой дегенерации развивается псевдогипертрофия икроножных мышц, формируются контрактуры голеностопных суставов с характерной ходьбой на носках, изменяется осанка за счет деформации позвоночника. Заболевание неуклонно прогрессирует, и в среднем к 11–12 годам пациенты теряют способность самостоятельно передвигаться и переходят в так называемую неамбулаторную фазу болезни. При естественном течении болезни смерть обычно наступает в 20–25 лет вследствие кардиореспираторных осложнений [2–5]. Достоверной ассоциации между генетическими вариантами в гене *DMD* при МДД и потерей способности передвигаться (утратой амбулаторности) не выявлено [6].

В международные и российские клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с МДД включены глюкокортикостероиды (ГКС), которые назначают с возраста 4–5 лет [7]. В многочисленных масштабных исследованиях показана эффективность терапии ГКС, которая в среднем на 3 года продлевает у пациентов способность к самостоятельной ходьбе (амбулаторную фазу болезни) [6–9]. Наряду с ГКС для пациентов с МДД в стандарты ухода обязательно входят постоянные двигательные нагрузки и растягивание сухожилий, лечебная физкультура и использование ортопедических устройств (голеностопные туторы или ортезы) для профилактики контрактур и сохранения подвижности крупных суставов, дыхательная гимнастика и респираторная поддержка по показаниям [10, 11]. Все вышеперечисленные мультидисциплинарные мероприятия контролируются врачом-координатором.

Для лечения пациентов с МДД в зависимости от варианта в гене, обнаруженного при молекулярно-генетическом исследовании, разработаны препараты этиопатогенетической терапии. Среди всех вариантов в гене *DMD* в ~65 % случаев обнаруживаются крупные делеции, в ~10 % — дупликации, а в остальных случаях болезнь обусловлена точечными мутациями, из которых 10–15 % представлены нонсенс-вариантами (стоп-мутациями) [5]. При нонсенс-варианте нарушается синтез дистрофина в результате появления стоп-кодона в белок-кодирующей области матричной РНК [12]. По данным Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, в последние годы в российской выборке в спектре мутаций МДД вследствие этнических и популяционных различий отмечено уменьшение доли протяженных делеций (50,7–59,6 %) при увеличении долей протяженных дупликаций (14,3–17,2 %) и малых мутаций (23,2–35,0 %) [13]. При этом среди всех обнаруженных точечных вариантов в исследуемой выборке вне зависимости от временного периода

на долю нонсенс-мутаций приходилось до 43–52 % всех малых мутаций.

Для пациентов с МДД с нонсенс-вариантами (МДД-нв) создан пероральный препарат аталурен — малая молекула, которая во время трансляции белка в рибосоме позволяет считать информацию с матричной РНК, минуя преждевременный стоп-кодон [14]. Аталурен в дозе 40 мг/кг/сут показан для лечения амбулаторных пациентов с МДД-нв старше 2 лет [15].

Увеличение выработки дистрофина при применении аталурена возможно только при наличии нонсенс-варианта в гене *DMD*. Этиопатогенетическая терапия существенно изменила течение болезни, что в первую очередь сказалось на отсрочке утраты моторных возможностей, длительном сохранении амбулаторности и, соответственно, социальной адаптации пациентов. У мальчиков с МДД нарушения ходьбы являются одним из основныхотягающих проявлений болезни, которое по мере прогрессирования приводит к утрате амбулаторности, являющейся необходимым условием нормального физического функционирования человека. Основная цель медицинского и физиотерапевтического вмешательства в период амбулаторной фазы МДД — как можно дольше поддерживать самостоятельную ходьбу пациента [3, 11]. Расширение возможностей этиопатогенетической терапии МДД требует объективной оценки эффективности проводимого лечения, для чего были разработаны тесты и шкалы клинической оценки моторных возможностей [16]. Ведущим тестом, определяющим амбулаторность пациента с МДД, признан тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), который показал высокую корреляцию с другими шкалами и способами оценки моторных возможностей, включая функциональные тесты на время и амбулаторную шкалу оценки «Северная Звезда» (The North Star Ambulatory Assessment, NSAA) [16, 17], что также было подтверждено в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности аталурена при МДД у пациентов старше 5 лет [18, 19].

Цель исследования — оценить динамику изменения показателей Т6МХ у пациентов с МДД, обусловленной нонсенс-вариантами в гене *DMD*, получающих препарат аталурен.

Материалы и методы

В исследование включены 9 пациентов с МДД-нв из неродственных семей, в возрасте от 11 до 19 лет. Пять пациентов находились на амбулаторной стадии болезни (могли пройти >200 м) и 1 — на поздней амбулаторной стадии (проходил 12 м); они получали этиопатогенетическую терапию препаратом аталурен в течение 18–36 мес. Три старших брата пробандов к моменту исследования утратили способность ходить самостоятельно и не получали аталурен по причине утраты амбулаторности. Для клинической оценки

эффекта приема аталурена у 6 больных выбран Т6МХ. Оценка ходьбы проводилась по стандартной методике одним и тем же врачом до начала терапии и далее через 6, 12, 24 и 36 мес после начала приема аталурена.

Результаты и обсуждение

Характеристики пациентов с МДД-нв, обусловленной нонсенс-вариантами в гене *DMD*, представлены в табл. 1, 2. Симптомы болезни появились в возрасте от 3 до 5 лет и только у 1 пациента были отмечены в возрасте до 2 лет. От момента появления первых симптомов до установления диагноза проходило от 1 до 6 лет (в среднем 2,7 года). За исключением 1 пациента (№ 1-1) все больные получали ГКС в соответствии со стандартами лечения. Находившиеся на амбулаторной стадии 6 больных МДД-нв получали этиопатогенетическую терапию препаратом аталурен в дозе 40 мг/кг массы тела в сутки в течение 18–36 мес и не отметили никаких нежелательных или новых явлений на фоне приема аталурена за время наблюдения. Как было указано выше, у 3 пробандов, получавших аталурен, были старшие братья с МДД-нв, которые к моменту начала исследования утратили способность ходить самостоятельно; утрата амбулаторности явилась причиной отказа в назначении аталурена (см. табл. 2).

Один пациент (№ 5) начал принимать аталурен в возрасте 5 лет, остальные инициировали этиопатогенетическую терапию в 7 лет и старше. Продолжительность приема аталурена варьировала от 1,5 до 6 лет (в среднем 4 года). До начала терапии аталуреном все пациенты, за исключением № 1, получали ГКС в терапевтических дозах в течение от 4 мес до 3 лет. На момент начала терапии аталуреном 5 больных могли пройти >300 м по Т6МХ; 1 пациент (№ 6) мог пройти только 12 м.

Назначение аталурена через 6 мес у 5 мальчиков с МДД-нв привело к увеличению проходимого расстояния по Т6МХ на 16–50 м, причем лучший результат отмечен у пациентов с исходно большим показателем по Т6МХ (№ 4 и 5; табл. 3, рис. 1). Пациент № 4 продолжил увеличивать проходимое расстояние в течение следующего года, в то время как все остальные больные после первоначального успеха отметили снижение показателя Т6МХ разной степени выраженности. В последующие 2 года наблюдения результаты Т6МХ у пациента № 4 можно расценивать как удовлетворительные, несмотря на общую тенденцию к уменьшению проходимого расстояния. У всех остальных больных степень снижения показателя Т6МХ через 18 мес была значительно больше и оказалась ниже значения до начала терапии аталуреном. Обращает на себя внимание то, что у пациента № 3 после значительного уменьшения результата Т6МХ через 24 мес терапии вновь отмечено увеличение проходимого расстояния (см. рис. 1, 2), причем даже больше, чем за первые 6 мес лечения (24 и 30 м соответственно).

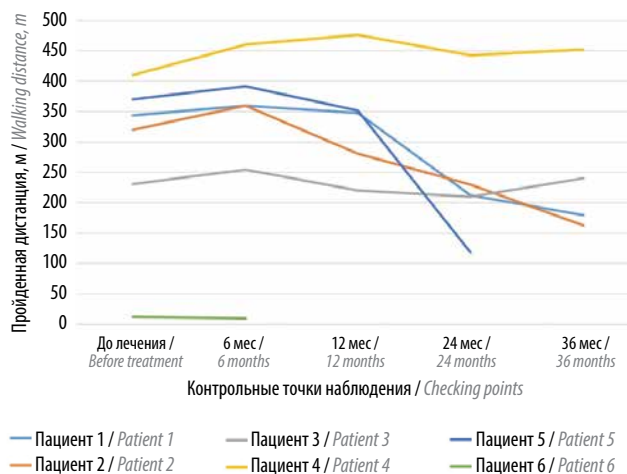


Рис. 1. Результаты теста 6-минутной ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с нонсенс-вариантом, получающих комбинированную терапию аталуреном

Fig. 1. Results of the six-minute walk test in patients with Duchenne myodystrophy with nonsense variant receiving ataluren combination therapy

У 2 пациентов, № 1 и 5, отмечено резкое уменьшение показателя Т6МХ через 24 мес от начала терапии аталуреном, на 136 и 234 м соответственно (см. рис. 1, 2). Пациент № 6, на момент включения в исследование способный пройти самостоятельно всего 12 м, получал ГКС 1 год и был кандидатом на утрату амбулаторности, что и произошло в течение последующих 6 мес, несмотря на терапию аталуреном; в последующем тяжесть состояния пациента также усугубилась переломом голени. Столь выраженное прогрессирование утраты способности передвигаться может иметь объяснение: пациент № 1 до терапии аталуреном в возрасте 7 лет не получал ГКС, что существенно влияет на течение болезни, а пациент № 5 имел перелом большеберцовой кости с изменением режима реабилитации, что, несо-

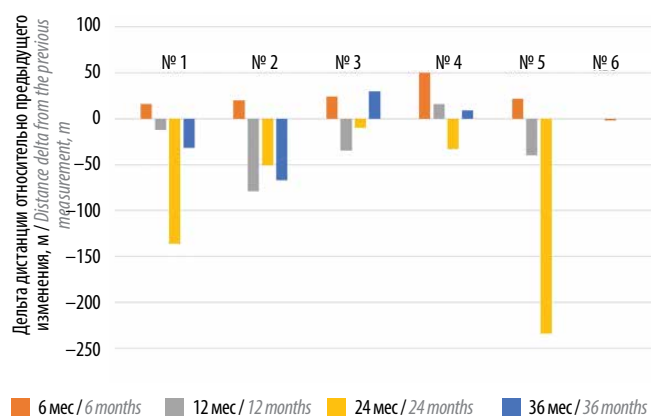


Рис. 2. Динамика изменения расстояния, проходимого 6 пациентами (№ 1–6) с мышечной дистрофией Дюшенна с нонсенс-вариантом, получающими аталурен

Fig. 2. Dynamics of changes in the distance traveled by 6 patients (No. 1–6) with Duchenne muscular dystrophy with nonsense variant receiving ataluren

менно, отразилось на моторных возможностях. Показано, что своевременное и продолжительное применение ГКС при МДД связано с более поздней потерей амбулаторности [20]. Резкое ухудшение способности передвигаться с уменьшением проходимого расстояния по Т6МХ у пациентов с МДД/МДД-нв, получающих стандартную терапию ГКС и аталуреном в течение 1 года, показано в ряде исследований [21], что в целом отражает хроническое течение прогрессирующей наследственной миопатии. Среди причин резкого прогрессирования на фоне терапии обсуждается вынужденное снижение дозы ГКС, что еще больше подчеркивает роль обязательного использования гормонотерапии, а также не исключаются особенности поведения пациентов с МДД/МДД-нв [21].

У 3 пациентов (№ 1, 2, 3), включенных в исследование, были старшие братья с МДД-нв, которые не получали этиопатогенетическую терапию, так как на момент доступа к терапии в возрасте 17–19 лет имели неамбулаторную стадию болезни (см. табл. 2). Обращает на себя внимание то, что диагноз у всех пациентов был установлен относительно поздно, также с задержкой назначены ГКС — в возрасте 13 и 11 лет у пациентов № 2-2 и 3-3 соответственно, 1 пациент не получал ГКС. Задержка назначения ГКС привела к прогрессированию болезни и утрате амбулаторности в возрасте 11–12 лет. Учитывая семейный анамнез, при отсутствии терапии можно было ожидать утрату амбулаторности у младших братьев в том же возрасте, с поправкой на более раннее назначение ГКС — в возрасте от 11 до 13 лет.

Старший брат пациента № 1-1 перестал ходить в 11 лет, в то время как младший, получающий терапию аталуреном и ГКС в течение 3 лет, в возрасте 11 лет проходил 348 м по Т6МХ. Пациенты № 2-2 и 3-3 перестали ходить в 12 и 11 лет соответственно, в то время как их младшие братья на фоне комбинированной терапии в течение 3 лет в возрасте 13 и 15 лет прошли 163 и 240 м соответственно, т.е. сохранили амбулаторность.

При анализе динамики изменения расстояния, проходимого пациентами с МДД-нв, получающими аталурен (см. рис. 2), обращает на себя внимание то, что у пациентов № 3 и 4 на 24-м месяце терапии аталуреном отмечено уменьшение проходимого расстояния по Т6МХ, но в последующем, против ожидания, в отличие от остальных пациентов, констатирована положительная динамика в виде увеличения проходимой дистанции на 36-м месяце терапии. Это свидетельствует о том, что даже в случае неизбежного снижения моторных возможностей в рамках естественного течения болезни на фоне терапии возможны колебания в сторону улучшения после эпизодов снижения моторных возможностей, причем это не зависит от исходных показателей Т6МХ. При обсуждении вероятных причин обнаруженных изменений у пациентов № 3 и 4 возможной является коррекция реабилитационных меро-

приятый с рекомендацией жесткого соблюдения режима ежедневных занятий. Также нельзя исключить особенности поведения пациентов с МДД/МДД-нв [21],

что ставит вопрос о повторении Т6МХ несколько раз с предоставлением пациенту отдыха для подтверждения получаемого результата.

Таблица 1. Характеристики пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с нонсенс-вариантом в гене DMD, получавших аталурен
Table 1. Characteristics of patients with Duchenne myodystrophy with a nonsense variant in the DMD gene receiving ataluren

Пациент/ возраст, лет Patient/age, years	Возраст Age of				Длительность приема Duration of intake of		Предполагаемый возраст утраты амбулаторности без терапии аталурен по семейному анамнезу, лет Estimated age of loss of ambulation without ataluren therapy by family history, years
	первых симптомов first symptoms	диагноза diagnosis	начала при- ема ГКС; доза start of GCS; dose	начала приема аталурена ataluren intake	ГКС до начала аталурена of GCS intake prior to ataluren initiation	аталурена ataluren	
1/11	3 года 3 years	4 года 4 years	7 лет; 0,7 мг/кг Пре 7 years; 0.7 mg/kg Pre	7 лет 7 years	—	3 года 3 years	11–13
2/13	3 года 3 years	8 лет 8 years	9 лет; 0,5 мг/кг Пре 9 years; 0.5 mg/kg Pre	10 лет 10 years	6 мес 6 months	3 года 3 years	12–14
3/15	1,6 года 1,6 years	7 лет 7 years	7 лет; 0,7 мг/кг Деф 7 years; 0.7 mg/kg Def	11 лет 11 years	4 года 4 years	3 года 3 years	11–13
4/13	4 года 4 years	6 лет 6 years	6 лет; 0,6 мг/кг Деф 6 years; 0.6 mg/kg Def	7 лет 7 years	1 год 1 year	6 лет 6 years	—
5/7	5 лет 5 years	5 лет 5 years	5 лет; 0,7 мг/кг Деф 5 years; 0.7 mg/kg Def	5 лет 5 years	4 мес 4 months	1,5 года 1,5 years	—
6/13	4 года 4 years	7 лет 7 years	10 лет; 0,6 мг/кг Пре 10 years; 0.6 mg/kg Pre	10 лет 10 years	—	3 года 3 years	—

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; Пре — преднизолон; Деф — дефлазакорт.
Note. GCS — glucocorticosteroids; Pre — prednisolone; Def — deflazacort.

Таблица 2. Характеристики пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна с нонсенс-вариантом в гене DMD, не получавших аталурен
Table 2. Characteristics of patients with Duchenne muscular dystrophy with a nonsense variant in the DMD gene who did not receive ataluren

Пациент/ возраст, лет Patient/age, years	Возраст первых симптомов, лет Age of first symptoms, years	Возраст установления диагноза, лет Age of diagnosis, years	Возраст на- чала приема ГКС, лет Age of start of GCS, years	Доза ГКС (преднизолон), мг GCS (prednisolone) dose, mg	Длительность приема ГКС, лет Duration of GCS intake, years	Возраст утраты амбулаторности, лет Age of loss of ambulation, years
1-1/19	4	8	—	—	—	11
2-2/17	4	10	13	15	2	12
3-3/17	5	7	11	15	4	11

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.
Note. GCS — glucocorticosteroids.

Таблица 3. Результаты теста 6-минутной ходьбы у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна, получающих аталурен
Table 3. Results of the six-minute walk test in patients with Duchenne muscular dystrophy receiving ataluren

Пациент Patient	Возраст на- чала терапии аталуреном, лет Age of initiation of ataluren therapy, years	Расстояние, проходимое за 6 мин, м Walking distance in six-minute test, m				
		перед нача- лом терапии before starting therapy	через 6 мес терапии аталуре- ном, ± м 6 months of ataluren therapy, ± m	12 мес терапии аталуреном, ± м 12 months of ataluren therapy, ± m	24 мес терапии аталуреном, ± м 24 months of ataluren therapy, ± m	36 мес терапии аталуреном, ± м 36 months of ataluren therapy, ± m
1	7	344	360, +16	348, −12	212, −136	180, −32
2	10	320	360, +20	281, −79	230, −51	163, −67
3	11	231	255, +24	220, −35	210, −10	240, +30
4	7	410	460, +50	476, +16	443, −33	452, +9
5	5	370	392, +22	352, −40	118, −234 Перелом голени Tibial fracture	Нет данных No data
6	10	12	10, −2	Перелом голени Tibial fracture	Не ходит Doesn't walk	Не ходит Doesn't walk

Выводы

Таким образом, наше наблюдение за пациентами с МДД показывает, что этиопатогенетическая терапия препаратом аталурен замедляет клиническое течение болезни, обусловленной нонсенс-вариантами в гене *DMD*, сохраняя амбулаторность в течение 18–36 мес наблюдения у пациентов с исходными значениями Т6МХ >200–300 м. Этот вывод подтверждается при сопоставлении данных пациентов, получавших аталурен, со сроками утраты амбулаторности у старших братьев с МДД-нв, не получавших аталурен: по сравнению с неамбулаторными братьями, не получившими этиопатогенетическую терапию, пациенты, получающие

аталурен, продолжают ходить в предполагаемом возрасте утраты амбулаторности. Показано, что даже после уменьшения проходимого расстояния по Т6МХ, свидетельствующего о прогрессирующем течении заболевания, на поздних сроках развития болезни возможны положительные колебания моторной функции при продолжающейся терапии аталуреном. Препарат аталурен характеризуется хорошей переносимостью, что подтверждается отсутствием сообщений о нежелательных явлениях на разных сроках его применения. Выявленные особенности эффективности препарата аталурен нуждаются в дальнейшей оценке на большей выборке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO motor development study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:86–95. DOI: 10.1080/08035320500495563
2. Birnkrant D.J., Busby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
3. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6
4. Emery A.E.H., Muntoni F., Quinlivan R. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2015.
5. Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основное-полагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(2):10–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
6. Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Vashakmadze N.D. et al. The concept of “ambulatory” and “non-ambulatory” in patients with Duchenne muscular dystrophy: definitions and criteria. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;12(1):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
7. Haber G., Conway K., Paramsothy P. et al. Association of genetic mutations and loss of ambulation in childhood-onset dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2021;63(2):181–91. DOI: 10.1002/mus.27113
8. Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. и др. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов. *Педиатрическая фармакология* 2023;20(5):427–53. DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615
9. Anisimova I.V., Artemyeva S.B., Belousova E.D. et al. Duchenne muscular dystrophy: modern approaches in patient management. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2023;20(5):427–53. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615
10. Gloss D., Moxley R.T., Ashwal S. et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy – report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86(5):465–72. DOI: 10.1212/WNL
11. Moxley R.T., Ashwal S., Pandya S. et al. Practice parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy – report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2005;64:13–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148485.00049
12. McDonald C.M., Fowler W.M.Jr. The role of the neuromuscular medicine and psychiatry specialists in the multidisciplinary management of neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23:475–93.
13. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177–89.
14. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: Structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
15. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
16. Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
17. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J. et al. PTC124 targets genetic disorders caused by sense mutations. *Nature* 2007;447(7140):87–91. DOI: 10.1038/nature05756
18. EMA SMH. Translarna, INN – ataluren. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicineoverview_en.pdf.
19. McDonald C.M., Henricson E.K., Acheson R.T. et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013;48(3):357–68. DOI: 10.1002/mus.23905
20. Mazzone E., Martinelli D., Berardinelli A. et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2010;20:712–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.06.014
21. Safety and efficacy of ataluren in nmDMD patients from Study 041, a phase 3 placebo-controlled trial. 27th International Annual Congress of the World Muscle Society, Halifax, 2022.
22. Ataluren preserves motor function in nmDMD patients from Study 041, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Muscular Dystrophy Association Clinical and Scientific Conference, Dallas, 2023.
23. Weber F.J., Latshang T.D., Blum M.R. et al. Prognostic factors, disease course, and treatment efficacy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Muscle Nerve* 2022;66(4):462–70. DOI: 10.1002/mus.27682

21. Попович С.Г., Кузенкова Л.М., Увакина Е.В. и др.
 Применение препарата аталурен для лечения пациентов с
 мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической
 практике. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна
 2024;5(2):79–89. DOI: 10.46563/2686-8997-2024-5-2-79-89

Popovich S.G., Kuzenkova L.M., Uvakina E.V. et al. The use
 of the drug ataluren for the treatment of patients with Duchenne muscular
 dystrophy in real clinical practice. Nevrologicheskiy zhurnal im.
 L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal 2024;5(2):79–89.
 (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2024-5-2-79-89

Вклад авторов

Д.В. Айзатулина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

С.С. Никитин: анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

D.V. Aizatulina: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, writing the article;

S.S. Nikitin: analysis of the obtained data, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Айзатулина / D.V. Aizatulina: <https://orcid.org/0000-0002-8006-413X>

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 that there is 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 ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». От всех законных представителей пациентов получено письменное информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Kazan (Volga Region) Federal University. All legal representatives of patients signed written informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 03.03.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 03.03.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025. **Published online:** 29.04.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Ухудшение миастении, миокардит и миопатия, вызванные ингибитором иммунной контрольной точки (пембролизумабом), у пациента с не диагностированной ранее сероположительной миастенией и тимомой

О.В. Финлейсон

Госпиталь «Маккензи Хелз»; Канада, L4C 4Z3 Онтарио, Ричмонд Хилл, ул. Тренч, 10

Контакты: Ольга Викторовна Финлейсон olga_bol@inbox.ru

В последние годы ингибиторы иммунной контрольной точки с успехом используются в онкологии для лечения поздних стадий многих типов рака. Эти препараты вызывают неконтролируемую активацию иммунной системы, что приводит к частому развитию иммунных побочных эффектов и обострению ранее существовавших аутоиммунных заболеваний. В частности, лечение ингибиторами иммунной контрольной точки может приводить к развитию миастении. В этих случаях миастения отличается острым началом, быстрым прогрессированием и частым развитием миастенического криза с необходимостью искусственной вентиляции легких. Одновременное развитие миастении, миокардита и миозита является неблагоприятным прогностическим фактором. Для лечения миастении, вызванной ингибиторами иммунной контрольной точки, применяются глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины и плазмаферез.

Ключевые слова: миастения, миокардит, миозит, ингибиторы иммунной контрольной точки, тимомы, иммунные побочные эффекты

Для цитирования: Финлейсон О.В. Ухудшение миастении, миокардит и миопатия, вызванные ингибитором иммунной контрольной точки (пембролизумабом), у пациента с не диагностированной ранее сероположительной миастенией и тимомой. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):61–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Overlap of myasthenia gravis, myocarditis, and inflammatory myopathy secondary to immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) on a background of previously undiagnosed thymoma-associated acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis

O. V. Finleyson

Hospital “Mackenzie Health”; 10 Trench St., Richmond Hill, Ontario L4C 4Z3, Canada

Contacts: Olga Viktorovna Finleyson olga_bol@inbox.ru

Immune checkpoint inhibitors have been used successfully over the last several years for treatment of many types of advanced cancer. Those agents cause uncontrolled activation of the immune system frequently resulting in immune-related adverse effects and exacerbation of pre-existing autoimmune diseases. In particular, immune checkpoint inhibitors can cause myasthenia which is usually characterized by an acute onset, rapid progression, and frequent development of myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. Coexistence of myasthenia with myocarditis and myositis was shown to be an unfavorable prognostic factor. Steroids, intravenous immunoglobulins, and plasmapheresis are used for treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myasthenia.

Keywords: myasthenia gravis, myocarditis, myositis, immune checkpoint inhibitors, thymoma, immune-related adverse effects

For citation: Finleyson O.V. Overlap of myasthenia gravis, myocarditis, and inflammatory myopathy secondary to immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab) on a background of previously undiagnosed thymoma-associated acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):61–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-61-66>

Миастения является аутоиммунным заболеванием с выработкой антител против компонентов нервно-мышечного соединения. Клинические проявления миастении весьма гетерогенны, но ключевым является симптом патологической мышечной утомляемости. Чаще всего поражаются глазодвигательные, а также бульбарные и дыхательные мышцы, мышцы шеи и проксимальные мышцы конечностей. В 80 % случаев генерализованной миастении и в 50 % случаев глазной миастении выявляются антитела к рецепторам ацетилхолина (AChR). У 10 % пациентов с миастенией, имеющих антитела к AChR, выявляется тимомы [1]. В 5–8 % случаев при отсутствии AChR-антител обнаруживаются антитела к мышечной специфической киназе (MuSK). Остальные случаи представляют собой серонегативную миастению.

В последние годы описаны случаи миастении, развивающейся на фоне использования ингибиторов контрольной иммунной точки (immune checkpoint inhibitors, ICI). Эти препараты применяются с 2011 г. в лечении злокачественных новообразований, таких как меланома, рак легкого, почки, молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи и др. Существует 3 типа ICI: блокаторы CTLA-4 (антигена 4-го типа, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами), PD-1 (рецептора программируемой клеточной смерти 1-го типа) и PD-L1 (лиганда этого рецептора).

Применение ICI привело к значительному улучшению прогноза при поздних стадиях многих типов рака, однако ICI обладают иммунологической токсичностью и могут вызывать иммунные побочные эффекты, которые включают миастению, миоцит, миокардит, тиреоидит, колит, гепатит, кожную сыпь, полинейропатию, рабдомиолиз, аутоиммунную гемолитическую анемию и гипопитуитаризм [2]. Это происходит из-за неконтролируемой активации иммунной системы, что может приводить к возникновению *de novo* или ухудшению ранее существующих аутоиммунных заболеваний. Иммунные побочные эффекты развиваются примерно у 20 % пациентов [1], с летальным исходом в 0,3–1,3 % случаев [3]. Серьезные неврологические осложнения наблюдаются менее чем у 1 % пациентов. Приводимая в обзоре литературы [4] частота вызываемой ICI миастении составляет 0,12 %. ICI-миастения отличается от идиопатической миастении следующими особенностями: 1) большая тяжесть клинических проявлений с частым развитием дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции

легких (ИВЛ); 2) острое начало и быстрое прогрессирование; 3) частое одновременное развитие миоцита и миокардита [2].

Нередко наблюдается одновременное развитие нескольких иммунных побочных эффектов. Ретроспективный анализ 65 пациентов с вызванной ICI миастенией [2] выявил одновременное развитие воспалительной миопатии (миоцита) в 37 %, миокардита в 8 % и триады из миастении, миокардита и миоцита в 3 % случаев. Одновременное с ICI-миастенией развитие миоцита у 30 % и миокардита у 25 % пациентов было выявлено в серии из 12 случаев ICI-миастении, опубликованной S. Suzuki и соавт. [5]. Анализ серии 101 случая миокардита, вызванного лечением ICI, выявил одновременное с миокардитом развитие миастении у 10 % пациентов, а миоцита — у 25 % пациентов [6].

Представляем пациента, у которого с задержкой была диагностирована AChR-миастения и который получил ICI (пембролизумаб) для лечения опухоли в легком, являющейся тимомой, но сначала неверно диагностированной как плоскоклеточная карцинома, что привело к значительному ухудшению миастенических симптомов с развитием миастенического криза, а также миокардита и миоцита.

Клинический случай

63-летний мужчина обратился в приемный покой с жалобами на двоение в глазах в течение нескольких дней, а также общую слабость, одышку при небольшой физической нагрузке, кашель и боль в мышцах.

Анамнез настоящего заболевания. За 3–4 мес до настоящего обращения пациента начал беспокоить сухой кашель. Компьютерная томография грудной клетки показала новообразование в левом легком, размерами 12,3 × 5,6 см, частично кальцифицированное, примыкающее к дуге аорты сверху и изнутри, распространяющееся к передней поверхности плевры и охватывающее при этом левый желудочек. Второе, примыкающее к плевре, новообразование размерами 9,2 × 4,1 см было выявлено в нижней доле левого легкого (рис. 1).

Компьютерная томография брюшной полости и малого таза, а также головного мозга не выявила отдаленных метастазов. Однако по данным позитронно-эмиссионной томографии обнаружили 2 дополнительных небольших очага повышенной метаболической активности: плевральный депозит в верхней доле левого легкого и метастаз в лимфатическом узле, примыкающем к телу XII грудного позвонка.



Рис. 1. Два новообразования в левом легком по данным компьютерной томографии грудной клетки: а — коронарная проекция. Новообразование в левом легком, примыкающее к дуге аорты и левому желудочку (указано красным контуром); б — коронарная проекция. Новообразование в левом легком, примыкающее к диафрагме (указано красным контуром); в — сагиттальная проекция. Верхнее новообразование распространяется к передней поверхности плевры (указано красным контуром)

Fig. 1. Two mass lesions in the left lung on chest computed tomography: а — coronal view. A left lung mass lesion abutting aortic arch and left ventricle (indicated by the red outline); б — coronal view. A mass in the left lower lobe abutting and possibly invading diaphragm (indicated by the red outline); в — sagittal view. The upper lesion is spreading towards the anterior chest wall (indicated by the red outline)

Результат биопсии левого легкого, проведенной под контролем компьютерной томографии, был изначально интерпретирован как плоскоклеточная карцинома легкого. На основании данных биопсии и визуализационных тестов была диагностирована стадия IVa (сT4cNxM1a). Пациенту была назначена химио- и иммунотерапия карбоплатином, паклитакселом и пембролизумабом. Хирургическое лечение и лучевая терапия не назначались.

Первый цикл терапии был проведен за месяц до настоящего обращения. После него пациент начал испытывать прогрессирующую общую слабость, одышку при легкой физической нагрузке и боль в мышцах. За 3–4 дня до обращения у него развилась вертикальная бинокулярная диплопия.

Анамнез жизни. В течение последних 3 лет пациент жаловался на флуктуирующий птоз правого верхнего века. За 2 года до настоящей госпитализации он обращался к неврологу и подвергся повторной стимуляции нервов низкой частоты, которая не выявила декремента комплексного мышечного потенциала действия. Определение антител к AchR не выполнялось, и диагноз миастении не был установлен.

Также пациент страдал сахарным диабетом.

Неврологический статус. При поступлении пациент в сознании, контактен, ориентирован. Артериальное давление — 131/91 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 121 уд/мин, температура тела — 36,5 °C, частота дыхания — 25/мин, сатурация кислорода крови — 96 %. Офтальмоплегия правого глаза и значительное ограничение движений левого глаза во всех направлениях. Пациент жалуется на постоянную вертикальную диплопию. Зрачки одинаковы по размеру, реакция на свет сохранена. Птоз правого верхнего века. Поля зрения сохранены. Лицо симметрично. Гипофонии и дизартрии нет. Небольшая, 4+/5, симметричная слабость отведения плеч и сгибания бедер. Сухожильные и периостальные рефлексы симметричны, 2+, кроме ахилловых рефлексов, которые понижены. Патологических знаков нет. Мы-

шечный тонус нормальный, объем мышц сохранен. Нарушений чувствительности не выявлено. Координационные тесты выполняет удовлетворительно. Походка не нарушена.

Во время госпитализации. При поступлении у пациента было обнаружено значительное повышение концентрации тропонина, которая изначально составляла 1461 нг/л, достигла максимума 3496 нг/л на 3-й день госпитализации и оставалась увеличенной на уровне 1000–1500 нг/л в течение последующих дней. Также при поступлении было выявлено значительное увеличение активности креатинкиназы (изначально 8323 Ед/л) с постепенным снижением до 1403 Ед/л в течение недели. Изначально пациенту был установлен диагноз острого коронарного синдрома, и начаты лечение аспирином и антикоагулянтная терапия. Эхокардиограмма выявила нормальную систолическую функцию левого желудочка и отсутствие клапанной патологии и региональных нарушений подвижности стенок сердца.

Было заподозрено развитие миастении, миозита и миокардита вследствие терапии пембролизумабом. Пациенту было назначено лечение: метилпреднизолон 1 г внутривенно 1 раз в день в течение 5 дней с последующим переходом на преднизон 60 мг/сут перорально и внутривенные иммуноглобулины 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней. Была взята кровь на анализ на антитела к AchR и MuSK. Результаты анализа на антитела к AchR в нашей больнице приходят примерно через неделю, результаты анализа на антитела к MuSK — через 6–8 нед.

К сожалению, у пациента случилась остановка сердца на 5-й день госпитализации. Ему проводилась успешная сердечно-легочная реанимация с быстрым восстановлением сердечного ритма и циркуляции. Пациент был интубирован, подключен к аппарату ИВЛ и переведен в реанимационное отделение, где подвергся терапевтической гипотермии. К счастью, катастрофических осложнений, таких как гипоксическая ишемическая энцефалопатия, не развилось.

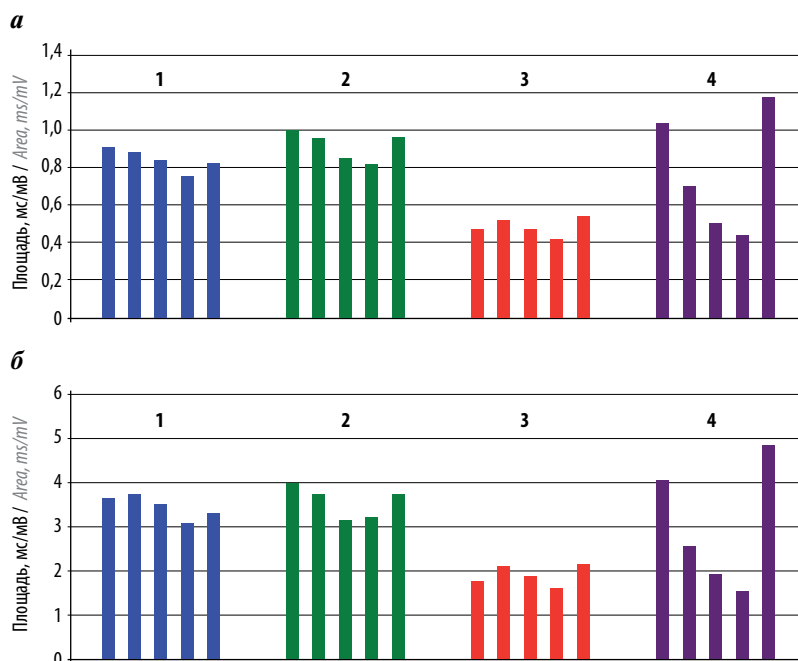


Рис. 2. Низкочастотная повторная стимуляция правого лицевого нерва с записью с *m. nasalis*: а — амплитуда; б — площадь. В покое (1) и непосредственно после 10 с наморщивания носа (2) — декремент комплексного мышечного потенциала действия $>10\%$; через 1 мин после окончания мышечного сокращения (3) и через 2 мин после окончания мышечного сокращения (4) — искажение артефактом

Fig. 2. Low frequency repetitive nerve stimulation of the right facial nerve recording from *m. nasalis*: а — amplitude; б — area. At rest (1) and immediately after 10-second exercise (scrunching the nose) (2) demonstrate complex muscle action potential decrement greater than 10% ; 1 minute after exercise (3) and 2 minutes after exercise (4) — degrading by artifact

В это время поступило окончательное заключение биопсии новообразования в легких. Оказалось, что новообразование представляет собой тимому, а не плоскоклеточную карциному.

Анализ на антитела к *AchR* положительный, антитела в высоком титре, $5,32$ нмоль/л (норма $<0,4$ нмоль/л). Анализ на антитела к *MuSk* отрицательный.

Пациенту была выполнена электромиография. Тест показал острые миопатические изменения и декремент комплексного мышечного потенциала действия $>10\%$ при низкочастотной повторной стимуляции правого лицевого нерва (рис. 2).

Таким образом, пациенту были установлены следующие диагнозы:

- сероположительная миастения гравис, вероятно, существовавшая в течение нескольких лет, но не диагностированная;
- тимомы, изначально неправильно диагностированная как плоскоклеточная карцинома;
- ухудшение миастении, а также миокардит и миоцит, вызванные терапией пембролизумабом.

Пациенту проведен курс плазмафереза для стабилизации перед тимэктомией. Ему также был назначен пиридостигмин 60 мг 3 раза в день и продолжено лечение преднизолоном. Доза преднизона была увеличена до 160 мг/сут с последующим уменьшением на 20 мг/сут каждую неделю. При достижении 30 мг/сут началось более плавное снижение дозы, на 5 мг/сут каждый месяц.

Пациент подвергся тимэктомии с доступом по Клямшеллу (поперечная стернотомия на уровне V межреберья). Опухоль имела сложную структуру с врастанием в паренхиму левого легкого, перикард и диафрагму и с вовлечением ворот левого легкого и левого диафрагмального нерва, но не врастала в легочные вены и артерию. Было выполнено удаление опухоли с резекцией части перикарда, левого легкого и левого диафрагмального нерва, а также с реконструкцией диафрагмы. Гистологическое исследование опухоли подтвердило диагноз тимомы, тип B3 по классификации Всемирной организации здравоохранения [7], стадия IVA (T3N0M1a) [8].

Пациент оставался на ИВЛ с момента остановки сердца, сначала с использованием эндотрахеальной трубки, а позже подвергся трахеостомии. На момент написания настоящей статьи, $2,5$ мес после поступления, пациент все еще находится в реанимационном отделении, частично на ИВЛ, с очень медленным восстановлением дыхательной функции.

Данный клинический случай иллюстрирует развитие миастении, миокардита и миопатии в результате лечения пембролизумабом. Пембролизумаб является ингибитором PD-1 и вызывает экспансию клонов Т-лимфоцитов, направленных против антигенов опухоли, что может привести к развитию аутореактивных Т-лимфоцитов и иммунным побочным эффектам. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное

антитело к рецептору PD-1, которое оказывает двойное блокирующее действие на лиганды метаболического пути с участием PD-1, включая PD-L1 и PD-L2 опухолевых или антигенпредставляющих клеток [9].

Из анамнеза можно сделать заключение о том, что у пациента существовала недиагностированная миастения, скорее всего, глазная форма, без бульбарной и общей слабости, задолго до появления легочных симптомов.

Скорее всего, миастения имела тесную патофизиологическую связь с тимомой, которая существовала какое-то время без локальных симптомов, пока не выросла настолько, что пациент начал кашлять от прорастания ее в легкое, и опухоль была обнаружена по данным компьютерной томографии грудной клетки, назначенной по поводу кашля. Течение миастении значительно усугубилось после того, как пациент получил дозу пемболизумаба для лечения плоскоклеточной карциномы легкого, ошибочно диагностированной изначально. Причиной ошибки могли быть нередко схожие гистологические и иммуногистохимические характеристики тимомы типа В3 и плоскоклеточной карциномы [7].

У 75 % пациентов с аутоиммунным заболеванием в анамнезе, получивших лечение ICI, происходит обострение этого заболевания или развитие других иммунных побочных эффектов [10]. Согласно другому источнику, частота обострений ранее известных аутоиммунных заболеваний составила 27–38 % [4]. Клинические симптомы, тяжесть, успешность лечения и прогноз не отличались при ICI-миастении и при обострении ранее существующей идиопатической миастении, вызванном ICI [2].

Лечение ICI-миастении рекомендуется начинать с глюкокортикостероидов. Обычно это пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим оральным приемом высокой дозы преднизона. При неэффективности глюкокортикостероидов или при тяжелой клинической картине с дыхательной недостаточностью рекомендуется применение внутривенных иммуноглобулинов или плазмафереза. Снижение дозы преднизона обычно быстрое, за исключением случаев коморбидной идиопатической миастении и наличия AChR-антител, когда снижение дозы проводится гораздо медленнее. Если не происходит улучшения симптомов в течение 4–6 нед, могут назначаться иммунодепрессанты, такие как метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил [11].

Прогноз ICI-миастении варьирует от благоприятного, с быстрым улучшением симптомов на фоне глюкокортикостероидной терапии, до неблагоприятного, с длительной невозможностью прекращения ИВЛ и даже летальным исходом, несмотря на интенсивное лечение [12]. Из 65 случаев ICI-миастении, описанных Н. Сафа и соавт., дыхательная недостаточность наблюдалась в 45 % случаев и летальный исход от осложнений миастении — в 23 % случаев [2]. Одновременное развитие миастении, миозита и миокардита является неблагоприятным прогностическим фактором. Летальный исход при развитии данной триады случается чаще, чем когда каждое из этих осложнений наблюдается по отдельности [13]. На такое сочетание приходится около 1/3 смертей от иммунных побочных эффектов ICI [3]. Смертность в результате развития этой триады составила 60 %, согласно обзору 60 случаев ICI-миастении, миозита и миокардита, опубликованному R. Pathak и соавт. [14]. Наш пациент подвергся интенсивному лечению с применением внутривенных иммуноглобулинов, плазмафереза и глюкокортикостероидной терапии. Ему также была выполнена тимэктомия. Недостаточная эффективность лечения объясняется комбинацией неблагоприятных прогностических факторов, таких как одновременное развитие миастении, миокардита и миозита и поздняя морфологическая стадия тимомы. На момент написания данной статьи пациент все еще находится в реанимации с невозможностью полного отключения от аппарата ИВЛ.

Миастения, вызванная лечением рака ICI, наблюдается в менее чем 1 % случаев, но представляет собой острый, быстро прогрессирующий и угрожающий жизни иммунный побочный эффект ICI с частым развитием миастенического криза, необходимостью ИВЛ и летальным исходом. Одновременное развитие миокардита и миозита является неблагоприятным прогностическим фактором. Рекомендуется лечение глюкокортикостероидами, с применением иммуноглобулинов и плазмафереза в более тяжелых случаях. С расширением применения ICI в онкологической практике такие пациенты начинают все чаще попадать в поле зрения неврологов. Описанный случай иллюстрирует, как важно учитывать то, какими препаратами проводилась химио- и иммунотерапия у онкологического больного, если у него впоследствии развились неврологические симптомы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaminski H.J., Sikorski P., Coronel S.I., Kusner L.L. Myasthenia gravis: The future is here. *J Clin Invest* 2024;134(12):e179742. DOI: 10.1172/JCI179742
2. Safa H., Johnson D.H., Trinh V.A. et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: Single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):319. DOI: 10.1186/s40425-019-0774-y
3. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J.V. et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(12):1721–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
4. Dalakas M.C. Neurological complications of immune checkpoint inhibitors: What happens when you ‘take the brakes off’ the immune system. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418799864. DOI: 10.1177/1756286418799864
5. Suzuki S., Ishikawa N., Konoeda F. et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology* 2017;89(11):1127–34. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004359
6. Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6
7. Wu J., Fang W., Chen G. The enlightenments from ITMIG Consensus on WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: Refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Dis* 2016;8(4):738–43. DOI: 10.21037/jtd.2016.01.84
8. Ruffini E., Huang J., Cilento V. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for a Stage Classification for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2023;18(12):1655–71. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.09.002
9. МЕДИУМ. Справочник лекарственных препаратов. Пембро-риа. Доступно по: <https://medum.ru/pembroria-pembrolizumab>. MEDIUM. Handbook of medicinal products. Pembroria. Available at: <https://medum.ru/pembroria-pembrolizumab>. (In Russ.).
10. Abdel-Wahab N., Shah M., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2018;168(2):121–30. DOI: 10.7326/M17-2073
11. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. et al. National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714–68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
12. Guidon A.C. Lambert–Eaton myasthenic syndrome, botulism, and immune checkpoint inhibitor-related myasthenia gravis. *Continuum (Minneap Minn)* 2019;25(6):1785–806. DOI: 10.1212/CON.0000000000000807
13. Basnet A., Sharma N.R., Gautam S. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis, myocarditis, and myositis: A case report. *Clin Case Rep* 2024;12(6):e8968. DOI: 10.1002/ccr3.8968
14. Pathak R., Katel A., Massarelli E. et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis with myositis/myasthenia gravis is overlap syndrome: A systematic review of cases. *Oncologist* 2021;26(12):1052–61. DOI: 10.1002/onco.13931

ORCID автора / ORCID of author

О.В. Финлейсон / O.V. Finleyson: <https://orcid.org/0009-0001-4533-0172>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 24.01.2025. Принята к публикации: 24.02.2025. Опубликовано онлайн: 29.04.2025.

Article submitted: 24.01.2025. Accepted for publication: 24.02.2025. Published online: 29.04.2025.

Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа

М.В. Шарова, Т.В. Маркова, А.Л. Чухрова, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали

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

Контакты: Маргарита Викторовна Шарова sharova@med-gen.ru

Сочетание 2 генетических болезней у одного пациента, так называемый феномен double trouble, является редкой клинической ситуацией, которая существенно осложняет диагностический процесс. Особую трудность представляют случаи, когда оба заболевания поражают нервную систему, приводя к перекрывающимся фенотипам. Врожденные нарушения гликозилирования, включая редкий врожденный тип 1i, обусловленный вариантами в гене *ALG2*, характеризуются задержкой психомоторного развития, микроцефалией, судорогами, гепатомегалией и офтальмологическими нарушениями. Синдром Жубер, ассоциированный с вариантами в гене *CPLANE1*, проявляется аномалиями головного мозга, выраженной задержкой психомоторного развития, окуломоторными нарушениями и дыхательными расстройствами. Представлена пациентка с редким сочетанием врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа, обусловленных ранее не описанными вариантами в генах *ALG2* и *CPLANE1*. Случай подчеркивает сложность диагностики и необходимость комплексного подхода при ведении пациентов с множественными генетическими патологиями.

Ключевые слова: синдром Жубер, врожденное нарушение гликозилирования, *ALG2*, *CPLANE1*, феномен double trouble

Для цитирования: Шарова М.В., Маркова Т.В., Чухрова А.Л. и др. Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):67–72.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72>

Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17

M.V. Sharova, T.V. Markova, A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina, E.L. Dadali

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

Contacts: Margarita Viktorovna Sharova sharova@med-gen.ru

The co-occurrence of two genetic disorders in a single patient, so called double trouble phenomenon, is a rare clinical scenario that significantly complicates the diagnostic process. This is particularly challenging when both disorders affect the nervous system, leading to overlapping phenotypes. Congenital disorders of glycosylation, including the rare congenital 1i type caused by variants in the *ALG2* gene, are characterized by psychomotor delay, microcephaly, seizures, hepatomegaly, and ophthalmological abnormalities. Joubert syndrome, associated with variants in the *CPLANE1* gene, presents with brain malformations, severe psychomotor delay, oculomotor apraxia, and respiratory disturbances. In this study, we describe a patient with a rare combination of congenital disorders of glycosylation 1i type and Joubert syndrome type 17, caused by previously unreported variants in the *ALG2* and *CPLANE1* genes. This case highlights the diagnostic challenges and the need for a comprehensive approach in managing patients with multiple genetic disorders.

Keywords: Joubert syndrome, congenital disorder of glycosylation, *ALG2*, *CPLANE1*, double trouble phenomenon

For citation: Sharova M.V., Markova T.V., Chukhrova A.L. et al. Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(1):67–72. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72>

Наличие 2 сопутствующих генетических патологий, или «двойная проблема» (double trouble), у одного пациента представляет собой редкий клинический феномен, который создает значительные диагностические сложности. Особую трудность представляет ситуация, при которой оба заболевания поражают один и тот же орган или разные структуры одной и той же системы с формированием перекрывающихся фенотипов. Врожденные нарушения гликозилирования (ВНГ) представляют собой группу редких наследственных метаболических расстройств, обусловленных дефектами разных этапов процесса гликозилирования белков или липидов. В настоящее время идентифицировано более 150 генетических вариантов ВНГ, и их список постоянно пополняется [1]. Заболевания обычно манифестируют в младенческом возрасте и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением множества разных систем организма. Характерными симптомами являются задержка психомоторного развития, микроцефалия, судороги, нейропатия, аномалии развития дистальных отделов конечностей, гепато- и офтальмопатии, а также лицевые дисморфии в виде гипертелоризма, широкого корня носа, удлиненного сглаженного фильтра и др. [2, 3]. ВНГ 1i-типа — редкий аутосомно-рецессивный вариант, обусловленный патогенными вариантами в гене *ALG2*. Первые признаки отмечаются на 1-м году жизни и включают судорожные пароксизмы, грубую задержку психомоторного развития с последующим формированием интеллектуальной недостаточности, нарушением миелинизации головного мозга, гепатомегалией и нарушением процесса свертывания крови [4]. К настоящему времени в базе данных нуклеотидных вариантов HGMD описано лишь 4 патогенных варианта в гене *ALG2*, ассоциированных с фенотипом нарушения гликозилирования, а в базе данных ClinVar — 7.

Синдром Жубер представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу цилиопатий, основными признаками которых являются аномалии развития структур мозжечка и ствола головного мозга, задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, окуломоторные нарушения и дыхательные расстройства [5, 6]. Выявлено более 40 генов, кодирующих белки, участвующие в функционировании ресничек разных клеток. Патогномичным диагностическим критерием синдрома Жубер при нейровизуализации является наличие признака «коренного зуба», обусловленного специфическими морфологическими изменениями в области среднего мозга и мозжечка [5]. Патогенные варианты в гене *CPLANE1* ассоциированы с 2 фенотипами: синдромом Жубер 17-го типа и орофациодигитальным синдромом 6-го типа. Белок *CPLANE1* локализуется в переходной зоне ресничек различных клеток, обеспечивая миграцию клеток и цилиогенез [7]. Показано, что пациенты с вариантами в гене *CPLANE1* могут иметь множественные врожденные пороки раз-

вития, типичные для цилиопатий [8]. В настоящее время выявлено более 130 разных патогенных вариантов в гене *CPLANE1*.

Цель работы — описать фенотипические особенности пациентки с крайне редким ВНГ 1i-типа, обусловленным ранее не описанными вариантами в гене *ALG2*, с сопутствующим синдромом Жубер 17-го типа, ассоциированным с впервые выявленными нуклеотидными вариантами в гене *CPLANE1*.

Было проведено комплексное обследование пробанда 5 мес из неродственной семьи. Для уточнения диагноза использовали генеалогический анализ, клиническое обследование и молекулярно-генетическое исследование. Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась путем секвенирования экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2×75 п.о.). Для пробоподготовки использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6277 генов, описанных как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina для анализа данных, который представлен на сайте <https://basespace.illumina.com>. Валидацию и сегрегацию выявленных вариантов у пробанда и его родителей выполняли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков генов *c5orf42* (*CPLANE1*) (NM_023073.3) и *ALG2* (NM_033087.3). Исследование спектра трансферринов проводили методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией.

У родителей пробанда получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов исследования.

Клинический случай

Из анамнеза жизни пробанда известно, что девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, токсикоза, умеренной преэклампсии, 2-х самостоятельных срочных родов на 38-й неделе. Масса тела при рождении — 3390 г, длина — 49 см, оценка по шкале Апгар — 4/7 баллов; обращали на себя внимание диффузная мышечная гипотония и арефлексия. Сразу после родов ребенку были проведены санация дыхательных путей и искусственная вентиляция легких через интубационную трубку в течение 3 мин. Два дня девочка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии, во время последней у пациентки отмечалась нестабильная сатурация 85–92 %. В связи с отсутствием сосательного рефлекса кормление осуществлялось через зонд и сопровождалось частыми срыгиваниями и рвотой. На 5-й день жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных,

где у нее отмечались нистагм, адверсивные судорожные пароксизмы и миоклонии мышц кистей. В возрасте 3 мес осмотрена неврологом, офтальмологом и сурдологом с проведением электроэнцефалографического видеомониторинга, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и ультразвукового исследования внутренних органов. На электроэнцефалограмме зарегистрирована эпилептиформная активность в виде нерегулярно повторяющихся коротких разрядов полиспайковой активности амплитудой выше 5000 мкВ. МРТ головного мозга выявила признаки задержки миелинизации без структурных аномалий, ультразвуковое исследование брюшной полости — умеренную гепатомегалию, застойное желчное содержимое, признаки холестаза, офтальмоскопия — частичную атрофию диска зрительных нервов, сурдологическое обследование — двустороннюю нейросенсорную тугоухость I степени. По данным нефрологического обследования у пациентки обнаружена кристаллурия. В результате анализа содержания органических кислот в моче выявлено повышение концентраций адипиновой кислоты, субериновой кислоты, 4-гидроксифенилпирувата.

В возрасте 5 мес пациентка консультирована в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова врачом-генетиком с целью определения тактики молекулярно-генетической диагностики. При осмотре: микроцефалия с окружностью головы 36,5 см ($-4,23$ SD),

преждевременное закрытие большого родничка, рост 57 см ($-2,49$ SD), масса тела 4930 г ($-2,31$ SD). Кожа сухая с ихтиозеформным пластинчатым шелушением и гиперемией, больше в сгибах кистей и стоп, акромелия. Отмечались дисморфические черты строения в виде глазного гипертелоризма, широкого корня носа, деформированных, оттопыренных ушных раковин, тонкой верхней губы. В области поясницы при переворачивании ребенка на живот появлялась глубокая кожная складка (рис. 1, в). Также обнаружены двусторонний птоз и грубая задержка моторного и предречевого развития. Ребенок не держал голову, самостоятельно не переворачивался, не реагировал на звуки и не следил за игрушками. Высокие сухожильные рефлексы с рук и ног без патологических стопных знаков.

С целью уточнения диагноза пробанду проведено секвенирование клинического экзоза, по результатам которого выявлены 4 варианта неопределенного клинического значения. Два не описанных ранее гетерозиготных миссенс-варианта выявлены в гене *CPLANE1*: NM_023073.3:c.8512C>T, p.(His2838Tyr) и NM_023073.3:c.2596T>C, p.(Tyr866His). Два других не описанных ранее гетерозиготных варианта выявлены в гене *ALG2*, один из которых — миссенс-вариант NM_033087.3:c.1169G>T, p.(Gly390Val), а второй — делеция без сдвига рамки считывания NM_033087.3:c.395_397delAGA, p.(Lys132del). С помощью секвенирования по Сэнгеру ва-

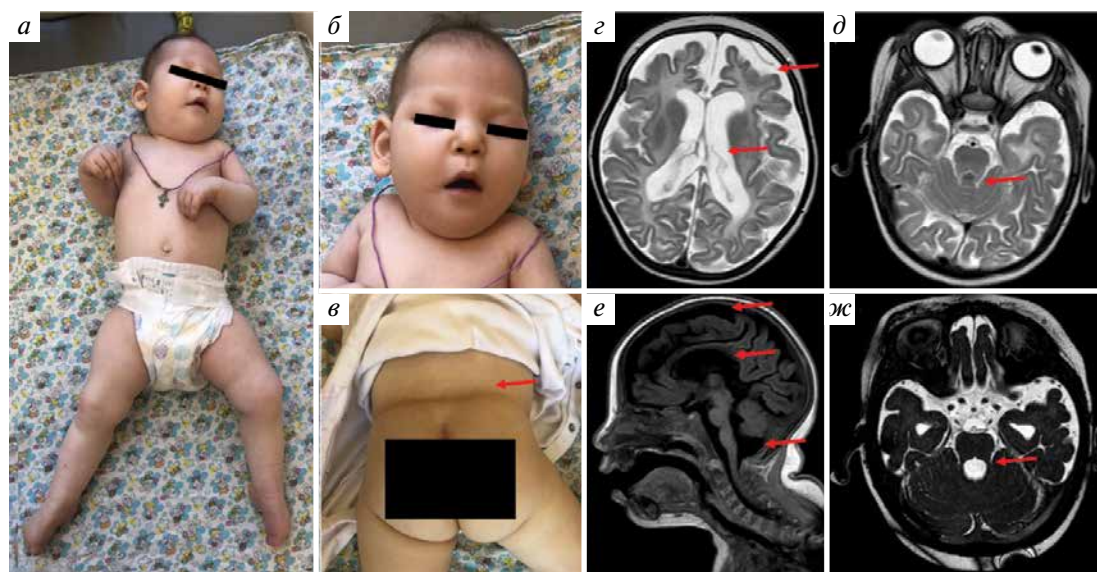


Рис. 1. Пробанд в возрасте 1 года: а — фенотип; б — лицевые дисморфии; в — поперечная поясничная складка (указана стрелкой); г — магнитно-резонансная томография головного мозга, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: выраженная корковая атрофия и вентрикуломегалия (указаны стрелками); д — магнитно-резонансная томография головного мозга, T2-взвешенное изображение, аксиальный срез: умеренное истончение верхних ножек мозжечка (указано стрелкой); е — магнитно-резонансная томография головного мозга, T1-взвешенное изображение, сагиттальный срез: корковая атрофия, гипоплазия мозолистого тела, киста задней черепной ямки (указаны стрелками); ж — магнитно-резонансная томография головного мозга, BFFE-изображение: умеренно выраженное истончение ножек мозжечка (указано стрелкой)

Fig. 1. Proband at age 1 year: а — phenotype; б — facial dysmorphia; в — transverse lumbar fold (arrow); г — brain magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial slice: pronounced cortical atrophy and ventriculomegaly (arrows); д — brain magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial slice: moderate thinning of the superior cerebellar peduncles (arrow); е — brain magnetic resonance imaging, T1-weighted image, sagittal slice: cortical atrophy, hypoplasia of the corpus callosum, and a posterior fossa cyst (arrows); ж — brain magnetic resonance imaging, BFFE image: moderately pronounced thinning of the cerebellar peduncles (arrow)

рианты в генах *CPLANE1* и *ALG2* были подтверждены у пробанда и находились в транс-положении.

Для уточнения диагноза в возрасте 1 года пациентка осмотрена повторно, проанализированы результаты проведенных инструментальных исследований. При осмотре выявлена выраженная микроцефалия — окружность головы составляла 38 см ($-5,65\text{ SD}$), стали более очевидны лицевые дисморфии (рис. 1, б), сохранялась грубая задержка темпов моторного и речевого развития. Ребенок не удерживал голову, не переворачивался, не сидел самостоятельно, не гулил и не произносил звуков и лишь кратковременно фиксировал взор. В неврологическом статусе доминировал спастический тетрапарез, ротаторный нистагм, снижение глоточного и небного рефлексов, гиперсаливация и окуломоторная апраксия, ротаторный среднеразмашистый нистагм. Также отмечались фармакорезистентные тонико-клонические пароксизмы, сопровождающиеся вскрикиванием и шумным дыханием, с частотой 15–50 раз в сутки и миоклонии в кистях. На электроэнцефалограмме в конвекситальных отделах полушарий регистрировались общемозговые изменения: отсутствие возрастных ритмов и эпилептиформность, представленная сочетанием комплекса пик–волна, множественными спайками и острыми волнами, амплитудой до 250 мкВ. При эхокардиографии выявлена гипертрофия стенок правого желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечены внутрипеченочный холестаз, увеличение размеров печени и снижение перистальтики кишечника. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены мелкие ателектазы легких. При исследовании свертываемости крови патологии не выявлено. Гастроэнтеролог диагностировал эрозивный рефлюкс-эзофагит. При офтальмологическом осмотре подтверждено наличие двусторонней атрофии дисков зрительных нервов, а при сурдологическом обследовании — нейросенсорной тугоухости II степени. МРТ головного мозга выявила грубую атрофию больших полушарий мозга с вторичным расширением субарахноидальных пространств и двусторонней вентрикуломегалией при компенсированной ликвородинамике, выраженную атрофию мозолистого тела, умеренное истончение ножек и червя мозжечка, кисту задней черепной ямки при нормальной структуре гемисфер мозжечка (рис. 1, г–ж).

Нами представлено описание редкого клинического случая сочетания синдрома ВНГ Ii-типа, ассоциированного с геном *ALG2*, и синдрома Жубер 17-го типа, ассоциированного с геном *CPLANE1*. Оба заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, манифестируют в младенческом возрасте и характеризуются грубой задержкой психомоторного развития и патологией органов зрения, при этом каждое из них имеет специфические фенотипические признаки. К настоящему времени в гене *ALG2* зарегистрировано 10 патогенных нуклеотидных вариантов, приводящих к возникнове-

нию ВНГ Ii-типа, однако детальное описание клинической картины представлено лишь у отдельных пациентов. Заболевание было впервые описано С. Thiel и соавт. в 2003 г. у пациентки с умственной отсталостью, судорогами, колобомой радужной оболочки, гепатомегалией, нарушением свертываемости крови и дефектом миелинизации в течение 1-го года жизни. В качестве функционального исследования, косвенно подтверждающего влияние выявленных нуклеотидных вариантов на патогенез заболевания, использовалось изоэлектрофокусирование трансферринов сыворотки, которое показало увеличенное количество ди- и асиалотрансферрина за счет тетрасиалотрансферрина, являющееся характерной чертой наследственных болезней, обусловленных нарушением гликозилирования белков [4]. В 2021 г. описаны 3 пациента, у которых фенотип был представлен выраженной микроцефалией, задержкой психомоторного развития и судорогами, при этом у 2 пациентов кроме основных неврологических признаков также выявлена двусторонняя тугоухость, а у 1 пациента — гастроэзофагеальный рефлюкс [9]. Описанных ранее нарушений свертываемости крови и гепатомегалии выявлено не было. В 2024 г. описан пациент с вариантами в гене *ALG2* с выраженной задержкой психомоторного развития, судорогами, лицевыми дисморфиями и гастроэзофагеальным рефлюксом, при этом у него не было микроцефалии, патологии органов зрения и нарушения свертываемости крови [10]. Таким образом, даже у небольшой группы описанных на сегодняшний день пациентов отмечается широкий полиморфизм клинических проявлений. Наблюдаемая нами пациентка имела основные признаки болезни, необходимые и достаточные для установления диагноза ВНГ Ii-типа: выраженную задержку психомоторного развития, микроцефалию, судороги, гепатомегалию, нейросенсорную тугоухость, нистагм и дисморфические черты строения. Для подтверждения диагноза было проведено исследование изоэлектрофокусирования трансферринов плазмы крови, которое выявило аномальный спектр трансферринов, характерный для данной группы болезней.

Наряду с этим у пациентки обнаружены характерные признаки синдрома Жубер 17-го типа, ассоциированного с геном *CPLANE1*: мышечная гипотония, эпизоды апноэ и гипервентиляции в период новорожденности и младенческом возрасте, окуломоторная апраксия, выраженная задержка моторного и психоречевого развития. В настоящее время в базе данных HGMD описано более 150 патогенных вариантов в гене *CPLANE1*. Большинство описанных пациентов имеют фенотип типичного синдрома Жубер или фенотип орофациодигитального синдрома 6-го типа с полиморфными клиническими проявлениями. Считается, что диагностическим признаком синдрома Жубер является наличие сложной аномалии соединения

среднего и заднего мозга, которая часто описывается как симптом «коренного зуба» при проведении МРТ головного мозга. Для нее характерно наличие удлинённых верхних ножек мозжечка, гипоплазии или аплазии червя мозжечка и углубления межжелудочковой борозды. Однако, согласно данным литературы, эти патологии не всегда выявляются при нейровизуализации и могут быть замаскированы другими изменениями центральной нервной системы. Имеются сообщения о том, что наличие аномалии Денди–Уокера может маскировать МРТ-признаки «коренного зуба» вследствие кисты задней черепной ямки и выраженной гидроцефалии [11], а также о том, что признак «коренного зуба» может быть выражен не у всех пациентов с синдромом Жубер, а изменения проявляются лишь небольшим истончением верхних ножек мозжечка и умеренной гипоплазией червя [12]. Более того, Y. Qin и соавт. представили описание пациента с 2 патогенными вариантами в гене *CPLANE1* в компаунд-гетерозиготном состоянии с отсутствием признака «коренного зуба» по данным МРТ. У пациента в фенотипе отмечены только расширение IV желудочка, наличие кист в почке и полидактилия, при этом гипоплазия червя или удлинение ножек мозжечка у пациента не описаны [13]. Стоит обратить внимание на то, что частичная атрофия зрительных нервов и двусторонний птоз верхнего века, отмеченный в нашем случае, не описаны у пациентов с ВНГ 1i-типа, в то время как для синдрома Жубер характерны разные варианты патологии органов зрения (ретинопатия, атрофия зрительных нервов, колобома, а также окуломоторная апраксия, нистагм, страбизм и птоз верхнего века). Согласно крупному метаанализу S.F. Wang и соавт., атрофия дисков зрительных нервов встречается в 60 % и более случаев при синдроме Жубер, а билатеральный птоз — у 30 % пациентов [14]. Также, учитывая поражение среднего мозга, у пациентов с синдромом Жубер описаны дыхательные расстройства, наиболее характерными из которых являются эпизоды гипервентиляции или апноэ [15]. У нашей пациентки в период новорожденности и младен-

ческом возрасте были отмечены респираторные нарушения, сопровождающиеся снижением сатурации до 85 %, однако генез этих приступов установлен не был. Таким образом, у наблюдаемой пациентки были выявлены множественные клинические признаки, характерные для синдрома Жубер, включая задержку психомоторного развития, нистагм, частичную атрофию зрительных нервов, дыхательные нарушения и гидроцефалию. Однако на этапе первичного обследования диагноз не был установлен в связи с отсутствием специфических изменений при проведении нейровизуализации. Подозрение на синдром возникло лишь после выполнения молекулярно-генетического анализа, в ходе которого были идентифицированы 2 варианта неопределённого значения в гене *CPLANE1*, находящиеся в транс-положении. С целью реклассификации выявленных вариантов в вероятно патогенные требуется дальнейшее проведение функциональных исследований.

У представленной пациентки выявлены признаки 2 болезней, которые определяли значительную тяжесть клинических проявлений. Общими неспецифическими признаками были задержка темпов психомоторного развития и нистагм, однако наряду с ними отмечались и специфические признаки, характерные для каждого заболевания, что приводило к расширению и утяжелению клинических симптомов (рис. 2). Важно отметить, что на этапе осмотра и анализа клинических проявлений предположить наличие 2 наследственных заболеваний было невозможно. Только проведение молекулярно-генетического исследования с углубленным клиническим анализом поставило вопрос о возможном наличии у пациентки 2 наследственных заболеваний, что крайне важно как для определения объема дальнейшего наблюдения, так и для адекватного медико-генетического консультирования в семье.

В результате широкого использования методов массового параллельного секвенирования участились случаи диагностики 2 наследственных заболеваний у одного пациента. Часто основные симптомы болезней обусловлены поражением разных структур нервной

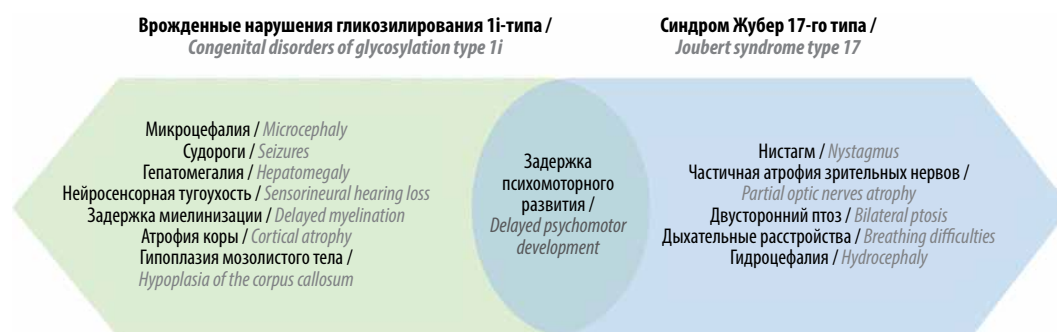


Рис. 2. Симптомы врожденных нарушений гликозилирования 1i-типа и синдрома Жубер 17-го типа, выявленные у пробанда

Fig. 2. Symptoms of congenital disorders of glycosylation type 1i and Joubert syndrome type 17 identified in a proband

системы, что приводит к формированию более тяжелого фенотипа в результате кумулятивного эффекта нарушения функции белковых продуктов обоих генов.

Это обстоятельство необходимо иметь в виду при трактовке результатов молекулярно-генетического исследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Francisco R., Brasil S., Poejo J. et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): State of the art in 2022. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):329. DOI: 10.1186/s13023-023-02879-z
2. Francisco R., Marques-da-Silva D., Brasil S. et al. The challenge of CDG diagnosis. *Mol Genet Metab* 2019;126:1–5. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003
3. Ferreira C.R., Altassan R., Marques-Da-Silva D. et al. Recognizable phenotypes in CDG. *J Inherit Metab Dis* 2018;41:541–53. DOI: 10.1007/s10545-018-0156-5
4. Thiel C., Schwarz M., Peng J. et al. A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-Ii) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem* 2003;278:22498–505. DOI: 10.1074/JBC.M302850200
5. Bonnard C., Shboul M., Tonekaboni S.H. et al. Novel mutations in the ciliopathy-associated gene *CPLANE1* (*C5orf42*) cause OFD syndrome type VI rather than Joubert syndrome. *Eur J Med Genet* 2018;61:585–95. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.03.012
6. Yusifov E., Schaettin M., Dumoulin A. et al. The primary cilium gene *CPLANE1* is required for peripheral nervous system development. *Dev Biol* 2025;519:106–21. DOI: 10.1016/j.ydbio.2024.12.008
7. Bachmann-Gagescu R., Dempsey J.C., Phelps I.G. et al. Joubert syndrome: A model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015;52:514–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103087
8. Maria Bernard L., Quisling R.G., Rosainz L.C. et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: Clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999;14:368–76. DOI: 10.1177/088307389901400605
9. Papazoglu G.M., Cubilla M., Pereyra M. et al. Mass spectrometry glycophenotype characterization of ALG2-CDG in Argentinean patients with a new genetic variant in homozygosis. *Glycoconj J* 2021;38(2):191–200. DOI: 10.1007/s10719-021-09976-w
10. Martínez Duncker I., Mata-Salgado D., Shammam I. et al. Case report: Novel genotype of ALG2-CDG and confirmation of the heptasaccharide glycan (NeuAc-Gal-GlcNAc-Man2-GlcNAc2) as a specific diagnostic biomarker. *Front Genet* 2024;15:1363558. DOI: 10.3389/fgene.2024.1363558
11. Sartori S., Ludwig K., Fortuna M. et al. Dandy–Walker malformation masking the molar tooth sign: An illustrative case with magnetic resonance imaging follow-up. *J Child Neurol* 2010;25:1419–22. DOI: 10.1177/0883073810370477
12. D'Abusco F., Arrigoni F., Serpieri V. et al. Get your molar tooth right: Joubert syndrome misdiagnosis unmasked by whole-exome sequencing. *Cerebellum* 2022;21:1144–50. DOI: 10.1007/s12311-021-01350-8
13. Qin Y., Yao Y., Liu N. et al. Prenatal whole-exome sequencing for fetal structural anomalies: A retrospective analysis of 145 Chinese cases. *BMC Med Genomics* 2023;16:262. DOI: 10.1186/s12920-023-01697-3
14. Wang S.F., Kowal T.J., Ning K. et al. Review of ocular manifestations of Joubert syndrome. *Genes (Basel)* 2018;9:605. DOI: 10.3390/genes9120605
15. Ju-Wang J.-D., Dempsey J.C., Zhang C. et al. Sleep and breathing in children with Joubert syndrome and a review of other rare congenital hindbrain malformations. *Ther Adv Respir Dis* 2025;19:17534666241308405. DOI: 10.1177/17534666241308405

Вклад авторов

М.В Шарова: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Т.В. Маркова: получение и анализ данных;
А.Л. Чухрова, О.А. Шагина: проведение молекулярно-генетического анализа;
Е.Л. Дадали: координация исследования, разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание и финальное редактирование статьи.

Authors' contributions

M.V. Sharova: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
T.V. Markova: obtaining and analyzing data;
A.L. Chukhrova, O.A. Shchagina: molecular genetic analysis;
E.L. Dadali: coordination of the study, research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing and final editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В Шарова / M.V. Sharova: <https://orcid.org/0000-0003-3148-6915>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
А.Л. Чухрова / A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. У родителей пробанда получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The proband's parents signed written informed consent for molecular genetic testing of blood samples and anonymous publication of the study results.

Статья поступила: 17.02.2025. **Принята к публикации:** 24.03.2025. **Опубликована онлайн:** 29.04.2025.

Article submitted: 17.02.2025. **Accepted for publication:** 24.03.2025. **Published online:** 29.04.2025.