

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Опыт применения препарата онасемноген
абепарвовек у детей со спинальной
мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями
гена *SMN2***

**Программное обеспечение для анализа
движений захвата и переноса рукой:
возможности применения в когнитивных
и нейрофизиологических исследованиях**

**Факторы, влияющие на прогрессирование
бокового амиотрофического склероза:
проспективное когортное исследование**

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

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

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

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

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

*Выпускающий редактор А.В. Лукина
Корректор 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. № 2. 1–64.

© 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

2 ^{ТОМ 15}
'25

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)

Купев 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)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

Материалы для публикации принимаются по адресу:

neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

2^{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
(*III No. ФС77-44264*
dated 17 March 2011).

**If materials are reprinted in whole or in part,
reference must necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors' point
of view given in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2025. Volume 15. No. 2. 1–64.

© 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

- Л.М. Шугарева, В.Д. Королева, О.В. Потешкина*
Опыт применения препарата онасемноген абепарвовек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга.10
- Т.Н. Сафонова, Е.С. Медведева*
Роль инструментальных методов исследования в диагностике синдрома жжения глаз20
- А.О. Вязьмин, М.Р. Чапанова, М.С. Морозов, С.А. Аксенов, М. Феурра*
Программное обеспечение для анализа движений захвата и переноса рукой: возможности применения в когнитивных и нейрофизиологических исследованиях28
- А.Ю. Смирнова, Д.С. Дружинин, Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок*
Факторы, влияющие на прогрессирование бокового амиотрофического склероза: проспективное когортное исследование37
- Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев, К.З. Бахтиярова*
Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан (Россия)48

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Д.С. Каньшина, Т.А. Ахадов, В.П. Зыков, С.С. Никитин*
Угнетение сегментарного цервикального вызванного моторного ответа при постаноксической энцефалопатии у ребенка: клинический случай58

Contents

ORIGINAL REPORTS

- L.M. Shchugareva, V.D. Koroleva, O.V. Poteshkina*
Experience of using onasemnogen abeparvovek in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg10
- T.N. Safonova, E.S. Medvedeva*
The role of instrumental research methods in the diagnosis of burning eye syndrome20
- A.O. Vyazmin, M.R. Chapanova, M.S. Morozov, S.A. Aksenov, M. Feurra*
Software for the analysis of reach-to-grasp and transport movements: applications in cognitive and neurophysiological research28
- A.Yu. Smirnova, D.S. Druzhinin, T.M. Alekseeva, V.S. Demeshonok*
Factors influencing the progression of amyotrophic lateral sclerosis: prospective cohort study37
- E.V. Pervushina, M.A. Kutlubaev, K.Z. Bakhtiyarova*
Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan (Russia)48

CLINICAL CASE

- D.S. Kanshina, T.A. Akhadov, V.P. Zykov, S.S. Nikitin*
Suppression of segmental cervical motor evoked potential in postanoxic encephalopathy in a child: clinical case.58

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Опыт применения препарата онасемноген абепарвопек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга

Л.М. Щугарева^{1, 2}, В.Д. Королева³, О.В. Потешкина^{1, 2}

¹СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14А;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3

Контакты: Людмила Михайловна Щугарева neurodoctor@mail.ru

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности терапии онасемноген абепарвопек (ОА) у пациентов в возрасте 1–34 мес со спинальной мышечной атрофией (СМА) 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* на доклиническом и манифестном этапах развития болезни в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Согласно законодательным актам Российской Федерации и по решению Федерального консилиума, дети с диагнозом СМА без предшествующей патогенетической терапии получали генозаместительную терапию ОА в условиях муниципального детского многопрофильного клинического стационара г. Санкт-Петербурга. Исходно и после генозаместительной терапии, длившейся 24 мес, каждые 6 мес оценивали клиническую эффективность по шкалам двигательной оценки HINE-2 (качественная неврологическая шкала для оценки неврологического статуса у младенцев), CHOP INTEND (для детей, не способных к самостоятельному сидению), HFMSE (для пациентов, способных к самостоятельному сидению). Одновременно контролировали безопасность терапии ОА по изменениям клинко-лабораторных и инструментальных показателей.

Результаты. Терапию ОА получили 19 детей в возрасте 1–34 мес с массой тела менее 21 кг в период с июня 2022 г. по январь 2025 г. Средняя динамика по моторным шкалам каждые 6 мес у детей с доклинической и манифестной СМА составила: по CHOP INTEND – +16,1 балла, по HFMSE – +13,5 балла; отмечены качественные изменения в неврологическом статусе, фиксированные по шкале HINE-2. Нежелательные явления (слабость/сонливость, пирексия, тошнота, рвота) развивались через 3–5 дней после введения препарата и имели транзиторный характер. У всех пациентов выявлялась иммуноопосредованная гиперферментемия печени разной степени тяжести: чаще всего отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы менее двукратной нормы – у 15 (78,9 %) детей в диапазоне 3–4 нед; у 2 (10,5 %) детей регистрировали вторую волну гиперферментемии на 7–8-й неделе. Выраженная гиперферментемия при уровнях аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, превышающих двукратное, но меньших, чем 5-кратное значение верхней границы нормы, и уровнях аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, превышающих 5-кратное значение верхней границы нормы, возникла у 3 (15,7 %) детей, что потребовало изменения дозы и длительности приема преднизолона. Тромбоцитопения развивалась у пациентов на доклинической и манифестной стадиях СМА – у 4 (21,0 %) и 11 (57,8 %) случаев соответственно. Нормализация количества тромбоцитов происходила в период от 2 до 4 нед. Уровень тропонина I меньше двукратного повышения верхней границы нормы выявлялся у 10 (52,6 %) детей в диапазоне 2–8 нед и снижался на фоне приема поддерживающих доз преднизолона. Все отклонения лабораторных показателей имели разные сроки нормализации – от 10 дней до 11 мес; при этом значимого клинического ухудшения, требующего перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, зарегистрировано не было.

Выводы. Использование ОА для лечения СМА 5q с 2 или 3 копиями гена *SMN2* на доклинической и манифестной стадиях заболевания у детей в возрасте от 1 до 34 мес демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности. Получение оптимальных результатов определяется клиническими проявлениями на момент генозаместительной терапии и коморбидным фоном.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, онасемноген абепарвовек, ген *SMN1*, генозаместительная терапия, моторная функция, безопасность

Для цитирования: Щугарева Л.М., Королева В.Д., Потешкин О.В. Опыт применения препарата онасемноген абепарвовек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена *SMN2* в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Experience of using onasemnogen abeparvovek in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg

L.M. Shchugareva^{1,2}, V.D. Koroleva³, O.V. Poteshkina^{1,2}

¹Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies; 14A Avangardnaya St., Saint Petersburg 198205, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³Medical Diagnostic Center, Medical Institute named after Sergey Berezin; Build. 3, 2 Esenina St., Saint Petersburg 194354, Russia

Contacts: Lyudmila Mikhaylovna Shchugareva neurodoctor@mail.ru

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of onasemnogen abeparvovec (OA) therapy in patients aged 1–34 months with spinal muscular atrophy (SMA) 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene at preclinical and manifest stages of the disease development in the conditions of Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies in Saint Petersburg.

Materials and methods. According to the legislative acts of the Russian Federation and by decision of the Federal Council, children diagnosed with SMA without previous pathogenetic therapy received gene replacement therapy with OA in the conditions of the municipal children's multidisciplinary clinical hospital in Saint Petersburg. Clinical efficacy was assessed initially and then every 6 months, lasting 24 months, using the motor assessment scales HINE-2 (qualitative neurological scale of infants), CHOP INTEND (for children unable to sit independently), and HFMSE (for patients capable of independent sitting). At the same time, the safety of OA was monitored by changes in clinical, laboratory and instrumental parameters.

Results. 19 children aged 1–34 months with a body weight of less than 21 kg received OA therapy in the period from June 2022 to January 2025. The average dynamics on motor scales every 6 months in children with preclinical and manifest SMA was: CHOP INTEND – +16.1 points, HFMSE – +13.5 points; qualitative changes in neurological status were fixed on the HINE-2 scale. Adverse events (weakness/drowsiness, pyrexia, nausea, vomiting) developed 3–5 days after administration of the drug and were transient in nature. Immune-mediated liver hyperfermentemia of varying severity was detected in all patients: most often with an increase in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values less than 2 times the norm – 15 (78.9 %) children in the range of 3–4 weeks; 2 (10.5 %) children had a second wave of hyperfermentemia at week 7–8. Severe hyperfermentemia with alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values exceeding two times but less than five times the upper limit of normal, and alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase values exceeding five times the upper limit of normal, developed in 3 (15.7 %) of children, which required a change in the dose and duration of prednisone administration. Thrombocytopenia developed in patients at the preclinical and manifest stages of SMA in 4 (21.0 %) and 11 (57.8 %) cases, respectively. Platelet count normalization occurred in the period from 2 to 4 weeks. Troponin I was detected in 10 (52.6 %) children aged 2–8 weeks with less than a twofold increase in the upper limit of normal and decreased with prednisone maintenance doses. All deviations of laboratory parameters had different periods of normalization – from 10 days to 11 months. At the same time, there was no significant clinical deterioration requiring the transfer of patients to the intensive care unit.

Conclusion. The use of OA for the treatment of SMA 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene at preclinical and manifest stages of the disease in children aged 1 to 34 months demonstrates high efficacy and an acceptable safety profile. Obtaining optimal results is determined by the clinical manifestations at the time of gene replacement therapy and the comorbid background.

Keywords: spinal muscular atrophy, onasemnogen abeparvovek, *SMN1* gene, gene replacement therapy, motor function, safety

For citation: Shchugareva L.M., Koroleva V.D., Poteshkina O.V. Experience of using onasemnogen abeparvovek in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the *SMN2* gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(2):10–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19>

Введение

Проксимальная спинальная мышечная атрофия (СМА) 5q — тяжелое наследственное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим развитием вялого паралича и мышечной атрофии, регрессом моторных навыков, прогрессирующей деформацией позвоночника и грудной клетки, дисфагией, контрактурами конечностей и, в тяжелых случаях, дыхательной недостаточностью. СМА занимает одно из ведущих мест среди генетически обусловленных причин младенческой смертности. По данным пилотных программ неонатального скрининга, частота заболевания варьирует от 1:7000 до 1:11 000 новорожденных, а частота носительства составляет до 1:50 [1–3]. СМА обусловлена патогенными вариантами перестроек в гене *SMN1* (survival motor neuron). В большинстве исследований указывают на делецию гена *SMN1* как самую распространенную причину СМА [4]. Нарушение функции гена может быть связано как с классическими делециями, так и с конверсией *SMN1* и *SMN2*. Все перестройки в гене *SMN1* приводят к дефициту синтеза функционального белка SMN, необходимого для выживания мотонейронов [4–6]. Поскольку ген *SMN2* может частично компенсировать дефицит белка SMN за счет продукции белковых транскриптов, число копий *SMN2* коррелирует с тяжестью клинического фенотипа. При этом у пациентов без копий *SMN2*, а также с 1 или 2 копиями заболевание протекает наиболее тяжело (клинический тип I), тогда как наличие 3 и более копий ассоциируется с более поздним началом и более мягким фенотипом (клинические типы II–IV) [5–8].

Современные принципы ведения пациентов со СМА претерпели кардинальные изменения с внедрением в широкую клиническую практику генозаместительной терапии (ГЗТ). Онасемноген абепарвовек (ОА) — первый препарат для генной терапии СМА, представляющий собой аденоассоциированный вирус 9-го серотипа (AAV9), содержащий полноценную копию гена *SMN1*, под контролем синтетического промотора. В мае 2019 г. ОА был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [9], а 9 декабря 2021 г. зарегистрирован в России (регистрационный номер ЛП-007675) [9]. Согласно законодательным актам Российской Федерации, ОА назначается по жизненным показаниям пациентам со СМА, подтвержденной молекулярно-генетическими методами, и массой тела <21 кг по заключению федерального консилиума и финансируется фондом «Круг добра» [7, 9–11]. В феврале 2025 г. принято дополнение к инструкции препарата ОА (ЛП-№ (001462)-(РГ-RU)-260225), на основании которого ОА является единственным препаратом ГЗТ в Российской Федерации для лечения СМА 5q [9]. После внутривен-

ного введения вектор проникает через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая экспрессию белка SMN в мотонейронах и других тканях [12–14]. В результате накопления данных об эффективности патогенетической терапии СМА встал вопрос ранней диагностики СМА, определяющей максимальную эффективность терапии на досимптоматическом этапе развития болезни [15]. Согласно данным систематического обзора, охватывающего 37 программ скрининга в 17 странах мира, максимально рано назначенная патогенетическая СМА коррелирует со значительным прогрессом в достижении пациентами моторных навыков, уменьшает кислородную задолженность, снижает летальность [12, 13, 15–17]. В ряде стран, включая Россию, с 2023 г. внедрен сплошной неонатальный скрининг новорожденных для выявления СМА [6]. Однократная внутривенная инфузия препарата ОА позволяет достичь устойчивой экспрессии гена *SMN2* [14], что показано в многоцентровых исследованиях SP1NT (возраст пациентов до 6 нед, пресимптоматический этап болезни на момент инфузии: группа 1 ($n = 14$, 2 копии *SMN2*); группа 2 ($n = 15$, 3 копии гена *SMN2*) [15]), STRIVE-US ($n = 22$, возраст до 6 мес, 2 копии гена *SMN2*) [17], STRIVE-EU ($n = 33$, возраст до 6 мес, 1–2 копии гена *SMN2*) [17], START ($n = 15$, возраст до 8 мес, 2 копии гена *SMN2*) [18]. По результатам исследований, включая I и III фазы, показано значительное улучшение моторных функций по шкалам CHOP INTEND и HINE-2 в виде достижения моторных вех (независимая способность удержания головы, сидение, стояние и ходьба), ранее невозможных при естественном течении болезни [14, 16]. При этом выживаемость у пациентов с манифестной СМА, имеющих респираторную недостаточность без постоянной инвазивной вентиляционной поддержки, также увеличивалась [14, 16, 17]. Одновременно с доказанной эффективностью ОА у большинства пациентов выявлен приемлемый профиль безопасности [12–20].

В настоящее время в отечественной литературе опубликован ряд работ по применению ОА в реальной клинической практике [12, 13, 20]. У пациентов, получивших ГЗТ до развития манифестных симптомов, отмечено достижение ключевых моторных навыков [12]. Подтвержден благоприятный профиль безопасности: основные нежелательные явления включают транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, тромбоцитопению и, в редких случаях, тромботическую микроангиопатию [12, 13, 20].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии ОА у пациентов в возрасте 1–34 мес со СМА с 2 или 3 копиями гена *SMN2* на доклинической и манифестной стадиях заболевания в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Настоящее исследование относится к ретроспективным и включает анализ клинических и лабораторных показателей у 19 детей в возрасте 1–34 мес со СМА с 2 или 3 копиями гена *SMN2*, получивших ГЗТ препаратом ОА в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга. Наблюдение проводилось с июня 2022 г. по январь 2025 г.

Критерии включения в исследование: дети со СМА, подтвержденной молекулярно-генетическим методом, с 2 или 3 копиями гена *SMN2*, массой тела <21 кг, отсутствием или низким диагностическим титром (<1:50) антител к аденовирусу AAV9-типа, не получавшие предшествующей патогенетической терапии СМА.

Критерии исключения: СМА не 5q; масса тела >21 кг; повышение титра антител к аденовирусу AAV9-типа >1:50; предшествующая патогенетическая терапия СМА; наличие онкологического заболевания; болезни печени; острые лихорадочные и инфекционные заболевания.

В рамках предварительного обследования все кандидаты на ГЗТ проходили тестирование на наличие антител к аденовирусу AAV9-типа не позднее чем за 30 дней до планируемой даты введения препарата. Дозу ОА рассчитывали, исходя из массы тела пациента на день инфузии; ОА вводили однократно в дозе $1,1 \times 10^1$ векторных геномов/кг внутривенно, согласно инструкции к препарату [9]. Все пациенты получали преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут за 24 ч до инфузии, далее – в течение не менее 30 дней с последующей постепенной отменой при нормализации лабораторных показателей. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10.

Оценка профиля безопасности проводилась на основании лабораторных тестов: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина, тромбинового времени, маркеров почечного повреждения (креатинин, мочевины), маркеров сердечного повреждения (тропонин I). При необходимости использовали инструментальные методы оценки: электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; по показаниям привлекались специалисты (кардиолог, реаниматолог, нефролог и пр.). Регистрация нежелательных явлений проводилась в соответствии с критериями MedDRA и шкалой CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0 [19]. Нежелательные явления со стороны лабораторных показателей включали тромбоцитопению 100×10^9 /л и менее; повышение уровня печеночных трансаминаз менее чем двукратно от верхней границы нормы (ВГН); повышение уровня печеночных трансаминаз больше,

чем двукратно, но меньше, чем 5-кратно от ВГН; повышение уровня трансаминаз более чем 5-кратно от ВГН; повышение уровня тропонина I. Оценивались суточный диурез, общий анализ мочи. После введения ОА все пациенты находились в стационаре от 21 до 45 дней с одновременной клинико-лабораторной оценкой каждые 7 дней в период госпитализации, далее 1 раз в 14 дней в течение 2-го месяца и до восстановления референтных лабораторных показателей в условиях дневного стационара или амбулаторно. Специалисты амбулаторного этапа наблюдения могли связаться с лечащим врачом пациента дистанционно для согласования сроков повторной госпитализации. Дополнительные исследования и консультации специалистов проводили по индивидуальным показаниям. Эффективность терапии оценивалась по следующим моторным шкалам:

- качественная неврологическая оценка моторных навыков младенцев, раздел 2 (Hammersmith Infant Neurological Exam 2, HINE-2);
- тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP INTEND) – балльная оценка моторных навыков детей, не способных к самостоятельному передвижению;
- шкала оценки моторных функций при СМА больницы Хаммерсмит (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFME) – балльная оценка моторных навыков детей, способных к самостоятельному передвижению [7].

Моторные шкалы применяли в зависимости от возраста и функционального статуса пациента. Клиническую динамику оценивали ежедневно в течение 30 дней после введения ГЗТ, далее 1 раз в 6 мес в течение 24 мес.

Результаты

Данное исследование относится к ретроспективным и охватывает 19 пациентов: 8 девочек, 11 мальчиков. Средний возраст пациентов на момент начала терапии – 9,1 мес (диапазон: от 27 дней жизни до 34 мес). Молекулярно-генетическим методом у всех детей был подтвержден диагноз СМА 5q в рамках программы неонатального ($n = 6$ (31,6 %)) или селективного ($n = 13$ (68,4 %)) скрининга: 8 детей имели 2 копии гена *SMN2*, 11 детей – 3 копии гена *SMN2*. На основе клинических проявлений дети имели разные клинические варианты заболевания: пресимптоматическая СМА – 5 (26,3 %), СМА I типа – 8 (42,1 %), СМА II типа – 6 (31,5 %) случаев. Таким образом, ГЗТ была инициирована у 5 (26,3 %) детей на доклиническом или раннем клиническом этапе болезни, а у 14 (73,6 %) детей проведена на фоне клинических проявлений. У 6 (31,5 %) пациентов из группы манифестной СМА выявлены коморбидные заболевания: белково-калорийная недостаточность

Таблица 1. Нежелательные явления генотерапии у 19 пациентов со спинальной мышечной атрофией
Table 1. Adverse events of gene replacement therapy in 19 patients with spinal muscular atrophy

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)
Лихорадка 1–3 дня Pyrexia within 1–3 days	6 (31)
Снижение аппетита/отказ от еды Decreased appetite/refusal to eat	7 (36)
Рвота/тошнота Vomiting/nausea	8 (42)
Вздутие живота Bloating	1 (5)
Снижение общей двигательной активности, слабость, сонливость Decreased general motor activity, weakness, drowsiness	2 (10)
Снижение диуреза Decreased diuresis	1 (5)

($n = 4$ (21,0 %)), острая внебольничная бронхопневмония ($n = 1$ (5,2 %)), острый гастроэнтерит ($n = 1$ (5,2 %)). Продолжительность наблюдения составила 24 мес.

При оценке переносимости ГЗТ у 17 (89,4 %) пациентов зафиксировано как минимум 1 нежелательное явление, ассоциированное с инфузией ОА: пирексия, снижение общей двигательной активности, сонливость, снижение аппетита/отказ от еды, диспепсические расстройства, снижение диуреза (табл. 1).

У всех детей в течение первых 2–5 дней после проведения ГЗТ нежелательные явления регрессировали без дополнительной терапевтической коррекции. Одновременно у всех детей, получивших ГЗТ, фиксировались лабораторные показатели (табл. 2).

Все 19 (100 %) детей получали кортикостероидную терапию *per os* в дозе 1 мг/кг. У 1 (5,2 %) пациента на фоне предшествующего гастроэнтерита была кратковременная рвота, купированная на фоне инфузионной терапии. Иммуноопосредованная гиперферментемия с уровнями АЛТ, АСТ <2 ВГН развилась у 15 (78,9 %) детей во временном диапазоне 3–4 нед (1-я волна); у 2 (10,5 %) детей регистрировали 2-ю волну гиперферментемии (на 7–8-й неделе) с уровнями АЛТ, АСТ <2 ВГН, что потребовало пролонгации стероидной терапии в дозе 1 мг/кг в течение 2–3 мес до нормализации показателей. У 3 (15,7 %) пациентов уровни трансаминаз повышались в диапазоне >2 ВГН <5 , что потребовало увеличения дозы стероидов до 2 мг/кг и пролонгирования отмены преднизолона в течение 4–6 мес. У 1 (5,2 %) пациента в связи с выраженной

иммуноопосредованной гепатотоксичностью при уровнях АЛТ, АСТ >5 ВГН была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг/кг с положительным эффектом (нормализация через 4 нед). У всех 4 (21,0 %) пациентов с умеренными и выраженными иммуноопосредованными печеночными реакциями повышения фракций билирубина и гипокоагуляции зарегистрировано не было.

Тромбоцитопения развивалась у пациентов как на доклинической ($n = 4$ (20 %)), так и на манифестной стадии СМА ($n = 11$ (55 %)). Нормализация количества тромбоцитов происходила чаще в диапазоне от 2 до 4 нед. Тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ длительностью >4 нед была характерна для детей старшего возраста и пациентов с отягощенным коморбидным фоном. У 1 (5 %) пациента (возраст 23 мес, белково-калорийная недостаточность умеренной степени тяжести, гастроэнтерит за 3 нед до ГЗТ) тромбоцитопения сохранялась в течение 11 мес после ГЗТ, достигая минимального значения $42 \times 10^9/\text{л}$. У другого пациента минимальное количество тромбоцитов составило $92 \times 10^9/\text{л}$, нормализация показателя зафиксирована через 2 нед. У всех 15 (78,9 %) детей с тромбоцитопенией кожно-геморрагический синдром и микротромботическая микроангиопатия не зарегистрированы.

Уровень тропонина I <2 ВГН отмечен в 10 (50 %) случаях в диапазоне 2–8 нед с нормализацией показателя в течение последующих 2–3 нед на фоне приема поддерживающих доз преднизолона. У 1 (5 %) пациента на доклиническом этапе СМА зафиксировано исходное повышение уровня тропонина I >10 ВГН с постепенным его снижением после ГЗТ до субнормальных значений через 11 мес наблюдения на фоне пролонгированного приема преднизолона в дозе 1 мг/кг. При электрокардиографии, эхокардиографии данных, указывающих на гипоксическое поражение миокарда, ни у одного пациента с повышением уровня тропонина I не выявлено.

До ГЗТ у 6 (30 %) пациентов зафиксирован отягощенный коморбидный фон: умеренная ($n = 3$ (15,7 %)) и легкая ($n = 1$ (5 %)) белково-калорийная недостаточность (индекс массы тела 16,0–17,9 кг/м²), бронхопневмония ($n = 1$ (5 %)), острый гастроэнтерит вирусной этиологии ($n = 1$ (5 %)). У 2 (10 %) пациентов имело место сочетание белково-калорийной недостаточности и инфекционного заболевания. При динамическом наблюдении у этих пациентов регистрировались выраженные клинические симптомы (пирексия, отказ от еды, снижение диуреза, вялость/сонливость), затяжные иммуноопосредованные печеночные реакции (до 4–6 мес), регрессировавшие на фоне инфузионной терапии или спонтанно. У 1 (5 %) ребенка с респираторной задолженностью и белково-калорийной недостаточностью возникла необходимость в наложении гастростомы из-за дисфагии и хронической микроаспирации.

Таблица 2. Лабораторные показатели после проведения генозаместительной терапии ($n = 19$)

Table 2. Laboratory parameters after gene replacement therapy ($n = 19$)

Лабораторный показатель Laboratory parameter	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)	Лабораторные отклонения, сроки нормализации, изменение тактики лечения Associated deviations, normalization periods, treatment changes
Уровни АЛТ, АСТ <2 ВГН ALT, AST levels <2 ULN	16 (80)	Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы через 2–3 нед, нормализация от 2 до 3,5 мес An increase in gamma-glutamyl transferase level was noted after 2–3 weeks, laboratory parameters returned to normal within from 2 to 3.5 months
Уровни АЛТ, АСТ >2 ВГН <5 ALT, AST levels >2 ULN <5	2 (10)	Клинических признаков нет, уровень билирубина и коагулограмма в норме. Доза кортикостероидов повышена до 2 мг/кг, нормализация уровня ферментов в среднем до 6 мес No symptoms, the bilirubin level and coagulogram were normal. The dose of corticosteroids is increased to 2 mg/kg, laboratory parameters returned to normal within 6 months
Уровни АЛТ, АСТ >5 ВГН ALT, AST levels >5 ULN	1 (5)	Пульс-терапия 30 мг/кг, нормализация показателей от 4–6 мес, длительное повышение уровня трансаминаз <2 ВГН Pulse therapy 30 mg/kg, laboratory parameters returned to normal within 4–6 months, prolonged increase in transaminases level <2 ULN
Тромбоциты <100 × 10 ⁹ /л Platelets <100 × 10 ⁹ /l	2 (10)	Пациент 1: минимальное количество тромбоцитов 42 × 10 ⁹ /л, нормализация показателя через 2 мес. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал, самочувствие не нарушалось. Диурез в пределах нормы. Пациент 2: минимальное количество тромбоцитов 92 × 10 ⁹ /л, нормализация через 2 нед. Кожно-геморрагический синдром отсутствовал, самочувствие не нарушалось. Диурез в пределах нормы First patient: minimum platelets 42 × 10 ⁹ /l, laboratory parameters returned to normal within 2 months. Skin hemorrhagic syndrome was absent, well-being was not impaired. Amount of urine within normal. Second patient: minimum platelets 92 × 10 ⁹ /l, laboratory parameters returned to normal within 2 weeks. Skin hemorrhagic syndrome was absent, well-being was not impaired. Amount of urine within normal
Тропонин I Troponin I	11 (55)	У 10 (52,6 %) пациентов <2 ВГН. Сократительная функция миокарда в норме. Нормализация от 2 нед до 2 мес. У 1 (5,2 %) пациента >10 ВГН, выявлено до генозаместительной терапии. Сократительная функция миокарда в норме в течение всего периода наблюдения. Нормализация через 11 мес. Всем пациентам с повышением показателя проводили ультразвуковую кардиографию, осмотр кардиолога In 10 (52.6 %) patients <2 ULN. The contractile function of the myocardium is normal. Normalization is from 2 weeks to 2 months. In 1 (5.2 %) patient >10 ULN, detected before gene replacement therapy. The contractile function of the myocardium is normal during the entire follow-up period. Normalization is 11 months. All patients with an increased troponin I level underwent ultrasonic cardiography and cardiologist examination

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Note. ULN – the upper limit of the norm; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

Все отклонения лабораторных показателей имели различные сроки нормализации – от 10 дней до 11 мес; значимого клинического ухудшения у пациентов не отмечено. Пролонгированные и наиболее выраженные лабораторные отклонения чаще наблюдались у детей старшей возрастной группы и на фоне отягощенного коморбидного статуса.

Оценка эффективности терапии. За время наблюдения у 17 (85 %) пациентов отмечено улучшение двигательных функций: уверенное удержание головы ($n = 4$ (20 %)), освоение навыка независимого сидения ($n = 5$ (25 %)), самостоятельная ходьба ($n = 8$ (40 %)). В когорте детей с независимой ходьбой преобладали дети, получившие ГЗТ на доклинической стадии ($n = 5$ (25 %));

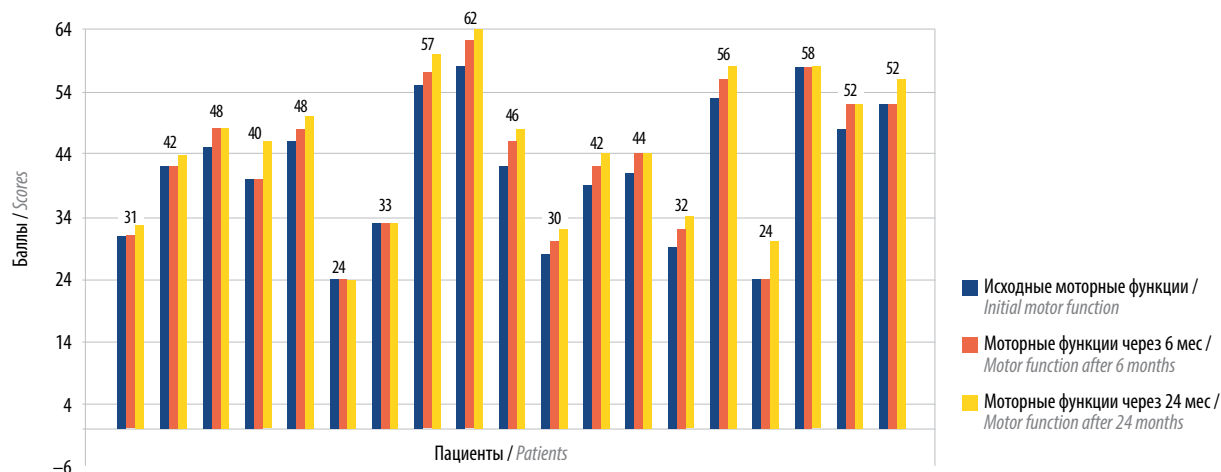


Рис. 1. Динамика показателей по шкале CHOP INTEND с графическим отражением новых моторных навыков у детей после генозаместительной терапии в течение 24 мес наблюдения ($n = 19$)

Fig. 1. The dynamics of indicators on the CHOP INTEND scale with graphic reflection of new motor skills in children after gene replacement therapy during 24 months of follow-up ($n = 19$)

2 (10 %) ребенка со СМА II типа (в возрасте 23 и 34 мес) ходили до ГЗТ, но у них улучшился паттерн ходьбы и повысилась переносимость физической нагрузки; 1 (5 %) ребенок (СМА II типа, ГЗТ в 13 мес) овладел навыком независимого передвижения, пересел из инвалидного кресла. В 2 (10 %) случаях клинического улучшения не было достигнуто, однако заболевание не прогрессировало. Средние изменения суммарной оценки по моторным шкалам составили: по CHOP INTEND — +16,1 балла, по HFMSE1 — +13,5 балла. Динамика показателей по шкале CHOP INTEND с графическим отражением новых моторных навыков у детей после ГЗТ в течение 24 мес показана на рис. 1.

Обсуждение

Представлены результаты применения ГЗТ препаратом ОА детям в возрасте 1–34 мес жизни, со СМА 5q с 2 или 3 копиями *SMN2* на разных этапах манифестации болезни, осуществленного в условиях муниципального многопрофильного детского стационара. Длительность наблюдения составила 24 мес.

У 6 (30 %) детей диагноз СМА был выявлен и подтвержден молекулярным методом при неонатальном скрининге. У 5 (25 %) из них не было клинических проявлений болезни, средний возраст проведения ГЗТ составил 24,6 дня жизни. В этой когорте пациентов нежелательные явления (пирексия, слабость или сонливость, рвота, снижение аппетита) носили транзиторный и невыраженный характер, что согласуется с результатами исследования SPRINT об отсутствии выраженных нежелательных реакций после ГЗТ у бессимптомных пациентов со СМА в возрасте ≤ 6 нед [15].

В 13 (65 %) случаях диагноз СМА был заподозрен и подтвержден молекулярно-генетическими методами

при селективном скрининге, средний возраст детей составил 11,2 мес. У этих детей ГЗТ проведена на фоне умеренного или значительного регресса моторных навыков. Лабораторные показатели в основном включали иммуноопосредованные реакции со стороны печени, транзиторную тромбоцитопению $<100 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня тропонина I <2 ВГН. Наиболее частыми были иммуноопосредованные реакции со стороны печени, не превышающие 2 ВГН. Нарушения коагуляции не было выявлено ни в одном случае. У 3 (15 %) пациентов выявлено более значительное повышение уровня трансаминаз: АЛТ, АСТ >2 ВГН <5 , без значимых клинических нарушений. Для снижения этих иммуноопосредованных реакций доза преднизолона была увеличена до 2 мг/кг с дальнейшей пролонгацией приема до нормализации лабораторных показателей. У 1 (5 %) ребенка зафиксирована выраженная гиперферментемия >5 ВГН, купированная пульс-терапией метилпреднизолоном. Другими лабораторными изменениями иммуноопосредованная гиперферментемия не сопровождалась. Это согласуется с данными литературы о том, что у 31 % пациентов, получивших препарат ОА, отмечено повышение активности трансаминаз, купирующееся изменением доз и длительностью приема стероидов [12–14, 18, 20].

Уменьшение числа тромбоцитов ниже $<100 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 2 (10 %) пациентов в возрасте старше 24 мес: в 1-м случае выявлена тромбоцитопения до $42 \times 10^9/\text{л}$, развившаяся на первой неделе после ГЗТ, с последующей нормализацией через 2 нед; во 2-м случае выявлена тромбоцитопения $92 \times 10^9/\text{л}$, также зафиксированная на первой неделе после ГЗТ, с восстановлением числа тромбоцитов через 2 мес (данный пациент имел умеренную белково-энергетическую

недостаточность, перенес острый гастроэнтерит накануне ГЗТ). Геморрагический синдром не выявлен ни в одном случае. По данным литературы, снижение числа тромбоцитов после ГЗТ максимально происходит в течение первой недели после ГЗТ и может достигать 4 % с последующим восстановлением в течение 2 нед [9, 16–18].

До сих пор нет единого мнения о причинах повышения уровня тропонина I [7, 17]. В когорте с клинической респираторной задолженностью описаны случаи с повышением уровня тропонина I и гипоксическим повреждением миокарда [9]. В нашей когорте краткосрочное повышение уровня тропонина I (<2 ВГН) отмечалось у 10 (50 %) пациентов, со спонтанной нормализацией уровня фермента в период 21–45 дней. У 1 пациента (доклиническая стадия СМА) уровень тропонина I был повышен исходно до >10 ВГН. После ГЗТ у этого ребенка зафиксировано медленное снижение уровня тропонина I до субнормальных значений <2 ВГН в течение 11 мес без каких-либо клинических нарушений (осмотр кардиолога, эхокардиограмма без изменений). Подобных случаев с выраженными исходными значениями уровня тропонина I в доступной литературе не обнаружено, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Иммуноопосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА) характеризуется тромбоцитопенией, гемолитической анемией, острым поражением почек [7, 9]. Клинически в дебюте ТМА описаны угнетение сознания, судороги, артериальная гипертензия, кожный геморрагический синдром, уменьшение количества выделяемой мочи [7, 9]. По опубликованным данным, ТМА чаще регистрируют в течение первых 8 нед после применения препарата ОА [9]. В некоторых случаях начало развития ТМА смещается на более ранние сроки, что объясняется активацией иммунной системы на фоне инфекции и вакцинации [9]. В нашей когорте ТМА не развилась ни у одного пациента.

Таким образом, нежелательные явления в группе детей с манифестными типами СМА также имели транзиторный характер при разной степени выраженности и не сопровождалась клиническим утяжелением состояния, требующим перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Эти данные согласуются с результатами исследований по эффективности ГЗТ у детей с манифестными формами СМА: STRIVE-US [17], STRIVE-EU [17] и START [18]. Необходимо отметить, что у пациентов на фоне отягощенного коморбидного фона нежелательные явления (пирексия, вялость, рвота, вздутие живота, отказ от еды) имели более затяжной (>5 дней) характер: у 1 (5 %) пациента отмечалось кратковременное снижение диуреза, 4 (20 %) пациентам

потребовались проведение инфузионной терапии и пролонгация приема стероидов до 4–6 мес. Это согласуется с описанными в литературе нежелательными явлениями у пациентов в возрасте старше 12 мес и с отягощенным коморбидным фоном [12, 20].

Динамическая оценка моторного развития после ГЗТ. У 5 (26,35 %) детей на доклиническом этапе СМА (все пациенты выявлены при неонатальном скрининге и имели 3 копии гена *SMN2*), моторное развитие соответствовало возрастной норме: дети в декретированные сроки формировали устойчивое удержание головы, независимое сидение и ходьбу. Интересен тот факт, что среди больных с грубым неврологическим регрессом оказался 1 (5,2 %) ребенок, выявленный при неонатальном скрининге (2 копии гена *SMN2*; перенес острую внебольничную бронхопневмонию, имел белково-калорийную недостаточность). В связи с острым инфекционным заболеванием ГЗТ у него была отсрочена до возраста 2,5 мес. Динамика по CHOP INTEND составила +2 балла, однако потребовалось наложение гастростомы из-за хронической микроаспирации.

Манифестным по СМА 13 (65 %) детям молекулярный диагноз СМА был подтвержден по результатам селективного скрининга: 7 (35 %) детей имели 2 копии гена *SMN2*, 6 (30 %) детей – 3 копии гена *SMN2*. В этой когорте фиксировалась задержка или неполное формирование моторных навыков; немоторные проявления СМА (респираторная недостаточность, дисфагия) не прогрессировали; жизнеугрожающих нарушений и летальных исходов, связанных с ГЗТ, не зафиксировано ни в одном случае.

Таким образом, средние изменения суммарной оценки по моторным шкалам ($n = 19$ (100 %)) составили: по CHOP INTEND – +16,1 балла, по HFMSE – +13,5 балла. Эффективность ГЗТ была оптимальной у детей на доклиническом этапе СМА. Полученные нами данные согласуются с результатами, полученными другими авторами, изучавшими эффективность ГЗТ у детей на досимптоматическом и манифестном этапах СМА в младенческом и раннем детском возрасте [15, 17, 18].

Выводы

Таким образом, опыт применения ГЗТ в условиях Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий г. Санкт-Петербурга свидетельствует об эффективности и относительной безопасности ОА для лечения детей в возрасте 1–34 мес жизни со СМА 5q с 2 или 3 копиями *SMN2* на различных этапах клинической манифестации заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boemer F., Caberg J.H., Dideberg V. et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019;29(5): 343–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.02.003
2. Schwartz O., Vill K., Pfaffenlehner M. et al. Clinical effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Pediatr* 2024;178(6): 540–7. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.0492
3. Cooper K., Nalbant G., Sutton A. et al. Systematic review of newborn screening programmes for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2024;10(3):49. DOI: 10.3390/ijns10030049
4. Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
5. Prior T.W. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol* 2007;22(8):952–6. DOI: 10.1177/0883073807305668
6. Efimova I.Y., Zinchenko R.A., Marakhonov A.V. et al. epidemiology of spinal muscular atrophy based on the results of a large-scale pilot project on 202,908 newborns. *Pediatr Neurol* 2024;156:147–54. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.04.015
7. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 83 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1. Proximal spinal muscular atrophy 5q: clinical guidelines. Ministry of Health of Russia, 2021. 83 p. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1.
8. Диль А.В., Назаров В.Д., Сидоренко Д.В. и др. Исследование особенностей генетических изменений гена *SMN1* при спинальной мышечной атрофии 5q. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(3):36–44. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-36-44
9. Dil A.V., Nazarov V.D., Sidorenko D.V. et al. Characteristics of genetic changes in the *SMN1* gene in spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3): 36–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/22228721-2022-12-3-36-44
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Золгенсма (раствор для инфузий). Регистрационное удостоверение № ЛП-007675 от 09.12.2021. Instructions for medical use of the drug Zolgensma (solution for infusion). Registration certificate № ЛП-007675 dated December 09, 2021. (In Russ.).
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 мая 2021 г. № 769 «Об утверждении Правил обеспечения оказания медицинской помощи (при необходимости за пределами Российской Федерации) конкретному ребенку с тяжелым жизнеугрожающим или хроническим заболеванием, в том числе редким (орфанным) заболеванием, либо группам таких детей» (с изменениями и дополнениями). Decree of the Government of the Russian Federation No. 769 dated May 21, 2021 “On approval of the rules for providing medical care (if necessary outside the Russian Federation) to a specific child with a serious life-threatening or chronic disease, including rare (orphan) disease, or groups of such children” (with amendments and additions). (In Russ.).
12. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А. и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1): 29–38. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38. Artemyeva S.B., Papina Yu.O., Shidlovskaya O.A. et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1): 29–38. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38
13. Кокорина А.А., Никитин С.С. Промежуточный анализ результатов лечения детей раннего возраста со спинальной мышечной атрофией 5q, получивших генозаместительную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. *Клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии* 2022;21(6S): 535–47. DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2497. Kokorina A.A., Nikitin S.S. Interim analysis of treatment outcomes of young children with 5q spinal muscular atrophy on gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec. Clinical observations. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2022;21(6S):535–47. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v21i6S.2497
14. Hoy S.M. Onasemnogene abeparvovec: First global approval. *Drugs* 2019;79(11):1255–62. DOI: 10.1007/s40265-019-01162-5
15. Strauss K.A., Farrar M.A., Muntoni F. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of *SMN2* at risk for spinal muscular atrophy type 1: The phase III SPRINT trial. *Nat Med* 2022;28(7):1381–9. DOI: 10.1038/s41591-022-01866-4
16. Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L. et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: Comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6(3):307–17. DOI: 10.3233/JND-190403
17. Day J.W., Finkel R.S., Chiriboga C.A. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of *SMN2* (STRIVE): An open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(4):284–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
18. Mendell J.R., Al-Zaidy S.A., Lehman K.J. et al. Five-year extension results of the phase I START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78(7): 834–41. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
19. CTEP Trial Development and Conduct. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
20. Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии* 2021;20(6S):589–94. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367. Nevmerzhtskaya K.S., Sapego E.Yu., Morozova D.A. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparvovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: Cohort study. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2021;20(6S):589–94. (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

Благодарность. Авторы выражают благодарность главному врачу А.В. Гостимскому, заместителю главного врача Р.О. Дзанаговой и заместителю главного врача по педиатрии К.В. Бручикову за административную поддержку исследования.

Acknowledgement. The authors are grateful to the Chief Physician A.V. Gostimskiy, Deputy Chief Physician R.O. Dzanagova and Deputy Chief Pediatrician K.V. Bruchikov for the administrative support of the study.

Вклад авторов

Л.М. Щугарева: разработка дизайна исследования;

В.Д. Королева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание вводной части статьи;

О.В. Потешкина: получение данных анализа.

Authors' contributions

L.M. Shchugareva: development of the research design;

V.D. Koroleva: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the introductory part of the article;

O.V. Poteshkina: obtaining analysis data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Щугарева / L.M. Shchugareva: <https://orcid.org/0000-0002-2447-3174>

В.Д. Королева / V.D. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-6304-8074>

О.В. Потешкина / O.V. Poteshkina: <https://orcid.org/0000-0001-9569-0793>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий». 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 Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies. All legal representatives of patients signed written informed consent for the participation of children in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-20-27>

Роль инструментальных методов исследования в диагностике синдрома жжения глаз

Т.Н. Сафонова, Е.С. Медведева*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»; Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, 11А***Контакты:** Екатерина Сергеевна Медведева arena0109@mail.ru

Введение. Полиэтиологичность синдрома сухого глаза требует проведения целого комплекса диагностических мероприятий. В свою очередь, для верификации субтипа синдрома сухого глаза – синдрома жжения глаз – необходимо зафиксировать характерные изменения нервных волокон, липидного слоя слезной пленки и осмолярности слезы. Это можно сделать с помощью таких методов, как лазерная конфокальная микроскопия и тиаскопия, осмолярометрия слезы.

Цель исследования – определить роль инструментальных методов исследования в диагностике синдрома жжения глаз.

Материалы и методы. Обследован 31 пациент (14 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст обследуемых – 31 ± 3 года. Пациенты предъявляли жалобы на сухость, жжение, дискомфорт при зрительной работе, боль в глазах. Группа контроля была сформирована из 28 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Критериями исключения из исследования были клинические признаки блефарита и дисфункции мейбомиевых желез, ревматологические (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, склеродермия) и онкологические заболевания. Всем пациентам, помимо функционального офтальмологического обследования, проведена конфокальная микроскопия роговицы на приборе HRT III с роговичным модулем Cornea Rostock для оценки состояния эпителия и нервных волокон роговицы. Тиаскопия применена для оценки липидного слоя слезной пленки.

Результаты. В группе пациентов с синдромом жжения глаз статистически достоверно зафиксированы наибольшие изменения структуры нервного волокна в сравнении пациентами с синдромом сухого глаза и добровольцами. Показатели осмолярности слезы были приближены к результатам группы контроля, статистически достоверной разницы между ними не зафиксировано. По результатам тиаскопии изменения липидного слоя слезной пленки были выраженными: зоны с толщиной $>0,5$ и $0,27-0,5$ мкм в среднем составили 0,04 и 2,2 % соответственно.

Выводы. Проведение специализированных инструментальных методов и совокупная оценка их результатов играют решающую роль в диагностике синдрома жжения глаз, что позволяет назначить обоснованное лечение.

Ключевые слова: синдром жжения глаз, синдром сухого глаза, конфокальная микроскопия роговицы, нервные волокна роговицы

Для цитирования: Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Роль инструментальных методов исследования в диагностике синдрома жжения глаз. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):20–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-20-27>

The role of instrumental research methods in the diagnosis of burning eye syndrome

T.N. Safonova, E.S. Medvedeva*M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A Rossolimo St., Moscow 119021, Russia***Contacts:** Ekaterina Sergeevna Medvedeva arena0109@mail.ru

Background. The polyetiology of dry eye syndrome requires a whole range of diagnostic measures. In turn, to verify the subtype of dry eye syndrome – burning eye syndrome – it is necessary to record characteristic changes in nerve fibers and the lipid layer of the tear film. This can be done using such methods as laser scanning confocal microscopy, thiascopy and tear osmolarmetry.

Aim. To determine the role of instrumental research methods in the diagnosis of burning eye syndrome.

Materials and methods. 31 patients (14 men, 17 women) aged 18–45 years were examined, the average age of the subjects was 31 ± 3 years. The patients complained of dryness, burning, discomfort during visual work, and eye pain. The control group was formed from 28 healthy volunteers matched for gender and age. The exclusion criteria from the study were: clinical signs of blepharitis and dysfunction of the meibomian glands, rheumatological (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, scleroderma) and oncological diseases. In addition to a functional ophthalmological examination, all patients underwent laser scanning confocal microscopy of the cornea on an HRT III device with a Cornea Rostock corneal module to assess the condition of the epithelium and nerve fibers of the cornea. Tiascopy was used to assess the lipid layer of the tear film.

Results. In the group of patients with burning eye syndrome, the greatest changes in the structure of the nerve fiber were statistically reliably recorded, in comparison with patients with dry eye syndrome and volunteers. The tear osmolality indicators were close to the results of the control group, no statistically significant difference was recorded between them. According to the results of tiascopy, changes in the lipid layer of the tear film were pronounced: zones with a thickness of more than $0.5 \mu\text{m}$ and $0.27\text{--}0.5 \mu\text{m}$ averaged 0.04% and 2.2% , respectively.

Conclusion. The implementation of specialized instrumental methods and the combined assessment of their results play a decisive role in the diagnosis of burning eye syndrome, which allows for the prescription of appropriate treatment.

Keywords: burning eye syndrome, dry eye disease, corneal confocal microscopy, corneal nerve fibres

For citation: Safonova T.N., Medvedeva E.S. The role of instrumental research methods in the diagnosis of burning eye syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):20–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-20-27>

Введение

Синдром сухого глаза (ССГ) остается одной из самых актуальных проблем в современной офтальмологии [1, 2]. Его распространенность среди населения развитых стран мира достигает 35 % и имеет тенденцию к росту [3]. Обращаемость за медицинской помощью на стадии развития осложнений заболевания особенно высока и связана со значительным снижением работоспособности, непереносимостью использования компьютера, невозможностью находиться в условиях яркого освещения, кондиционированного воздуха, сильного ветра.

Субтипом ССГ является синдром жжения глаз (СЖГ). Характерным признаком патологии является несоответствие между интенсивностью глазной боли и объективными признаками сухости глазной поверхности.

По современным представлениям, СЖГ — хронический невропатический болевой синдром, который характеризуется наличием дизестезии, спонтанной боли, жжения, аллодинии и гипералгезии. Невропатическая боль — это боль, развивающаяся при заболевании или повреждении соматосенсорной нервной системы и не связанная по времени с альтерацией ткани [4].

Анализируя анамнез болезни пациентов с диагнозом СЖГ, можно четко проследить следующую закономерность: отмечается длительное и нерезультативное применение разных увлажняющих препаратов на фоне сохраняющихся субъективных жалоб на чувство жжения, дискомфорта и сухости.

Полиэтиологичность ССГ требует проведения целого комплекса диагностических мероприятий, включающих, помимо функциональных исследований, применение специальных инструментальных методов.

Изучение липидной части слезной пленки методом тиаскопии у пациентов с ССГ позволяет визуализировать и более подробно изучить ее состояние, что важно для диагностики липидодефицитных и смешанных форм [5]. Данное исследование дает возможность оценить эффективность проведения липидозаместительной терапии. К преимуществам тиаскопии относятся неинвазивность, бесконтактность и высокая скорость выполнения.

С помощью лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР) можно исследовать структуры глазной поверхности *in vivo*. Анализ состояния пальпебральной конъюнктивы, эпителия края века и устьев мейбомиевых желез, диаметра ацинусов и их плотности позволяет верифицировать такие заболевания, как дисфункция мейбомиевых желез, хроническое воспаление конъюнктивы. Результаты исследования применяют в качестве критерия эффективности проводимой терапии, в частности терапевтической гигиены век, а также внутрипротокового зондирования мейбомиевых желез [6]. Лазерная КМР позволяет зафиксировать морфологические изменения роговицы: состояние эпителиального слоя, нервных волокон роговицы (НВР) [7].

При проведении лазерной КМР визуализируют клетки, имеющие статус маркеров воспаления. К ним относятся антигенпрезентирующие клетки — клетки Лангерганса, эпидермальные дендритные клетки [8]. Количество клеток Лангерганса и длина их отростков — показатели активности воспалительного процесса, протекающего у пациентов с ССГ. Метод позволяет выявить корреляцию между клиническими и патогистопатологическими изменениями роговицы [9].

Одним из ведущих механизмов развития ССГ является повышение осмолярности слезной жидкости вследствие изменения баланса между продукцией слезы, ее испарением и слезооттоком [10]. Осмолярометрия слезы обладает высокой специфичностью и чувствительностью при установлении диагноза ССГ. Определение осмолярности слезы проводят с помощью прибора TearLab Osmolarity System. Для получения результата необходимо менее 50 нл слезы. Исследование технически не представляет сложности и занимает менее минуты, что дает возможность обследовать больных в условиях амбулаторного приема.

Таким образом, диагностика ССГ включает комплекс клиничко-функциональных и инструментальных методов исследования. Однако проведения стандартных морфофункциональных исследований недостаточно для установления диагноза СЖГ.

Цель исследования — определить роль инструментальных методов исследования в диагностике СЖГ.

Материалы и методы

Обследована группа из 31 пациента (14 мужчин, 17 женщин) в возрасте 18–45 лет, средний возраст — 31 ± 3 года. Пациенты предъявляли жалобы на сухость, жжение, дискомфорт при зрительной работе, боль в глазах. В течение 2 и более лет все испытуемые наблюдались с диагнозом ССГ легкой и средней степени тяжести и в качестве терапии использовали слезозаместительные препараты. В ходе первичного обследования (тест Ширмера, проба Норна и определение осмолярности слезы) у 11 пациентов результаты диагностических тестов были приближены к нормальным и составили в среднем 17 мм, 13 с и 293 мОсм/л соответственно. Эти 11 пациентов были выделены в отдельную группу 1. Остальные 20 пациентов составили группу 2.

Группа контроля была сформирована из 28 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Критерии исключения из исследования: клинические признаки блефарита и дисфункции мейбомиевых желез, ревматологические (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, склеродермия) и онкологические заболевания.

Всем пациентам, помимо функционального офтальмологического обследования (тест Ширмера I, проба Норна) и осмолярометрии слезы (Tearlab), была проведена лазерная КМР с использованием конфокального микроскопа Heidelberg Retina Tomograph III с роговичным модулем Rostock Cornea Module (Heidelberg Engineering GmbH, Германия) для выявления изменений эпителия, наличия субэпителиальных включений, а также оценки состояния НВР. Для объективизации исследования рассчитывали коэффициенты анизотропии ($K_{\Delta L}$) и симметричности (K_{sym}) направленности НВР посредством программного обеспечения Liner 1.2S, оценивали длину и плотность

основных НВР, их дендритов и количества макрофагов (клеток Лангерганса) с помощью оригинального программного обеспечения Liner Calculate. Тиаскопия применена для оценки липидного слоя слезной пленки. Цифровые изображения интерференционной картины обрабатывали в компьютерной программе Lacrima (регистрационный номер 2010613451).

Данные каждой группы были статистически обработаны при помощи программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 22 и проанализированы. Проверка нормальности распределения была выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка и оценки асимметрии и эксцесса. Непараметрические параметры сравнивали с помощью критерия ранговых знаков Манна–Уитни.

Результаты

Анализ жалоб пациентов с ССГ показал доминирование у 12 пациентов (все обследуемые из группы 1 и один из группы 2) жалоб на чувство жжения в глазах, боль, повышенную утомляемость при работе с различными гаджетами. У остальных 19 пациентов основными жалобами были ощущение сухости, чувство тяжести и инородного тела в глазах.

Результаты клиничко-функционального обследования пациентов основных групп и группы контроля представлены в табл. 1.

По данным обследования зафиксировано снижение значений теста Ширмера I (в среднем 9 мм) у пациентов группы 2 по сравнению с результатами пациентов группы 1 и группы контроля. У пациентов группы 1 и группы контроля значимых различий по данному показателю не выявлено.

Результаты пробы Норна у пациентов группы 2 были достоверно самыми низкими и составили в среднем 7 с. У пациентов группы 1 и группы контроля значимых различий по данному показателю не выявлено.

Осмолярность слезы пациентов в группе 2 была самой высокой и составила в среднем 307 мОсм/л; в группе 1 — 294 мОсм/л и в группе контроля — 292 мОсм/л. Статистически достоверных различий по данному показателю у пациентов группы 1 и группы контроля не отмечено.

У пациентов группы 1 выявлены достоверная положительная корреляция между значением пробы Норна и тестом Ширмера ($r = 0,43$; $p = 0,01$), отрицательная корреляция между осмолярностью слезы и пробой Норна и тестом Ширмера соответственно ($r = -0,32$; $p = 0,043$ и $r = -0,39$; $p = 0,012$).

Всем исследуемым пациентам и добровольцам из группы контроля была проведена лазерная КФМ роговицы. У 5 пациентов группы 1 зафиксированы значимые изменения НВР: микроневромы, низкие значения коэффициента анизотропии направленности НВР, извитость, структурные повреждения НВР, снижение их плотности. Это позволило выделить данных

Таблица 1. Результаты клинико-функционального обследования пациентов групп 1, 2 и группы контроля, Ме [Q25 %; Q75 %]
Table 1. Results of clinical and functional examination patients from groups 1, 2 and control group, Me [Q25 %; Q75 %]

Диагностический тест Diagnostic test	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа контроля Control group	p^*
Тест Ширмера I, мм Schirmer test I, mm	17 [15,8; 24,0]	9,5 [8,5; 10,5]	17 [15,2; 18,0]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,54$ $p_{2-3} < 0,05$
Проба Норна, с Norn Test, s	13 [12; 15]	7 [6; 8]	14 [13; 17]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,41$ $p_{2-3} < 0,05$
Осмолярность слезы, мОсм/л Tear osmolarity, mOsm/L	294 [284,1; 298,4]	307 [300,25; 309,5]	292 [286; 296]	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} < 0,05$

*Здесь и далее в табл. 2, 3: значимость по критерию Манна–Уитни, значимые различия выделены жирным шрифтом.

Примечание. Ме [25 %; 75 %] – медиана и межквартильный интервал (25–75-й процентиль).

*Here and below in tables 2, 3: significance according to the Mann–Whitney criterion, significant differences are highlighted in bold.

Note. Me [25 %; 75 %] – median and interquartile interval (25th–75th percentile).

пациентов в отдельную подгруппу 1.1. Остальные пациенты группы 1 ($n = 6$) составили подгруппу 1.2.

Результаты исследования состояния НВР, установленные методом лазерной КМР, у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, группы 2 и группы контроля представлены в табл. 2.

Статистически значимых различий показателя коэффициента симметричности направленности в исследуемых группах зафиксировано не было.

При проведении морфометрического анализа извитости НВР опирались на значения $K_{\Delta L}$. Чем выше значения указанного коэффициента, тем меньше структурных повреждений нервного волокна было зафиксировано, а волокна были более однонаправлены и вытянуты.

Самые низкие значения $K_{\Delta L}$ наблюдали у пациентов подгруппы 1.1 – у всех обследованных зафиксировано наличие микроневром.

По данным лазерной КМР у пациентов подгруппы 1.2 и группы 2 коэффициент анизотропии направленности был снижен, нарушена равномерность хода НВР. Статистически значимых различий показателей у пациентов разных групп не выявлено. У 2 пациентов группы 2 обнаружены микроневромы.

Самые высокие показатели $K_{\Delta L}$ (4,7) наблюдали в группе контроля.

Для оценки липидного слоя слезной пленки применяли метод тиаскопии. Результаты тиаскопии представлены в табл. 3 и на рис. 1.

У пациентов подгруппы 1.1 зафиксированы выраженные изменения распределения толщины липидного слоя слезной пленки.

По данным тиаскопии значимых различий показателей зоны с минимальной толщиной липидного слоя (0,07–0,13 мкм) во всех группах получено не было.

Таблица 2. Средние значения коэффициентов анизотропии и симметричности направленности ($K_{\Delta L}$, K_{sym}) нервных волокон роговицы у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, группы 2 и группы контроля, Ме [Q25 %; Q75 %]
Table 2. The average values of the anisotropy and symmetry coefficients ($K_{\Delta L}$, K_{sym}) of the corneal nerve fibers orientation in patients from subgroups 1.1, 1.2, group 2 and control group, Me [Q25 %; Q75 %]

Показатель Parameter	Подгруппа 1.1 Subgroup 1.1	Подгруппа 1.2 Subgroup 1.2	Группа 2 Group 2	Группа контроля Control group	p^*
Коэффициент анизотропии направленности ($K_{\Delta L}$) Coefficient of directional anisotropy ($K_{\Delta L}$)	2,62 [2,4; 3,0]	3,2 [2,9; 3,41]	3,1 [2,6; 3,41]	4,7 [4,4; 4,9]	$p_{1.1-2} = 0,02$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1.1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Коэффициент симметричности направленности (K_{sym}) Coefficient of directional symmetry (K_{sym})	0,93 [0,92; 0,97]	0,94 [0,9; 0,96]	0,95 [0,9; 0,97]	0,93 [0,9; 0,95]	$p_{1.1-2} > 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1.1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблица 3. Распределение толщины липидного слоя слезной пленки по площади (%) исследуемой зоны у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, группы 2 и группы контроля, Ме [Q25 %; Q75 %]

Table 3. Distribution of the thickness of the lipid layer of the precorneal tear film over the area (%) of the study area in patients from subgroups 1.1, 1.2, group 2 and control group, Me [Q25 %; Q75 %]

Показатель Parameter	Подгруппа 1.1 Subgroup 1.1	Подгруппа 1.2 Subgroup 1.2	Группа 2 Group 2	Группа контроля Control group	p^*
Зона неопределенности Zone of uncertainty	52 [49,0; 54,5]	48,2 [38,4; 53,8]	47,2 [38,1; 53,2]	40 [34; 42]	$p_{1.1-2} < 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Толщина слезной пленки 0,07–0,13 мкм Tear film thickness 0.07–0.13 mkm	43 [39; 46]	41,2 [39,1; 46,0]	41,6 [34,2; 47,0]	42 [38,9; 48,0]	$p_{1.1-2} > 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Толщина слезной пленки 0,13–0,27 мкм Tear film thickness 0.13–0.27 mkm	1,38 [0,66; 2,8]	3,2 [2,3; 9,4]	3,3 [2,1; 10,3]	7,8 [5,7; 8,8]	$p_{1.1-2} < 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Толщина слезной пленки 0,27–0,5 мкм Tear film thickness 0.27–0.5 mkm	2,2 [0,69; 4,0]	6,5 [4,4; 8,8]	6,3 [3,3; 9,0]	9,8 [8,8; 11,2]	$p_{1.1-2} < 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Толщина слезной пленки >0,5 мкм Tear film thickness >0.5 mkm	0,04 [0; 0,59]	0,05 [0,02; 0,4]	0,05 [0; 0,36]	2,2 [1,6; 3,05]	$p_{1.1-2} > 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Коэффициент распределения Distribution coefficient	1,38 [1,17; 1,6]	1,43 [1,25; 1,58]	1,42 [0,8; 1,55]	1,61 [1,5; 1,7]	$p_{1.1-2} > 0,05$ $p_{1.2-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

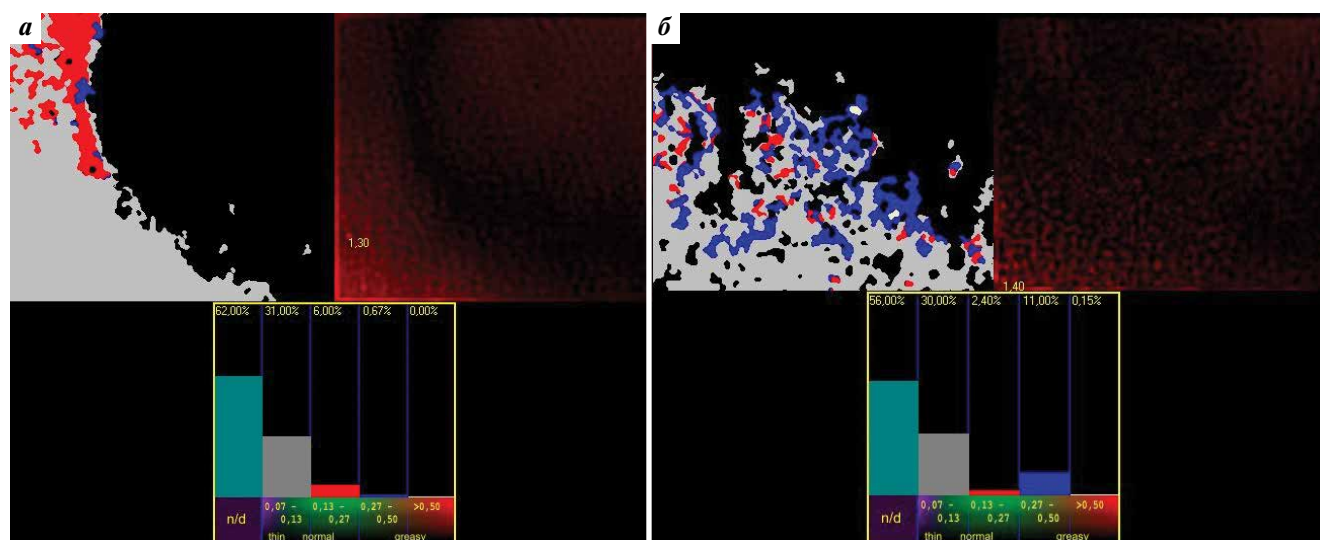


Рис. 1. Распределение толщины липидного слоя слезной пленки по площади (%) исследуемой зоны у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, группы 2 и группы контроля: а — распределение толщины липидной части слезной пленки пациента подгруппы 1.1; б — распределение толщины липидной части слезной пленки пациента подгруппы 1.2

Fig. 1. Distribution of the thickness of the lipid layer of the precorneal tear film over the area (%) of the study area in patients from subgroups 1.1, 1.2, group 2 and control group: а — distribution of the thickness of the lipid part of the tear film of a patient from subgroup 1.1; б — distribution of the thickness of the lipid part of the tear film of a patient from subgroup 1.2

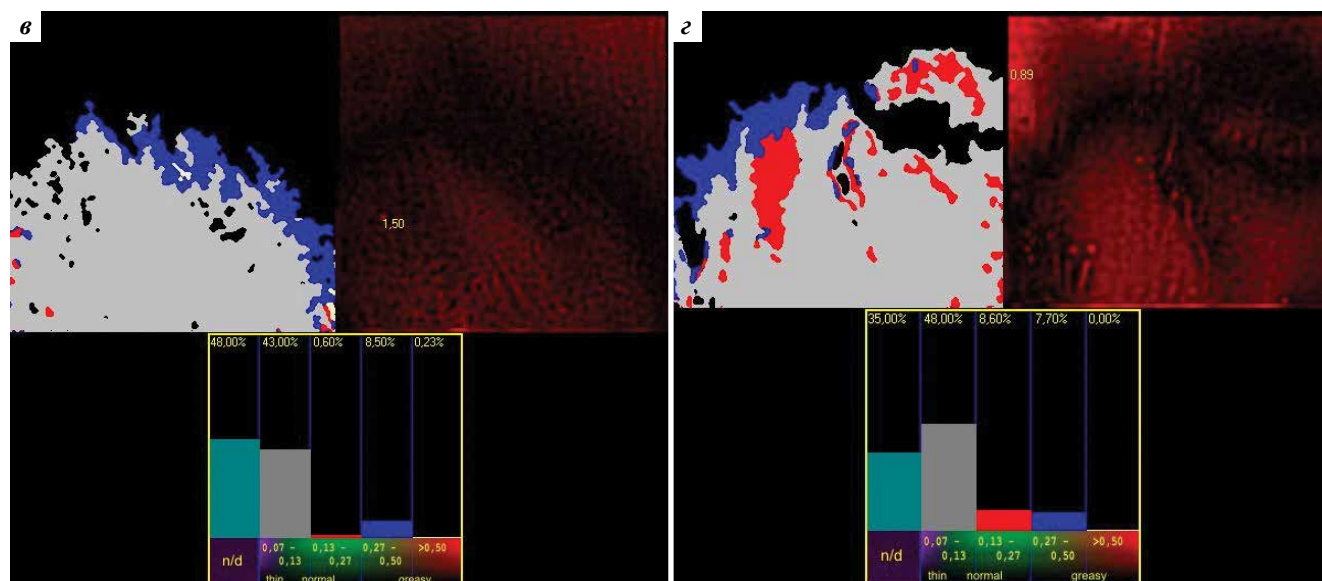


Рис. 1. (Окончание). Распределение толщины липидного слоя слезной пленки по площади (%) исследуемой зоны у пациентов подгрупп 1.1, 1.2, группы 2 и группы контроля: в — распределение толщины липидной части слезной пленки пациента группы 2; г — распределение толщины липидной части слезной пленки пациента группы контроля

Fig. 1. (End). Distribution of the thickness of the lipid layer of the precorneal tear film over the area (%) of the study area in patients from subgroups 1.1, 1.2, group 2 and control group: в — distribution of the thickness of the lipid part of the tear film of a patient from group 2; г — distribution of the thickness of the lipid part of the tear film of a patient from control group

У пациентов группы 1.1 отмечено увеличение зоны неопределенности на 4, 5 и 12 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными, полученными в подгруппе 1.2, группе 2 и группе контроля соответственно. При этом зоны с толщиной липидов 0,13–0,27 и 0,27–0,5 мкм в 2,5 раза меньше, чем у пациентов подгруппы 1.2 и группы 2, и в 5,6 и 4,5 раза — чем у добровольцев соответственно. У пациентов подгруппы 1.1 участки слезной пленки, где величина липидного слоя превышала 0,5 мкм, практически полностью отсутствовали ($p < 0,05$).

При проведении тиаскопии у пациентов подгруппы 1.2 и группы 2 в сравнении с контролем отмечено увеличение относительной площади зоны неопределенности на 8,2 и 7,2 % соответственно. Выявлено уменьшение зоны с большей толщиной липидного слоя (0,13–0,27 и 0,27–0,5 мкм) в 2,4 и 1,5 раза соответственно, а участки, на которых величина липидного слоя превышала 0,5 мкм, практически отсутствовали ($p > 0,05$).

Обсуждение

Многофакторность этиологии ССГ требует для диагностики этого заболевания проведения комплексного исследования, включающего функциональные тесты и инструментальные методы. В последние годы в офтальмологической литературе был описан субтип ССГ — СЖГ. Основаниями для этого служили наличие у данной категории больных характерных для ССГ жалоб, отсутствие ответа на традиционную заместительную терапию и наличие специфического болевого синдрома.

У данной категории больных возможен следующий механизм развития болевого синдрома: у части пациентов к асептическому ноцицептивному воспалению глазной поверхности, характерному для ССГ, присоединяется повреждение НВР, и, как следствие, развивается нейропатический болевой синдром. За счет дисбаланса в работе периферической и центральной нервной системы при прогрессировании болезни возможно развитие хронического болевого синдрома.

Поврежденные НВР являются субстратом развития нейропатической боли. Лазерная КМР информативна для выявления изменений НВР при развитии ССГ. Метод позволяет быстро и неинвазивно оценить потери и выявить специфические изменения НВР [11]. Лазерная КМР может быть применена для выявления специфических изменений НВР — невром, характерных для СЖГ и сопровождающихся нейропатическим болевым синдромом [12]. Это подтвердили результаты нашего исследования, в частности выявление у пациентов подгруппы 1.1 изменений, значительно отличающихся от данных, полученных у пациентов подгруппы 1.2 и группы 2: значимых повреждений НВР, снижения коэффициента анизотропии направленности, снижения плотности нервных волокон, наличия микроневром.

Синдром жжения глаз является подтипом ССГ, при котором ведущую роль играет нейропатический болевой синдром, развивающийся вследствие повреждения периферических нервных волокон, в данном случае — НВР. Микроневромы, обнаруженные у всех

пациентов подгруппы 1.1, являются маркером дезорганизованной регенерации (дизрегенерации) поврежденного нервного волокна. Использование лазерной КМР позволяет выявить вышеописанные изменения и применить этот метод в качестве ведущего для диагностики СЖГ.

Симптоматические невромы характеризуются болью, которая по характеру может быть жгучей, острой или сопровождаться ощущениями покалывания. В свою очередь, нейропатический болевой синдром также характеризуется болью со схожими характеристиками.

Ретроспективный анализ жалоб обследуемых показал, что у пациентов подгруппы 1.1 преобладали жалобы на жжение, боль в глазу и периокулярной области. Именно такие субъективные ощущения соответствуют описанию нейропатической боли при СЖГ.

Доставка липидов на глазную поверхность является результатом непрерывной секреции мейбума под контролем нервной и гормональной систем, дополненным движением век. Секрет мейбомиевых желез и его распределение в основном зависят от мигательных движений. Однако у пациентов с нарушением периферической иннервации (с периферической нейропатией) фиксируют снижение чувствительности роговицы и активности моргания, что уменьшает объем и скорость экскреции липидов, приводя к закупорке железистого протока и в дальнейшем к дисфункции мейбомиевых желез [13]. Данный механизм уменьшения объема/количества экскретируемых липидов в слезную пленку, вероятнее всего, существует у пациентов с СЖГ. Подтверждением этой гипотезы служат полученные нами ранее данные по улучшению тиаскопической картины у этой категории пациентов после комплексного лечения, направленного на улучшение нервной проводимости. Терапия оказывала положительное влияние на мигательную функцию век [14].

В отличие от данных рутинного обследования (проба Норна), где показатели состояния стабильности слезной пленки у пациентов группы 1 практически соответствовали показателям обследованных группы контроля, применение метода тиаскопии дало возможность выявить значимые изменения липидного слоя слезной пленки у некоторых пациентов группы 1. Полученные данные свидетельствовали о более выраженном изменении толщины и состава липидной составляющей слезной пленки в группе 1.1 в отличие от подгруппы 1.2 и группы 2. Возможно, это обусловлено неполным смыканием век, влияющим на количественный показатель и распределение липидов по глазной поверхности. Таким образом, результаты проведенного инструментального исследования в комплексе с данными анамнеза и морфофункционального обследования позволили установить диагноз СЖГ у 5 пациентов.

Выводы

Диагностика СЖГ требует комплексного подхода к обследованию пациентов. Он должен включать не только тщательный сбор жалоб, анамнеза, определение осмолярности слезной жидкости, объективный офтальмологический осмотр, а также обязательное проведение тиаскопии и лазерной КМР с расчетом параметров, характеризующих состояние НВР. Оценка субэпителиальных и суббазальных НВР, изменения их плотности, толщины, хода, извитости важна и наиболее информативна для поиска субстрата нейропатической боли при СЖГ. Специализированные инструментальные методы играют ключевую роль в диагностике СЖГ и позволяют назначить обоснованное лечение.

Необходимо отметить, что делать вывод о специфичности выявленных изменений по данным тиаскопии и лазерной сканирующей КМР в диагностике СЖГ пока преждевременно из-за небольшой выборки пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kalangara J.P., Galor A., Levitt R.C. et al. Burning eye syndrome: Do neuropathic pain mechanisms underlie chronic dry eye? *Pain Med* 2016;17(4):746–55. DOI: 10.1093/pm/pnv070
2. Galor A., Moein H.R., Lee C. et al. Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018;16:31–44. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.10.001
3. Бржеский В.В. Современные возможности патогенетически ориентированной терапии синдрома «сухого глаза». *Вестник офтальмологии* 2023;139(2):95–103. DOI: 10.17116/oftalma202313902195
Brzheskiy V. V. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology* 2023;139(2):95–103. (In Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202313902195
4. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. *Клиническая геронтология* 2007;13(2):27–36.
Danilov A.B. Neuropathic pain. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology* 2007;13(2):27–36. (In Russ.).
5. Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии. *Вестник офтальмологии* 2011;127(6):35–40.
Egorova G.B., Novikov I.A., Mitichkina T.S. Perfection and assessment of the possibilities of the method of tiacopy. *Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology* 2011;127(6):35–40. (In Russ.).
6. Кинтюхина Н.П., Сафонова Т.Н., Гладкова О.В. Применение лазерной сканирующей конфокальной микроскопии век при внутрипротоковом зондировании мейбомиевых желез. *Современные технологии в офтальмологии* 2017;4:112–4.
Kintyukhina N.P., Safonova T.N., Gladkova O.V. Application of laser scanning confocal microscopy of the eyelids in intraductal probing of the meibomian glands. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii = Modern Technologies in Ophthalmology* 2017;4:112–14. (In Russ.).

7. Аветисов С.Э., Сурнина З.В. Конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы. Вестник офтальмологии 2023; 139(3–2):38–45. DOI: 10.17116/ofalma202313903238
Avetisov S.E., Surnina Z.V. Confocal microscopy of the corneal nerve fibers. Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology 2023;139(3–2):38–45. (In Russ.)
DOI: 10.17116/ofalma202313903238
8. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M. et al. Epithelial dendritic cell distribution in normal and inflamed human cornea: *In vivo* confocal microscopy study. Am J Ophthalmol 2006;142(5):736–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.06.057
9. Nicola R., Labbe A., Amar N. et al. *In vivo* confocal microscopy and ocular surface diseases: Anatomical-clinical correlation. J Fr Ophtalmol 2005;28(7):691–8. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70353-1
10. Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. et al. TFOS DEWS II report executive summary. Ocul Surf 2017;15(4):802–12. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003
11. Stettner M., Hinrichs L., Guthoff R. et al. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Clin Transl Neurol 2015;3(2):88–100. DOI: 10.1002/acn3.275
12. Сафонова Т.Н., Сурнина З.В., Медведева Е.С. Лазерная конфокальная микроскопия нервных волокон роговицы у пациентов с синдромом жжения глаз и синдромом сухого глаза. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1):34–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-1-34-41
Safonova T.N., Surnina Z.V., Medvedeva E.S. Laser confocal microscopy of corneal nerve fibers in patients with burning eye syndrome and dry eye disease. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(1):34–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-1-34-41
13. Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет 2022;25(2):186–91. DOI: 10.14341/DM12798
Safonova T.N., Medvedeva E.S. Dysfunction of the meibomian glands in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus 2022; 25(2):186–91. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12798
14. Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Фармакологическая коррекция синдрома жжения глаз. Вестник офтальмологии 2025;141(2):51–8. Safonova T.N., Medvedeva E.S. Pharmacological correction of burning eye syndrome. Vestnik oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology 2025;141(2):51–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/ofalma202514102151

Вклад авторов

Т.Н. Сафонова: курирование пациентов, анализ полученных данных, редактирование статьи;
Е.С. Медведева: курирование пациентов, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

T.N. Safonova: supervision of patients, analysis the data obtained, editing the article;
E.S. Medvedeva: supervision of patients, analysis of the data obtained, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Н. Сафонова / T.N. Safonova: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>
Е.С. Медведева / E.S. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова». 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 local ethics committee of the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-28-36>

Программное обеспечение для анализа движений захвата и переноса рукой: возможности применения в когнитивных и нейрофизиологических исследованиях

А.О. Вязьмин¹, М.Р. Чапанова², М.С. Морозов², С.А. Аксенов², М. Феурра¹

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20;

²Департамент прикладной математики Московского института электроники и математики им. А.Н. Тихонова ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 123458 Москва, Таллинская ул., 34

Контакты: Александр Олегович Вязьмин aovyzmin@hse.ru

Цель исследования – представить программное обеспечение Kinematic 4, предназначенное для автоматизированного анализа кинематических характеристик действий захвата и переноса объектов рукой на основе данных, полученных с помощью систем захвата движения.

Материалы и методы. Программа разработана на языке Python и реализует алгоритмы автоматического определения ключевых временных точек двигательного акта. Исходная алгоритмическая структура была апробирована ранее в среде MATLAB и адаптирована в виде кроссплатформенного настольного приложения с графическим интерфейсом. Kinematic 4 позволяет анализировать координатные данные, полученные от трекеров, размещенных на пальцах, запястье, объекте и специализированных очках с подвижной створкой. Программа определяет 6 временных маркеров, соответствующих этапам выполнения действия: начало эксперимента, начало движения кисти, начало раскрытия пальцев, максимальную апертуру захвата, начало подъема объекта и его опускание.

Результаты. Сравнительный анализ результатов, полученных с помощью Kinematic 4 и ранее разработанного MATLAB-скрипта, показал полное соответствие. Программа успешно прошла верификацию на экспериментальных данных и продемонстрировала стабильную работу. Благодаря интуитивно понятному интерфейсу и автоматизации расчетов Kinematic 4 обеспечивает воспроизводимый и удобный инструмент для научных и клинических исследований.

Выводы. Программное обеспечение может быть эффективно использовано для оценки движений руки в нейронаучных и клинических задачах, включая диагностику моторных нарушений и мониторинг восстановительных процессов. В перспективе возможны интеграция с другими биофизическими сигналами и внедрение элементов интеллектуального анализа данных.

Ключевые слова: кинематический анализ, система захвата движения, моторное планирование, реабилитация, нейродиагностика, Python

Для цитирования: Вязьмин А.О., Чапанова М.Р., Морозов М.С. и др. Программное обеспечение для анализа движений захвата и переноса рукой: возможности применения в когнитивных и нейрофизиологических исследованиях. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):28–36.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-28-36>

Software for the analysis of reach-to-grasp and transport movements: applications in cognitive and neurophysiological research

A.O. Vyazmin¹, M.R. Chapanova², M.S. Morozov², S.A. Aksenov², M. Feurra¹

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

²School of Applied Mathematics, Tikhonov Moscow Institute of Electronics and Mathematics, National Research University “Higher School of Economics”; 34 Tallinskaya St., Moscow 123458, Russia

Contacts: Aleksandr Olegovich Vyazmin aovyzmin@hse.ru

Aim. To present Kinematic 4, a software tool designed for automated analysis of reach-to-grasp and object transport movements using data obtained from motion capture systems.

Materials and methods. The software was developed in Python and implements algorithms for automatic detection of key temporal events in motor actions. Initially validated in MATLAB, the algorithmic framework was adapted into a cross-platform desktop application with a graphical user interface. Kinematic 4 processes coordinate data from markers placed on the thumb, index finger, wrist, object, and specialized glasses with a movable shutter. The program identifies six critical time points: experiment onset, hand lifting, finger opening, maximum grasp aperture, object lifting, and object placement.

Results. Comparison between results obtained using Kinematic 4 and those generated by the original MATLAB script demonstrated full consistency. The software was successfully validated on experimental datasets and showed high stability. Its user-friendly interface and automated workflow make it a reliable and reproducible tool for both research and clinical applications.

Conclusion. Kinematic 4 can be effectively used for assessing upper-limb movements in neuroscience and clinical contexts, including the diagnosis of motor impairments and monitoring of recovery dynamics. Future development may include integration with other biosignals and machine learning modules for predictive analytics.

Keywords: kinematic analysis, motion capture, motor planning, rehabilitation, neurodiagnostics, Python

For citation: Vyazmin A.O., Chapanova M.R., Morozov M.S. et al. Software for the analysis of reach-to-grasp and transport movements: applications in cognitive and neurophysiological research. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):28–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-28-36>

Введение

Точные и скоординированные движения руки, включая захват и перемещение объектов, являются ключевыми для повседневной активности человека и лежат в основе его взаимодействия с окружающей средой [1]. Кинематика хватательных движений на протяжении десятилетий остается предметом пристального внимания исследователей в области нейронаук, моторного контроля и биомеханики [2, 3]. Нарушения подобных движений часто наблюдаются при поражениях центральной и периферической нервной системы, включая инсульт, болезнь Паркинсона и другие неврологические заболевания [4–6].

Для объективной оценки степени моторного дефицита, динамики восстановления и эффективности реабилитационных вмешательств необходимы инструменты, позволяющие детализированно анализировать структуру движений. Одним из наиболее информативных методов является трехмерный кинематический анализ, основанный на регистрации координат движущихся сегментов тела с высокой временной и пространственной разрешающей способностью с использованием систем захвата движения [7–9]. Однако внедрению этого подхода в рутинную клиническую и исследовательскую практику препятствуют трудоемкость обработки, необходимость ручной разметки фаз движения и ограниченная доступность программных решений, способных обеспечить автоматизированный анализ данных.

В большинстве работ, посвященных изучению движений захвата рукой, внимание сосредотачивается преимущественно на фазе приближения руки к объекту и непосредственно на акте захвата [2, 10]. Однако в последнее время наблюдается рост числа исследова-

ний, в которых анализ охватывает также фазу переноса захваченного объекта. Это расширение позволяет получить более полное представление о координации и организации всего двигательного акта. Исследование полной последовательности хватания рукой — от начала движения до финального размещения объекта — создает условия для оценки как дистальных, так и проксимальных компонентов моторики, а также более точно отражает особенности сенсомоторной интеграции в приближенных к реальной жизни сценариях.

Так, в работе T. Sziburi и соавт. представлен каталог трехмерных траекторий переноса объектов, основанный на движениях здоровых участников, что позволяет систематически анализировать пространственные характеристики транспортной фазы и их зависимость от направления и цели движения [11]. В другом исследовании показано, что такие факторы, как масса объекта и доминирующая рука, влияют не только на параметры захвата, но и на последующее перемещение предмета (бутылочек с водой различной массы), что было продемонстрировано на выборке детей в возрасте 8–11 лет [12]. Эти результаты подчеркивают функциональную взаимосвязь между фазами захвата и переноса, а также необходимость учитывать внешние условия задачи при интерпретации моторных паттернов.

У пациентов с неврологическими нарушениями фаза переноса может быть даже более чувствительной к патологическим изменениям, чем акт захвата. В частности, исследование H. Choi и соавт. с участием пациентов, перенесших инсульт, выявило выраженные нарушения на этапе транспортировки: значительное увеличение времени выполнения движения, компенсаторные стратегии туловища и плечевого пояса, а также снижение плавности и точности траектории [13].

Сходные выводы были получены и в работе М.А. Murphy и соавт., где с помощью кинематического анализа изучалась задача «взять стакан, сделать глоток и поставить обратно» у пациентов после инсульта. Наиболее чувствительными метриками, различающими пациентов с легкими и умеренными двигательными нарушениями, оказались параметры, описывающие фазу переноса, такие как общее время движения, количество единиц движения и пиковая угловая скорость в локтевом суставе. Авторы подчеркивают, что именно анализ полной последовательности действия, включая транспортную фазу, позволяет объективно охарактеризовать качество двигательной функции и выделить клинически значимые отличия [14].

Совокупность этих данных подчеркивает, что анализ переноса объекта является неотъемлемым компонентом исследования двигательной активности, обладающим высокой диагностической значимостью. Его включение в оценочные протоколы позволяет более глубоко понять особенности моторного планирования, контроля и адаптации как в норме, так и при различных формах неврологической патологии.

В настоящей работе представлен программный комплекс Kinematic 4, разработанный на языке Python и предназначенный для автоматизированного анализа кинематических данных, получаемых с использованием систем захвата движения. Программа ориентирована на задачи, включающие захват объекта 2 пальцами (указательным и большим) с последующим его перемещением и размещением в заданной зоне. Алгоритмы Kinematic 4 обеспечивают автоматическое определение ключевых временных точек, отражающих этапы выполнения действия: момент начала эксперимента (например, открытие специальных очков), начало движения руки, начало раскрытия пальцев, момент максимального расстояния между большим и указательным пальцами, момент начала подъема объекта, а также момент его опускания и установки в целевое положение. Выделение подобных временных точек широко используется в нейронаучных и клинических исследованиях для анализа различных фаз движения, связанных с захватом и перемещением объектов рукой [2, 3, 7, 10, 14].

Изначально Kinematic 4 был создан для анализа данных в эксперименте, направленном на исследование влияния пространственной ориентации объекта на моторное планирование [15]. Однако функциональность программы не ограничивается данным протоколом. Программный комплекс может быть применен в любом эксперименте с использованием системы захвата движения, предусматривающем действия по захвату и переносу объектов, при условии размещения маркеров на пальцах, запястье и самом объекте.

Определение ключевых временных точек в структуре двигательного действия позволяет разделить его на фазы, различающиеся по степени вовлеченности

центральных и периферических механизмов управления движением. Начальная фаза, связанная с инициацией или подготовкой движения, преимущественно отражает когнитивные и премоторные процессы, опосредованные центральной нервной системой [3, 16]. Напротив, фаза выполнения — т. е. перемещение объекта в пространстве — зависит от согласованной работы как центральных, так и периферических компонентов: двигательных путей, периферических нервов и сенсорной обратной связи [17, 18].

Таким образом, поэтапный анализ движения с точной временной маркировкой позволяет не только реконструировать его структурную организацию, но и дифференцировать вклад различных отделов нервной системы на каждом этапе выполнения. Это представляет особую ценность для клинической диагностики и оценки неврологических нарушений, поскольку дает возможность выявлять локальные или системные дефициты моторного контроля. В этом отношении программа Kinematic 4, обеспечивающая автоматическое определение ключевых временных точек движения, может быть эффективно использована как в фундаментальных нейронаучных исследованиях, так и в клинической практике — для объективной оценки, мониторинга динамики восстановления и уточнения характера моторных нарушений у пациентов с поражением центральной нервной системы.

Цель исследования — представить программное обеспечение Kinematic 4, предназначенное для автоматизированного анализа кинематических характеристик действий захвата и переноса объектов рукой на основе данных, полученных с помощью систем захвата движения.

Материалы и методы

Алгоритмическая основа программного обеспечения Kinematic 4 была разработана в ходе нейронаучного исследования, посвященного анализу движений захвата и переноса объектов рукой [15]. Первоначально обработка данных осуществлялась с помощью MATLAB-скрипта, реализующего автоматическое выделение ключевых временных точек. На следующем этапе, в сотрудничестве с инженерной командой Московского института электроники и математики Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», был создан полнофункциональный программный продукт на языке Python с графическим интерфейсом, поддержкой визуализации, экспорта и автоматической обработки координатных данных (рис. 1). При этом была сохранена математическая идентичность алгоритмов, что обеспечило воспроизводимость результатов.

Программное обеспечение Kinematic 4 предназначено для анализа экспериментальных данных, полученных при выполнении участником действия, включающего захват объекта рукой и его последующий

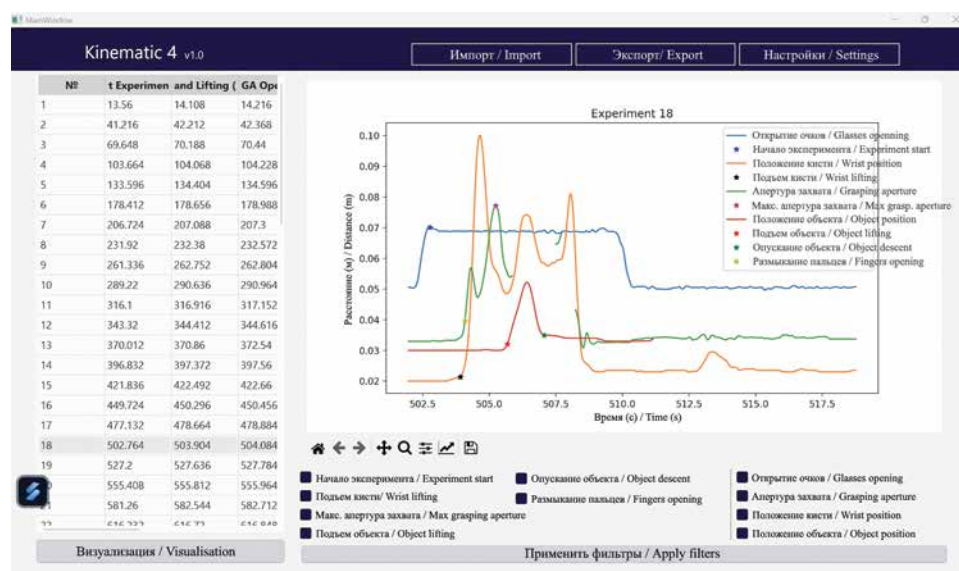


Рис. 1. Интерфейс программного обеспечения Kinematic 4

Fig. 1. Kinematic 4 software interface

перенос. Для использования программы необходимо предварительно провести запись движения с помощью оптической системы захвата движения. Дополнительно в эксперименте применяются специальные очки с поднимающейся фронтальной створкой, которые позволяют точно определить момент, когда испытуемый начинает визуально воспринимать задачу. Конструкция и принципы работы этих очков подробно описаны в нашей предыдущей публикации [15].

Программное обеспечение Kinematic 4 обрабатывает координатную информацию, полученную от 7 трекеров, размещенных в следующих анатомических и функциональных точках:

- центр ногтевой пластины большого пальца правой руки (трекер Thumb);
- центр ногтевой пластины указательного пальца правой руки (трекер Index);
- шиловидный отросток лучевой кости (трекер Inside);
- шиловидный отросток локтевой кости (трекер Outside);
- поверхность анализируемого объекта (трекер Object);
- дужка специальных очков (трекер Frame);
- поднимающаяся фронтальная часть очков (трекер Glasses).

Каждый из трекеров должен быть четко распознан системой захвата движения, поскольку программа рассчитывает движение и временные события на основе координатных данных всех указанных точек.

Программа включает 5 основных функциональных блоков:

1. Импорт координатных данных, полученных с систем захвата движения. Программное обеспечение

Kinematic 4 осуществляет импорт данных из файлов, сохраненных в формате .mat, без необходимости использования среды MATLAB. Загрузка осуществляется непосредственно из интерфейса Kinematic 4. Для корректной работы программы структура файла должна соответствовать определенным требованиям. В частности, файл должен содержать переменные с данными, полученными от каждого трекера: Frame, Glasses, Index, Thumb, Inside, Outside, Object. Каждая переменная представляет собой таблицу, включающую 5 столбцов. Первый столбец отражает номер кадра, зарегистрированного системой захвата движения. Второй столбец содержит информацию о временной метке соответствующего кадра (при частоте записи 250 Гц значение рассчитывается как деление номера кадра на 250). Третий, четвертый и пятый столбцы соответствуют координатам (x, y, z) конкретного трекера. Наличие всех указанных переменных и их стандартизированная структура являются обязательным условием для автоматизированной обработки данных в Kinematic 4.

2. Настройка параметров расчета временных точек.

В составе функционального блока параметров программы Kinematic 4 предусмотрена возможность настраивать величины, позволяющие адаптировать алгоритмы автоматического анализа под характеристики экспериментальных данных и цели исследования (рис. 2). Один из ключевых параметров, «расстояние между пиками», регулирует минимальный интервал между последовательно определяемыми моментами начала экспериментальных попыток. Этот параметр используется для исключения ложных срабатываний, возникающих вследствие шумов или колебаний сигнала, особенно при анализе длительных или нестабильных записей. Увеличение значения позволяет строже филь-

Kinematic 4 v1.0

Расстояние между пиками: Distance between peaks	410
Пороговое значение скорости поднятия руки: Threshold value of wrist lifting velocity	0.005
Пороговое значение открытия пальца: Threshold value of fingers opening	1.2
Пороговое значение скорости подъема предмета: Threshold value of object lifting velocity	0.01
Пороговое значение скорости опускания предмета: Threshold value of object descent velocity	0.005
Максимальное значение Frame-Glasses: Maximal value of Frame-Glasses	0.07
Минимальное значение Frame-Glasses: Minimal value of Frame-Glasses	0.051

Обновить отчет / Update report

Вернуть значения по умолчанию / Reset to default

Рис. 2. Настройка параметров расчета временных точек в программном обеспечении Kinematic 4

Fig. 2. Setting up parameters for calculating time points in the Kinematic 4 software

тровать временные точки, игнорируя близко расположенные к предыдущему событию кандидаты, что снижает вероятность ошибочной детекции. Напротив, уменьшение интервала делает алгоритм более чувствительным к повторяющимся попыткам, что актуально при анализе коротких или часто повторяющихся действий.

Следующий параметр, «пороговое значение скорости подъема кисти», определяет чувствительность алгоритма к вертикальному ускорению запястья. Он служит критерием для фиксации момента начала движения руки. Более высокие значения параметра позволяют регистрировать только резкие и выраженные движения, что предпочтительно при работе с четкими моторными актами у здоровых участников. В то же время снижение порога позволяет учитывать слабые или замедленные подъемы кисти, характерные, например, для пациентов с нарушениями двигательной функции. Однако чрезмерное понижение этого порога может привести к ложным срабатываниям, обусловленным микродвижениями или колебаниями сигнала.

Отдельное значение имеет пороговое значение раскрытия пальцев, которое используется для автоматического определения момента начала разведения большого и указательного пальцев. Этот параметр отражает чувствительность алгоритма к увеличению апертуры и может быть адаптирован под характер моторного поведения. При высоком пороге фиксируются только явно выраженные жесты раскрытия, что важно при исследовании динамичных и уверенных движений. Напротив, пониженные значения обеспечивают распоз-

навание малых и плавных изменений апертуры, что может быть полезно при исследовании двигательной патологии. Корректный выбор этого параметра позволяет надежно выделять начальную фазу подготовки к захвату, сохраняя при этом устойчивость алгоритма к фоновым колебаниям.

Параметр «пороговое значение скорости подъема объекта» определяет чувствительность алгоритма к началу вертикального перемещения предмета. Он используется для автоматического выделения момента, когда объект, захваченный рукой, начинает подъем. Этот момент регистрируется на основании превышения порогового значения скорости по вертикальной оси. Повышение порогового значения позволяет учитывать только движения с выраженным ускорением, тем самым исключая случайные колебания или шумовые артефакты. Это особенно важно при анализе данных, содержащих посторонние движения руки или нестабильность системы отслеживания. Напротив, снижение значения делает алгоритм более чувствительным к плавным и медленным подъемам объекта, что может быть полезно при работе с ослабленными или замедленными движениями, например у пациентов с моторными нарушениями. Однако при чрезмерно низком пороге возрастает вероятность ложных срабатываний, обусловленных незначительными колебаниями объекта в покое.

Параметр «пороговое значение скорости опускания объекта» используется для автоматического определения момента завершения перемещения и опускания предмета в целевую зону. Фиксация данного события основана на снижении вертикальной скорости движения объекта ниже заданного порога, что отражает переход от активного транспортного компонента к его завершению. Увеличение порогового значения позволяет фиксировать момент опускания на более ранней стадии замедления, что может быть уместно при анализе быстрых и четко структурированных движений. В то же время чрезмерно высокое значение может привести к пропуску события, особенно в случаях, когда опускание осуществляется плавно. Снижение значения параметра повышает чувствительность алгоритма к замедлению объекта, позволяя точно определить завершение действия даже при низкой скорости. Однако при слишком низком пороге возрастает риск регистрации артефактных точек, вызванных микродвижениями или фоновыми колебаниями объекта в неподвижном положении.

Параметры минимального и максимального расстояния между трекерами Frame и Glasses используются для валидации открытия очков — ключевого события, обозначающего начало экспериментального действия. Эти трекеры закрепляются на подвижной и неподвижной частях очков соответственно, и расстояние между ними изменяется при открытии створки. Программное обеспечение отслеживает динамику

этого расстояния и регистрирует событие начала эксперимента только в том случае, если изменение попадает в заданный диапазон. Данные параметры необходимы для корректной работы алгоритма при использовании разных моделей очков, имеющих иные конструктивные размеры. Значения по умолчанию подобраны для очков, применявшихся в исходной экспериментальной установке, и при их замене рекомендуется производить повторную калибровку. Настройка этих порогов обеспечивает устойчивость алгоритма к колебаниям сигнала и позволяет избежать ложной детекции начала эксперимента при случайных движениях или неполном открытии створки очков.

3. Автоматическое определение ключевых временных событий. Программа Kinematic 4 осуществляет автоматическую идентификацию 6 ключевых временных точек, отражающих этапы выполнения двигательного действия. К ним относятся:

- начало эксперимента (фиксируется по изменению расстояния между частями очков);
- начало движения руки (момент отрыва запястья от исходного положения);
- начало раскрытия пальцев;
- момент максимальной апертуры захвата;
- начало подъема объекта;
- момент опускания объекта.

Каждое из этих событий определяется на основе расчета производных по скорости или изменению пространственных показателей определенных треков. Использ-

зуемые алгоритмы учитывают не только абсолютные значения координат, но и их динамику, а также характерные закономерности двигательного паттерна. Данные маркеры автоматически привязываются к временной шкале и сохраняются для последующего анализа.

4. Визуализация данных. Интерфейс программы Kinematic 4 включает функциональный блок визуализации, в котором в виде графиков представлены ключевые параметры, используемые для автоматического определения временных событий (рис. 3). Графическое отображение реализовано на временной шкале, где каждая линия соответствует определенной пространственной характеристике, полученной на основе координат треков. На графике отображаются:

- расстояние между треками на очках (движимой и неподвижной частях), которое используется для выявления момента открытия очков и, соответственно, начала эксперимента;
- траектория движения запястья по вертикальной оси, позволяющая определить момент начала активного движения руки вверх;
- график апертуры захвата (расстояние между большим и указательным пальцами), который применяется для фиксации момента начала раскрытия пальцев и нахождения максимального значения апертуры;
- вертикальная траектория движения объекта, используемая для автоматического выявления момента его подъема и последующего опускания.

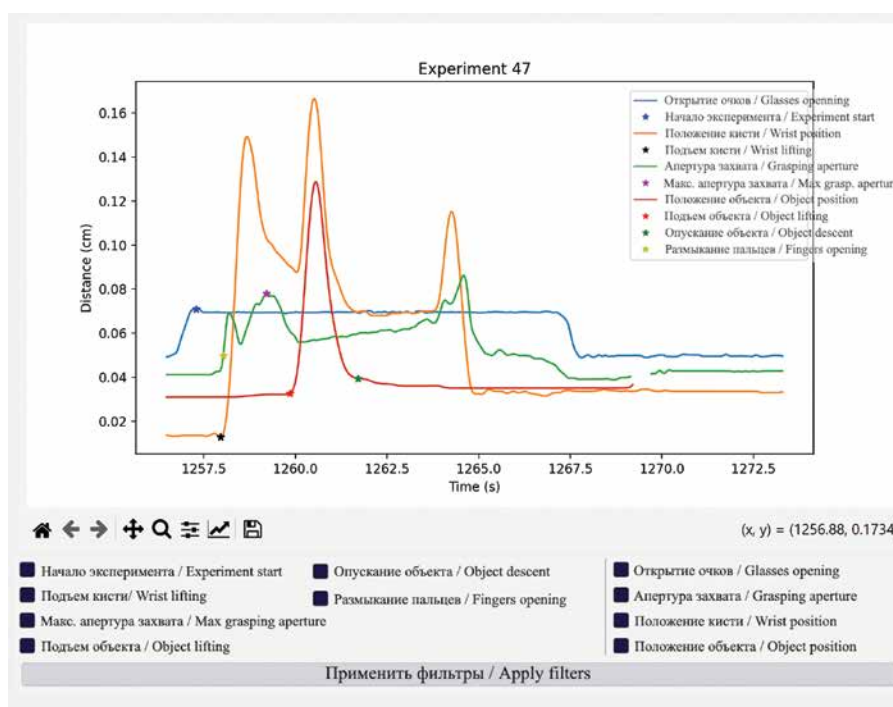


Рис. 3. Визуализация данных в программном обеспечении Kinematic 4

Fig. 3. Data visualization in Kinematic 4 software

Ключевые временные точки, определенные алгоритмом, отображаются на графике с помощью цветных маркеров, обозначающих соответствующие события. Такая визуализация позволяет пользователю быстро оценить точность и корректность распознавания фаз движения, а при необходимости — вручную скорректировать настройки анализа. Интерфейс предусматривает возможность масштабирования, навигации по оси времени и сохранения изображения в графическом формате.

5. Экспорт результатов в формате .xlsx для последующего анализа. Для формирования финального экспортного файла программа Kinematic 4 требует дополнительной загрузки вспомогательного файла в формате .xlsx, содержащего описание структуры эксперимента, в частности последовательность предъявления стимулов или условий (например, информацию о типе объекта, используемом в каждой попытке). Это позволяет объединить автоматически рассчитанные временные параметры с метаинформацией о содержании экспериментальных проб. После выполнения анализа и загрузки описательного файла программа формирует итоговую таблицу, в которой каждая строка соответствует отдельной попытке. В таблице представлены:

- значения ключевых временных точек (в секундах);
- идентификаторы событий (например, начало эксперимента, подъем кисти, момент захвата и т. д.);
- сопоставленная информация из экспериментального плана (тип объекта, его ориентация, серия и пр.).

Финальный файл сохраняется в формате .xlsx и может быть использован для статистической обработки данных, последующего анализа в сторонних программах (SPSS, R, Python) или интеграции в базы данных. Такой подход обеспечивает целостность, воспроизводимость и удобство структурирования данных при работе с сериями моторных экспериментов.

Результаты

Для верификации корректности работы разработанного программного обеспечения Kinematic 4 мы провели сравнительный анализ его результатов с данными, полученными ранее с использованием нашего алгоритма на базе MATLAB. Оба инструмента использовали идентичные алгоритмические принципы для автоматического выделения ключевых временных точек двигательного действия, что обеспечивало возможность прямого сопоставления выходных данных. Сравнение проводилось на выборке экспериментальных данных, полученных в рамках предыдущего исследования [15]. Основным методом сравнения результатов стало вычисление модуля разности между расчетными значениями, полученными с помощью 2 программ: MATLAB, используемой в лаборатории, и собственной разработанной программы. Для каждого параметра проводилось отдельное вычисление отклонений.

Как показали результаты, среднее расхождение между вычислениями по ключевым фиксируемыми ал-

горитмами стартовым параметрам составило всего 0,03 %. Этот показатель демонстрирует практически идеальное совпадение между результатами 2 программ, что свидетельствует о высоком уровне точности и надежности разработанного программного обеспечения. В большинстве случаев расхождения находились в пределах статистической погрешности, что подтверждает правильность алгоритмов и корректность расчетов. Разработанная программа обеспечивает результаты, практически идентичные данным, полученным с использованием стандартных лабораторных инструментов.

Таким образом, Kinematic 4 позволяет воспроизводить ранее верифицированные алгоритмы анализа кинематических данных с эквивалентной точностью при значительно большей удобстве и доступности пользовательского интерфейса. Полученные результаты подтверждают, что разработанный программный комплекс может рассматриваться как надежный, воспроизводимый и функционально завершённый инструмент для научных и клинических исследований, связанных с анализом движений захвата и переноса объектов рукой. Это открывает широкие перспективы его применения как в экспериментальной нейронауке, так и в клинической практике.

Выводы

Сложные целенаправленные движения, такие как захват и перенос объектов рукой, представляют собой важный объект анализа в нейронауках и клинической практике. Их кинематическое исследование позволяет выявлять особенности моторного планирования, сенсомоторной интеграции и координации движений как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с различными поражениями центральной и периферической нервной системы [1–3, 6]. Значительная часть исследований демонстрирует, что двигательные параметры, особенно в фазе переноса объекта, оказываются чувствительными маркерами нейромоторного дефицита, возникающего при инсульте [4, 14], болезни Паркинсона [5], болезни Альцгеймера [19] и других неврологических состояниях, включая офтальмологические нарушения [20]. Несмотря на значительное развитие технологий захвата движения, в существующих экспериментальных и клинических протоколах по-прежнему отсутствуют доступные, стандартизированные и воспроизводимые инструменты для автоматизированной обработки пространственно-временных параметров двигательных актов.

С целью устранения данного ограничения нами было разработано программное обеспечение Kinematic 4 — инструмент, предназначенный для автоматического анализа действий захвата и переноса на основе координат, полученных с помощью систем motion capture. Разработка основана на ранее верифицированных алгоритмах, осуществленных в среде MATLAB [15], и реализована в виде кроссплатформенного приложения с графическим интерфейсом, не требующим программ-

ных навыков. Программа поддерживает обработку как индивидуальных, так и групповых наборов данных и обеспечивает идентификацию ключевых временных точек: начала эксперимента, поднятия кисти, раскрытия пальцев, достижения максимальной апертуры, подъема и опускания объекта. Такой подход позволяет выделить функциональные фазы моторного действия, отличающиеся по вовлеченности центральных и периферических механизмов [3, 16–18]. Анализ этих фаз дает возможность более точно определить локализацию и характер возможного дефицита моторного контроля, включая нарушения механизмов обратной сенсорной связи [17] и планирования движения [16, 21].

Сравнительный анализ результатов, полученных в Kinematic 4, и ранее просчитанных MATLAB-алгоритмами на идентичных данных показал полное соответствие по всем ключевым метрикам. Это подтверждает точность переноса исходной логики вычислений в новый программный продукт. Внутреннее и пользовательское тестирование также продемонстрировало устойчивость работы алгоритмов и стабильность интерфейса при обработке данных различной длительности и качества.

Кроме научных задач, Kinematic 4 может быть использован в клинической практике для мониторинга

восстановительных процессов после инсульта, диагностики ранних моторных нарушений и оценки эффективности реабилитационных программ [4, 14]. Однако для надежной клинической интерпретации результатов необходимо предварительное накопление нормативных данных, охватывающих как здоровое население, так и различные нозологические группы. Это позволит сформировать репрезентативную базу пороговых значений, моторных профилей и диапазонов нормы для оценки отклонений в клинической практике.

Важным преимуществом программы является возможность экспорта данных в универсальные форматы (.xlsx), что облегчает статистический анализ и интеграцию в клинические базы. В перспективе планируется расширение функционала, включая поддержку дополнительных форматов, интеграцию с другими физиологическими сигналами (например, электроэнцефалографическими, электромиографическими) и внедрение модулей машинного обучения для предиктивной аналитики [17, 18, 21].

Таким образом, Kinematic 4 представляет собой законченный, воспроизводимый и практически значимый инструмент, объединяющий точность, гибкость и удобство применения как в научных, так и в клинических контекстах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- MacKenzie C. L., Iberall T. The Grasping Hand. Amsterdam: Elsevier, 1994. 256 p.
- Jeannerod M. The timing of natural prehension movements. *J Motor Behav* 1984;16(3):235–54. DOI: 10.1080/00222895.1984.10735307
- Castiello U. The neuroscience of grasping. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(9):726–36. DOI: 10.1038/nrn1744
- Nowak D.A. The impact of stroke on the performance of grasping: Usefulness of kinetic and kinematic motion analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(8):1439–50. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.017
- Fasano A., Mazzoni A. Reaching and grasping movements in Parkinson's disease: A review. *J Parkinsons Dis* 2022;12(4):1083–113. DOI: 10.3233/JPD-223102
- Wiesendanger M., Serrien D.J. Neurological problems affecting hand dexterity. *Brain Res Rev* 2001;36(2–3):161–8. DOI: 10.1016/S0165-0173(01)00085-6
- Betti S., Zani G., Guerra S. et al. Reach-to-grasp movements: A multimodal techniques study. *Front Psychol* 2018;9:990. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00990
- Sartori L., Spoto A., Gatti M., Straulino E. The shape of water: How tai chi and mental imagery effect the kinematics of a reach-to-grasp movement. *Front Physiol* 2020;11:297. DOI: 10.3389/fphys.2020.00297
- Frykberg G.E., Grip H., Alt Murphy M. How many trials are needed in kinematic analysis of reach-to-grasp? A study of the drinking task in persons with stroke and non-disabled controls. *J Neuroeng Rehabil* 2021;18(1):13. DOI: 10.1186/s12984-021-00806-w
- Paulignan Y., Frak V.G., Toni I., Jeannerod M. Influence of object position and size on human prehension movements. *Exp Brain Res* 1997;114(2):226–34. DOI: 10.1007/PL00005653
- Sziburi T., Blex S., Glasmachers T., Iossifidis I. Ruhr hand motion catalog of human center-out transport trajectories in 3D task-space captured by a redundant measurement system. *arXiv e-prints*; arXiv:2401.00562. DOI: 10.48550/arXiv.2401.00562
- Mazzarella J., Richie D., Chaudhari A.M. W. et al. Object weight and hand dominance impact kinematics in a functional reach-to-drink task in school-aged children. *Sensors (Basel)* 2024;24(16):5421. DOI: 10.3390/s24165421
- Choi H., Park D., Rha D.W. et al. Kinematic analysis of movement patterns during a reach-and-grasp task in stroke patients. *Front Neurol* 2023;14:1225425. DOI: 10.3389/fneur.2023.1225425
- Murphy M.A., Willén C., Sunnerhagen K.S. Kinematic variables quantifying upper-extremity performance after stroke during reaching and drinking from a glass. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(1):71–80. DOI: 10.1177/1545968310370743
- Вязьмин А.О., Рагимова А.А., Си Г.Л. и др. Эффективность перемещения предмета в зависимости от его ориентации в пространстве: кинематический анализ моторного планирования и выполнения. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(3):38–53. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-38-53>
- Vyazmin A.O., Ragimova A.A., Si G.L. et al. Efficiency of object movement depending on its orientation in space: kinematic analysis of motor planning and execution. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):38–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-3-38-53>

16. Wong A.L., Haith A.M., Krakauer J.W. Motor planning. *Neurosci* 2015;21(4):385–98. DOI: 10.1177/1073858414557845
17. Johansson R.S., Flanagan J.R. Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci* 2009;10(5):345–59. DOI: 10.1038/nrn2621
18. Scott S.H. Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):532–45. DOI: 10.1038/nrn1427
19. Zhang J., Xiao Yu., Li Z.-M. et al. Reach-to-grasp kinematics and kinetics with and without visual feedback in early-stage Alzheimer's disease. *J Neuroeng Rehabil* 2022;19(1):121. DOI: 10.1186/s12984-022-01060-5
20. Pardhan S., Scarfe A., Bourne R., Timmis M. A comparison of reach-to-grasp and transport-to-place performance in participants with age-related macular degeneration and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(3):1560–9. DOI: 10.1167/iovs.16-21008
21. Shadmehr R., Krakauer J.W. A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res* 2008;185(3):359–81. DOI: 10.1007/s00221-007-1269-0

Вклад авторов

A.O. Вязьмин: разработка и дизайн исследования, написание статьи;
 М.Р. Чапанова, М.С. Морозов: подготовка проектной документации к программному обеспечению, написание программного обеспечения, сравнительный анализ полученных данных;
 С.А. Аксенов: разработка исследования;
 М. Феурра: разработка и дизайн исследования.

Authors' contributions

A.O. Vyazmin: conceptualization and study design, article writing;
 M.R. Chapanova, M.S. Morozov: preparation of technical documentation for the software, software development, comparative data analysis;
 S.A. Aksenov: study design;
 M. Feurra: conceptualization and study design.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.O. Вязьмин / A.O. Vyazmin: <https://orcid.org/0000-0003-2346-4222>
 М.Р. Чапанова / M.R. Chapanova: <https://orcid.org/0009-0003-4328-5325>
 М.С. Морозов / M.S. Morozov: <https://orcid.org/0009-0003-9388-2849>
 С.А. Аксенов / S.A. Aksenov: <https://orcid.org/0000-0003-4403-7246>
 М. Феурра / M. Feurra: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6764>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

Funding. The study was carried out within the framework of the Fundamental Research Program of the National Research University “Higher School of Economics”.

Факторы, влияющие на прогрессирование бокового амиотрофического склероза: проспективное когортное исследование

А.Ю. Смирнова¹, Д.С. Дружинин², Т.М. Алексеева¹, В.С. Демешонок¹

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

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

Контакты: Анна Юрьевна Смирнова dr.a.smirnova@gmail.com

Цель исследования – посредством факторного анализа выявить и ранжировать по степени значимости параметры, потенциально влияющие на течение бокового амиотрофического склероза (БАС).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование 70 пациентов с диагнозом БАС, соответствующих критериям Gold Coast (2020). Изучены основные социально-демографические показатели, сведения об образовании и социальном положении, география проживания, анамнестические сведения о болезни (появление первых симптомов, дебют и пр.), клиническая картина (симптомы по основным группам мышц), динамика оценки по шкале ALSFRS-R, факторы окружающей среды (23 признака, представленных в градации от наименьшей выраженности к наибольшей).

Результаты. Средний возраст пациентов – $60,62 \pm 10,2$ года. Среди пациентов преобладали женщины – 61,4 % ($n = 43$), доля мужчин – 38,6 % ($n = 27$). Среднее время от начала симптомов до включения в исследование и анкетирования – 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50). С быстрым прогрессированием БАС коррелировали низкий уровень образования, дебют с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, затруднение при ходьбе и вставании, контакт с тяжелыми металлами, занятие профессиональным спортом и высокий уровень стресса, тогда как высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D отмечались при медленном прогрессировании БАС.

Выводы. Полученные данные подтверждают, что БАС представляет собой клинически и патогенетически гетерогенное заболевание, на скорость прогрессирования которого влияет большое количество клинико-анамнестических и средовых факторов.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, характер течения, прогностический фактор

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Дружинин Д.С., Алексеева Т.М., Демешонок В.С. Факторы, влияющие на прогрессирование бокового амиотрофического склероза: проспективное когортное исследование. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):37–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-37-47>

Factors influencing the progression of amyotrophic lateral sclerosis: prospective cohort study

A. Yu. Smirnova¹, D. S. Druzhinin², T. M. Alekseeva¹, V. S. Demeshonok¹

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

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

Contacts: Anna Yuryevna Smirnova dr.a.smirnova@gmail.com

Aim. Using factor analysis, identify and rank the parameters potentially influencing the course of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) according to their significance.

Materials and methods. A prospective cohort study of 70 patients with ALS diagnosed according to the Gold Coast criteria (2020) was performed. We studied basic socio-demographic indicators, education and social status, geography

of living, anamnestic data about the disease (appearance of the first symptoms, onset, etc.), clinical picture (symptoms in the main muscle groups), progression of ALSFRS-R score, environmental risk factors (including 23 features, presented in gradation from the lowest to the highest expression).

Results. The mean age of the patients was 60.62 ± 10.2 years. The predominant proportion of patients was female, 61.4 % ($n = 43$), the proportion of males was 38.6 % ($n = 27$). The mean time from onset of symptoms to inclusion in the study and questionnaire was 12 months (95 % confidence interval 9.00–21.50). Low level of education, onset from bulbar symptoms and neck muscle involvement, severity of oral automatism reflexes, difficulty in walking and standing, contact with heavy metals, occupational sports and high stress level were correlated with rapid progression of ALS, while high level of physical activity, frequent caffeine consumption, antioxidant intake, vitamin D deficiency were observed in slow progression of ALS.

Conclusion. Our data confirm that ALS is a clinically and pathogenetically heterogeneous disease, whose rate of progression is influenced by a wide range of clinical, anamnestic, and environmental factors.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, pattern of progression, prognostic factor

For citation: Smirnova A.Yu., Druzhinin D.S., Alekseeva T.M., Demeshonok V.S. Factors influencing the progression of amyotrophic lateral sclerosis: prospective cohort study. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):37–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-37-47>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой нейродегенеративное заболевание, поражающее как верхние, так и нижние мотонейроны, которое неуклонно прогрессирует и приводит к летальному исходу. Заболевание характеризуется значительной гетерогенностью в отношении региона дебюта, скорости прогрессирования, паттерна распространения неврологических нарушений степени и последовательности вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов, а также наличия когнитивных нарушений [1, 2].

Несмотря на то что заболевание было описано более 150 лет назад, факторы риска, влияющие на скорость прогрессирования БАС, остаются недостаточно изученными. Около 5–10 % случаев БАС являются наследственными [3], тогда как остальные – спорадическими, что подчеркивает важность влияния факторов окружающей среды. В настоящее время возможности терапии БАС не только обеспечивают паллиативную помощь пациентам, но и позволяют влиять на течение болезни [4, 5], и поэтому очень важно иметь инструменты оценки и прогнозирования темпа прогрессирования заболевания.

В литературе неоднократно обсуждалось влияние факторов окружающей среды и образа жизни как на вероятность развития болезни двигательного нейрона, так и на характер ее течения, но ни для одного из рассматриваемых факторов окружающей среды не было установлено причинно-следственной связи [6–9]. У многих исследователей сохраняется проблема выбора наиболее подходящего метода, отражающего скорость течения болезни [10–12]. Наиболее эффективным методом оценки тяжести состояния пациента с БАС в настоящее время считается шкала оценки ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) [13], валидированная в русскоязычной версии [14]. Соответственно, методом оценки прогрессирования болезни будет динамика оценки по шкале ALSFRS-R [15–17].

Данный показатель будет эффективно отражать динамику прогрессирования заболевания. В настоящем исследовании мы ставили задачу оценить и ранжировать по степени значимости влияние факторов окружающей среды на течение БАС.

Цель исследования – выявление параметров, потенциально влияющих на течение БАС, посредством факторного анализа и определение ранжированного вклада каждого из них в прогрессирование заболевания.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование 70 пациентов (27 мужчин и 43 женщины; средний возраст – $60,62 \pm 10,2$ года). Все пациенты соответствовали критериям Gold Coast (2020) диагностики болезни двигательного нейрона [18]. Для анализа скорости прогрессирования БАС в качестве ключевого показателя мы использовали объективный показатель – разницу в баллах по шкале ALSFRS-R с интервалом в 3 мес. Мы выделили 2 варианта прогрессирования болезни: быстрый и медленный. Под быстрым вариантом течения мы понимали кардинальное изменение образа жизни пациента в связи с утратой большинства навыков самообслуживания, которое развилось в течение 3 мес от момента появления первых симптомов заболевания; под медленным вариантом течения – сохранение у пациента всех навыков самообслуживания без использования вспомогательных средств в течение 3 мес от момента регистрации первых симптомов заболевания. Оценка проводилась ретроспективно специалистом, имеющим достаточный опыт ведения пациентов с БАС.

Нами была составлена анкета учета факторов риска, включающая следующие разделы: 1) базовая часть (основные сведения о пациенте, его образовании и социальном положении, география проживания); 2) анамнез болезни (появление первых симптомов, дебют и пр.); 3) клиническая картина (симптомы по основным группам мышц); 4) шкала ALSFRS-R (первичный

и повторный осмотр); 5) средовые факторы риска (23 признака, представленных в градации от наименьшей выраженности к наибольшей). Результаты повторной оценки по шкале ALSFRS-R были получены при телефонном анкетировании или при повторном визите пациента через 3 мес. Данные о факторах риска собраны при первичном обращении пациента. Все полученные показатели были внесены в единую электронную таблицу, которая в дальнейшем была проанализирована.

Для установления зависимости между течением и отдельными факторами внешней среды мы использовали метод множественного регрессионного анализа; для оценки структуры взаимосвязей между всеми включенными показателями, потенциально оказывающими влияние на течение болезни, — метод факторного анализа, который позволяет объединять наиболее коррелирующие переменные в ортогональный фактор (метод главных компонент); для выделения хорошо интерпретируемой матрицы факторов — метод вращения факторов, максимизирующий дисперсию («Вари-макс» нормализованный). Для расчетов применялся программный пакет Statistica 10.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова Минздрава России (протокол № 67 от 24.01.2024).

Результаты

В исследование были проспективно включены 70 пациентов, соответствующих критериям Gold Coast (2020) [18]. Средний возраст пациентов — $60,62 \pm 10,2$ года. Среди пациентов преобладали женщины — 61,4 % ($n = 43$), доля мужчин — 38,6 % ($n = 27$). Среднее время от начала

симптомов до включения в исследование и анкетирования составило 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от скорости прогрессирования болезни. Для каждой группы оценивалось влияние таких факторов, как пол, возраст, прием рилузола (независимо от длительности приема на момент включения в исследование), оценка скорости прогрессирования заболевания, динамика оценки по шкале ALSFRS-R, регион дебюта болезни, ходьба, вставание, вовлечение мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма (определялась как 0 — отсутствуют, 1 — слабовыраженные, 2 — выраженные), выраженность бульбарных симптомов (0 — нет, 1 — слабовыраженные, 2 — выраженные), изменение голоса, нарушение глотания, выраженность атрофии мышц языка и скелетных мышц, уровень образования пациента, уровень предшествующего стресса, курение, употребление алкоголя (оценивалось в баллах, независимо от вида алкоголя: 0 — никогда, 1 — раз в месяц или реже, 2 — 2–4 раза в месяц, 3 — 2–3 раза в неделю, 4 — 4 раза в неделю и более), потребление кофе, прием витамина Е, прием антиоксидантов, дефицит витамина D, употребление в пищу овощей и фруктов, контакт с тяжелыми металлами, физическая нагрузка, профессиональный спорт, прием статинов, наличие сахарного диабета, онкологических заболеваний и частых вирусных инфекций (независимо от этиологии) в анамнезе. Все факторы были ранжированы по примерной тяжести от 0 (отсутствие признака) до 3 (имеет значительное присутствие). Общая характеристика пациентов в зависимости от скорости прогрессирования болезни приведена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, факторы риска и сопутствующая патология в зависимости от скорости прогрессирования
Table 1. General characteristics of patients, risk factors and concomitant pathology depending on the rate of progression

Оцениваемый параметр Assessed parameter	Оценка скорости прогрессирования Estimation of rate of progression		
	Медленное Slow	Быстрое Rapid	<i>p</i>
Клинико-anamnestическая характеристика Clinical and anamnestic characteristics			
Средний возраст, лет Mean age, years	59,64	62,73	0,331696
Число мужчин, <i>n</i> Number of males, <i>n</i>	18	9	0,35606 $\chi^2 = 0,8517532$
Число женщин, <i>n</i> Number of females, <i>n</i>	33	10	
ALSFRS-R 1, %	38,24	36,73	0,219359
ALSFRS-R 2, %	35,28	31,07	0,140827
Терапия рилузолом, <i>n</i> Riluzole treatment, <i>n</i>	4	1	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Оцениваемый параметр Assessed parameter		Оценка скорости прогрессирования Estimation of rate of progression		
		Медленное Slow	Быстрое Rapid	<i>p</i>
Локализация дебюта, <i>n</i> (%) Onset localization, <i>n</i> (%)	Бульбарная форма Bulbar form	6 (12)	13 (68,5)	0,00006 $\chi^2 = 22,06656$
	Шейно-грудная форма Cervicothoracic form	26 (51)	4 (21)	
	Пояснично-крестцовая форма Lumbosacral form	19 (37)	2 (10,5)	
Образование, <i>n</i> (%) Education, <i>n</i> (%)	Высшее Higher	25 (49)	7 (37)	0,22588 $\chi^2 = 1,466667$
	Среднее Secondary	26 (51)	12 (63)	
Факторы риска Risk factors				
Предшествующий стресс, <i>n</i> (%) Preceding stress, <i>n</i> (%)	0 (отсутствует) 0 (absent)	17 (33,4)	6 (31,6)	0,13986 $\chi^2 = 5,479766$
	1 (легкий) 1 (mild)	9 (17,7)	4 (21,1)	
	2 (умеренный) 2 (moderate)	13 (25,4)	1 (5,2)	
	3 (выраженный) 3 (severe)	12 (23,5)	8 (42,1)	
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)		9 (17,6)	6 (31,6)	0,20800 $\chi^2 = 1,585294$
Употребление алкоголя, <i>n</i> (%) Alcohol consumption, <i>n</i> (%)		20 (39,2)	7 (36,8)	0,83803 $\chi^2 = 0,0417854$
Употребление кофе, <i>n</i> (%) Drinking coffee, <i>n</i> (%)		31 (60,8)	9 (47,3)	0,34064 $\chi^2 = 3,350828$
Прием витамина Е, <i>n</i> (%) Receiving vitamin E, <i>n</i> (%)		8 (15,7)	4 (21,1)	0,78597 $\chi^2 = 0,4816744$
Контакт с тяжелыми металлами, <i>n</i> (%) Contact with heavy metals, <i>n</i> (%)		3 (5,9)	1 (5,3)	0,80605 $\chi^2 = 0,4312276$
Профессиональный спорт, <i>n</i> (%) Professional sports, <i>n</i> (%)		10 (19,6)	7 (36,8)	0,13521 $\chi^2 = 2,231693$
Сопутствующая патология Comorbidities				
Сахарный диабет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)		3 (5,9)	2 (10,5)	0,50625 $\chi^2 = 0,4418033$
Онкологические заболевания в анамнезе, <i>n</i> (%) History of oncological diseases, <i>n</i> (%)		4 (7,8)	0	0,20138 $\chi^2 = 1,632368$
Вирусные заболевания, <i>n</i> (%) Infectious diseases, <i>n</i> (%)		27 (52,9)	10 (52,6)	0,03147 $\chi^2 = 4,627404$

Для оценки общей структуры взаимосвязи между переменными, потенциально влияющими на течение БАС, мы использовали метод многофакторного анализа, который позволяет объединять коррелирующие между собой переменные в единый ортогональный фактор, а остаточную дисперсию распределяет между остальными факторами. Нами проведен анализ 55 переменных у 70 исследуемых пациентов. Всего программой были выделены 5 ортогональных факторов. Основными факторообразующими переменными были возраст, пол, скорость прогрессирования заболевания, динамика

оценки по шкале ALSFRS-R, прием рилузола, уровень образования пациента, регион дебюта, ходьба, вставание, вовлечение мышц шеи, рефлексы орального автоматизма, изменение голоса, нарушение глотания, выраженность атрофии мышц, курение, употребление алкоголя, кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D, употребление в пищу овощей и фруктов, стресс, физическая нагрузка, травмы головы, сахарный диабет, вирусные инфекции в анамнезе, контакт с тяжелыми металлами, прием статинов. Основные факторообразующие переменные приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты факторного анализа риска быстрого прогрессирования заболевания у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом
Table 2. Results of factor analysis of risk for rapid disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Клинико-anamnestический признак Clinical and anamnesis feature	Ортогональный фактор Orthogonal factor				
	1	2	3	4	5
Возраст Age	0,538855	0,662961	−0,225189	0,519838	0,270682
Пол Gender	0,215014	0,075585	−0,202368	0,324132	0,640017
Оценка скорости прогрессирования заболевания Rate of disease progression	0,966099	0,417691	0,234341	0,659392	0,031017
ALSFRS-R 1	−0,268049	0,239991	0,309221	0,218403	0,183375
ALSFRS-R 2	0,213680	0,286173	0,265049	−0,620826	0,471880
Разница по ALSFRS-R ALSFRS-R difference	0,460354	0,519838	0,168403	−0,680381	0,450039
Прием рилузола Receiving riluzole	−0,034451	0,050140	−0,977164	−0,302233	0,205421
Образование Education	0,732618	0,258526	0,695025	0,530841	0,128786
Дебют Onset	−0,966099	0,695025	0,163078	0,519838	−0,307594
Ходьба Walking	0,846608	0,538141	0,519838	0,440950	0,530841
Вставание Standing up	0,831286	−0,265049	0,440950	0,159607	0,352112
Вовлечение мышц шеи Neck muscles involvement	0,966099	0,309221	0,405496	0,218403	0,101485
Рефлексы орального автоматизма Reflexes of oral automatism	0,034451	0,758074	0,177443	0,695025	0,085119
Голос Voice	−0,286358	0,813147	0,486467	0,751279	−0,171110
Глотание Swallowing	0,440950	0,928112	0,286173	0,651279	−0,205034
Выраженность атрофии мышц The severity of muscles atrophy	0,034451	0,688286	0,717691	−0,286358	0,324132

Окончание табл. 2
End of table 2

Клинико-anamnestический признак Clinical and anamnesis feature	Ортогональный фактор Orthogonal factor				
	1	2	3	4	5
Курение Smoking	−0,215014	0,134175	−0,257101	−0,215014	0,220261
Употребление алкоголя Alcohol consumption	−0,037227	0,134175	0,617484	−0,257101	0,270091
Предшествующий стресс Preceding stress	−0,302233	0,076967	0,530841	0,662961	0,519838
Физическая нагрузка Physical activity	0,352112	−0,368345	0,519838	0,561646	−0,286358
Употребление кофе Drinking coffee	0,058433	0,017484	0,299524	−0,505824	−0,302233
Травмы головы Head traumas	0,519838	0,617288	0,309221	−0,307594	−0,620826
Контакт с тяжелыми металлами Contact with heavy metals	0,766099	0,263569	0,239991	−0,620826	0,218403
Прием статинов Receiving statins	−0,107885	0,271991	0,286173	0,013409	0,220261
Прием антиоксидантов Receiving antioxidants	−0,077164	0,392730	−0,897069	0,218403	0,851474
Употребление овощей и фруктов Consumption of fruits and vegetables	−0,620826	0,036338	0,695025	−0,257101	0,324132
Дефицит витамина D Vitamin D deficiency	0,530841	0,324132	0,159607	0,286173	−0,561646
Сахарный диабет Diabetes mellitus	−0,108268	−0,928112	0,085119	0,417691	0,512119
Вирусные инфекции Viral infections	0,212130	0,101485	−0,171110	0,519838	0,450039
Общий вклад, % Total contribution, %	35	21	17	13	9

При анализе полученных данных нам удалось установить следующую систему взаимосвязей. Оценка скорости прогрессирования БАС прямо коррелировала с нарушением ходьбы, возможностью вставать, вовлечением мышц шеи, уровнем образования и уровнем контакта с тяжелыми металлами, что было объединено программой в первый фактор. Первый фактор имел тенденцию с разницей баллов по шкале ALSFRS-R (0,46). Второй фактор был скомпонован из значений рефлексов орального автоматизма, возможности самостоятельного глотания, изменения голоса, обратно коррелировал с наличием у пациентов сахарного диабета. Указанные переменные имели несильные связи со скоростью прогрессирования заболевания (0,41) и разницей

в значении баллов по шкале ALSFRS-R (0,51). Третий фактор выделен на основе значений приема рилузола и выраженности атрофий, и мы не отметили значимой взаимосвязи со скоростью прогрессирования заболевания (0,23) и разницей в баллах по шкале ALSFRS-R (0,16). Исходя из полученных нами данных, не обнаружено взаимосвязи с динамикой баллов по шкале ALSFRS-R таких переменных, как курение, алкоголь, употребление статинов и перенесенные вирусные инфекции.

Для статистического исследования структуры общей таблицы использован метод анализа соответствия, основанный на статистике X². Анализ соответствий позволяет визуально и численно определить структуру

Таблица 3. Основные клинические признаки, определяющие скорость прогрессирования бокового амиотрофического склероза
Table 3. Main clinical features determining the rate of amyotrophic lateral sclerosis progression

Признак Feature	Коэффициент регрессии (r) Regression coefficient (r)	Коэффициент Фишера Fisher's ratio	p
Мужской пол Male gender	0,41	2,54	0,09
Возраст Age	0,22	1,43	0,43
Высшее образование Higher education	−0,29	2,91	0,92
Изменение голоса Change of voice	0,39	3,21	0,08
Выраженность бульбарных симптомов Severity of bulbar symptoms	0,38	3,54	0,05
Выраженность рефлексов орального автоматизма Severity of oral automatism reflexes	0,32	2,35	0,15
Слабость мышц шеи Neck muscle weakness	0,28	2,43	0,23

Таблица 4. Основные факторы риска, определяющие скорость прогрессирования бокового амиотрофического склероза
Table 4. Main risk factors determining the rate of amyotrophic lateral sclerosis progression

Фактор риска Risk factor	Коэффициент регрессии (r) Regression coefficient (r)	Коэффициент Фишера Fisher's ratio	p
Уровень стресса Stress severity	0,48	3,45	0,04
Физическая нагрузка Physical activity	−0,41	3,21	0,07
Употребление кофе Coffee consumption	−0,30	0,69	0,40
Курение Smoking	0,15	1,54	0,21
Дефицит витамина D Vitamin D deficiency	−0,31	0,85	0,29
Употребление алкоголя Alcohol consumption	0,21	0,61	0,43
Частые вирусные инфекции Frequent viral infections	−0,34	0,44	0,46
Прием антиоксидантов Receiving antioxidants	−0,33	1,52	0,69
Травмы головы Head traumas	0,32	3,03	0,08
Профессиональный спорт Professional sports	0,30	2,65	0,10
Воздействие электромагнитного поля Effect of electromagnetic field	−0,35	1,45	0,24

таблицы большой размерности. В качестве нулевой гипотезы мы принимали независимость признаков между собой и прогрессированием БАС. В табл. 2 наблюдаемых значений мы выделили наиболее значимые показатели. У пациентов с быстрым прогрессированием заболевания чаще всего встречались низкий уровень образования, дебют болезни с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, затруднение при ходьбе и вставании; чаще это были пациенты мужского пола. Также была продемонстрирована значимость контакта с тяжелыми металлами, занятий профессиональным спортом и высокого уровня предшествующего стресса. У пациентов с медленным развитием заболевания отмечались высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D. Не было продемонстрировано взаимосвязи быстрого течения заболевания с такими признаками, как выраженность атрофии мышц, употребление в пищу овощей и фруктов, контакт с тяжелыми металлами, прием статинов, наличие в анамнезе онкологических заболеваний и сахарного диабета, курение.

Мы рассчитали коэффициент множественной линейной регрессии для отдельных клинических признаков заболевания (пол, возраст, уровень образования пациента, выраженность бульбарных симптомов, рефлексов орального автоматизма, изменение голоса, слабость мышц шеи) и для отдельных факторов риска прогрессирования БАС (уровень предшествующего стресса, физической нагрузки, употребление кофе, алкоголя, курение, дефицит витамина D, прием антиоксидантов, частые вирусные инфекции, травмы головы в анамнезе, профессиональный спорт, воздействие электромагнитного поля). Коэффициент множественной линейной регрессии для отдельных клинических признаков представлен в табл. 3, а для отдельных факторов риска — в табл. 4.

Обсуждение

Настоящее исследование подтверждает значительную гетерогенность БАС в отношении влияния факторов риска на скорость прогрессирования болезни. Полученные нами данные в ряде аспектов согласуются с данными литературы [9, 19–32], однако также демонстрируют определенные различия [33–35], что подчеркивает многогранность факторов, влияющих на течение заболевания.

Средний возраст в группе пациентов с медленным прогрессированием составил 59,64 года, тогда как в группе с быстрым прогрессированием — 62,73 года, что согласуется с предыдущими данными о том, что более старший возраст пациентов на момент дебюта болезни ассоциирован с более быстрым течением БАС [19].

Среднее время от начала симптомов до установления диагноза и включения пациентов в исследование соста-

вило 12 мес (95 % доверительный интервал 9,00–21,50), что соответствует данным международных исследований [20, 21], и меньше времени диагностической задержки, описанной в отдельных исследованиях, которое составляет 17,6 мес [33]. Данный факт может свидетельствовать о достаточно ранней диагностике БАС в нашей когорте пациентов.

Скорость прогрессирования БАС в рассматриваемой выборке была в большинстве случаев медленной, при этом более быстрое течение болезни наблюдалось при бульбарной форме заболевания, что соответствует данным литературы об ассоциации быстрого течения болезни с бульбарными нарушениями [22, 23]. Более медленное прогрессирование наблюдалось при шейно-грудной и пояснично-крестцовой форме БАС, что также согласуется с данными предыдущих исследований [24].

В настоящее время проводится большое число исследований, оценивающих влияние факторов окружающей среды на риск развития БАС [36–38], однако, несмотря на важность этих факторов, рассмотрению их роли в прогрессировании болезни посвящены единичные работы [39]. Полученные нами данные подтверждают корреляцию с быстрым прогрессированием БАС таких факторов, как контакт с тяжелыми металлами [9, 25], занятие профессиональным спортом [9, 26], высокий уровень стресса, приводящий к ухудшению эмоционального состояния пациентов [27]. Нами обнаружена умеренная корреляция низкого уровня образования с быстрым прогрессированием болезни, что согласуется с данными исследований, также демонстрирующих возможную связь этих факторов с повышенным риском развития БАС и быстрым прогрессированием заболевания [28]. Также с высокой скоростью прогрессирования коррелировали слабость мышц шеи и выраженность рефлексов орального автоматизма, которые часто наблюдаются при бульбарной форме болезни, а также затруднение при ходьбе и вставании.

Подтверждена ранее описанная корреляция высокого уровня физической нагрузки [29, 30], частого употребления кофе [31], приема антиоксидантов [32] с медленным темпом развития симптомов БАС. Показано, что дефицит витамина D ассоциирован с более медленным течением болезни, что расходится с ранее полученными данными [34, 35] и может быть связано с особенностями выборки в нашем исследовании. Данное положение нуждается в уточнении с привлечением большей когорты пациентов.

При анализе течения и темпа прогрессирования БАС в зависимости от выраженности атрофии мышц, употребления в пищу овощей и фруктов, контактов с тяжелыми металлами, приема статинов, наличия в анамнезе онкологических заболеваний и сахарного диабета каких-либо закономерностей не выявлено.

В нашей выборке пациентов при проведении факторного анализа не выявлено сильной корреляции

между факторами риска и скоростью прогрессирования БАС, что, вероятно, обусловлено высокой гетерогенностью заболевания и ограниченным размером выборки. Обнаруженные признаки с умеренной и слабой корреляцией со скоростью прогрессирования БАС следует учитывать при построении в будущем математических моделей прогрессирования болезни и более детально исследовать патогенетические механизмы.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшой объем представленной выборки пациентов для оценки многообразия средовых факторов, отсутствие данных о результатах генетического исследования у части пациентов, небольшой период наблюдения (3 мес), отсутствие оценки конечных точек разрешения болезни (переход на искусственную вентиляцию легких или летальный исход). Требуется объединение усилий неврологов и генетиков для более детального анализа влияний средовых факторов риска на течение болезни двигательного нейрона с учетом конкретных мутаций.

Выводы

Боковой амиотрофический склероз представляет собой гетерогенное заболевание, которое требует индивидуального подхода к диагностике и лечению. Несмотря на то что заболевание было описано более 150 лет назад, факторы риска, влияющие на его прогрессирование, остаются недостаточно изученными. Полученные нами данные подтверждают значимость таких факторов, как низкий уровень образования пациента, дебют с бульбарных симптомов и вовлечения мышц шеи, выраженность рефлексов орального автоматизма, трудности при ходьбе и вставании, контакт с тяжелыми металлами, занятие профессиональным спортом и высокий уровень стресса, с быстрым прогрессированием БАС. С медленным развитием симптомов болезни коррелировали высокий уровень физической нагрузки, частое употребление кофе, прием антиоксидантов, дефицит витамина D. Учитывая перспективность новых подходов к лечению, выявление факторов риска быстрого прогрессирования заболевания может внести существенный вклад в будущие исследования и оценку эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van Es M.A., Hardiman O., Chio A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2017;390(10107):2084–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4
2. Masrori P., van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: A clinical review. *Eur J Neurol* 2020;27(10):1918–29. DOI: 10.1111/ene.14393
3. Akçimen F., Lopez E.R., Landers J.E. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: Translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet* 2023;24(9):642–58. DOI: 10.1038/s41576-023-00592-y
4. McGuigan A., Blair H.A. Tofersen: A review in amyotrophic lateral sclerosis associated with *SOD1* mutations. *CNS Drugs* 2025. DOI: 10.1007/s40263-025-01204-5
5. Wei Y., Zhong S., Yang H. et al. Current therapy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A review on past and future therapeutic strategies. *Eur J Med Chem* 2024;272:116496. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116496
6. Andrew A.S., Bradley W.G., Peipert D. et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: A regional United States case-control study. *Muscle Nerve* 2021;63(1):52–9. DOI: 10.1002/mus.27085
7. Newell M.E., Adhikari S., Halden R.U. Systematic and state-of-the-science review of the role of environmental factors in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or Lou Gehrig's disease. *Sci Total Environ* 2022;817:152504. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152504
8. Duan Q.Q., Jiang Z., Su W.M. et al. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: A global meta-summary. *Front Neurosci* 2023;17:1177431. DOI: 10.3389/fnins.2023.1177431
9. Goutman S.A., Savelieff M.G., Jang D.G. et al. The amyotrophic lateral sclerosis exposome: Recent advances and future directions. *Nat Rev Neurol* 2023;19(10):617–34. DOI: 10.1038/s41582-023-00867-2
10. Van Eijk R.P.A., de Jongh A.D., Nikolakopoulos S. et al. An old friend who has overstayed their welcome: The ALSFRS-R total score as primary endpoint for ALS clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021;22(3–4):300–7. DOI: 10.1080/21678421.2021.1879865
11. Rooney J., Burke T., Vajda A. et al. What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(5):381–5. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314661
12. Sun C., Chen Y., Xu L. et al. Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale as a novel tool to measure disease progression. *Biomedicine* 2025;13:178. DOI: 10.3390/biomedicine13010178
13. Fournier C.N. Considerations for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Clinical Trial Design. *Neurotherapeutics* 2022;19(4):1180–92. DOI: 10.1007/s13311-022-01271-2
14. Brylev L., Demeshonok V.S., Ataulina A.I. et al. Validity and reliability of the Russian version of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Neurol Sci* 2024;45(1):187–9. DOI: 10.1007/s10072-023-06979-3
15. Babu S., Macklin E.A., Jackson K.E. et al. Selection design phase II trial of high dosages of tamoxifen and creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;21(1–2):15–23. DOI: 10.1080/21678421.2019.1672750
16. Miller T., Cudkovic M., Shaw P.J. et al. Phase 1–2 trial of antisense oligonucleotide tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med* 2020;383(2):109–19. DOI: 10.1056/NEJMoa2003715
17. Taylor A.A., Fournier C., Polak M. et al. Pooled resource open-access ALS clinical trials consortium. Predicting disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(11):866–75. DOI: 10.1002/acn3.348
18. Shefner J.M., Al-Chalabi A., Baker M.R. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1975–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.04.005
19. Chiò A., Moglia C., Canosa A. et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology* 2020;94(8):e802–10. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008869
20. Fang T., Pacut P., Bose A. et al. Clinical and genetic factors affecting diagnostic timeline of amyotrophic lateral sclerosis: A 15-year retrospective study. *Neurol Res* 2024;46(9):859–67. DOI: 10.1080/01616412.2024.2362578

21. Richards D., Morren J.A., Pioro E.P. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2020;417:117054. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117054
22. Calvo A., Moglia C., Lunetta C. et al. Factors predicting survival in ALS: A multicenter Italian study. *J Neurol* 2017;264(1):54–63. DOI: 10.1007/s00415-016-8313-y
23. Sánchez-Martínez C.M., Choreño-Parra J.A., Nuñez-Orozco L. et al. A retrospective study of the clinical phenotype and predictors of survival in non-Caucasian Hispanic patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2019;19(1):261. DOI: 10.1186/s12883-019-1459-3
24. Talman P., Duong T., Vucic S. et al. Identification and outcomes of clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: Australian National Motor Neuron Disease observational cohort. *BMJ Open* 2016;6(9):e012054. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012054
25. Jang D.G., Dou J., Koubek E.J. et al. Metal mixtures associate with higher amyotrophic lateral sclerosis risk and mortality independent of genetic risk and correlate to self-reported exposures: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025;96(4):329–39. DOI: 10.1136/jnnp-2024-333978
26. Chapman L., Cooper-Knock J., Shaw P.J. Physical activity as an exogenous risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: A review of the evidence. *Brain* 2023;146(5):1745–57. DOI: 10.1093/brain/awac470
27. Prell T., Steinbach R., Witte O.W., Grosskreutz J. Poor emotional well-being is associated with rapid progression in amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 2019;16:100198. DOI: 10.1016/j.ensci.2019.100198
28. Zhang L., Tang L., Xia K. et al. Education, intelligence, and amyotrophic lateral sclerosis: A Mendelian randomization study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(9):1642–7. DOI: 10.1002/actn.3.51156
29. Fenili G., Scaramazza S., Ferri A. et al. Physical exercise in amyotrophic lateral sclerosis: A potential co-adjuvant therapeutic option to counteract disease progression. *Front Cell Dev Biol* 2024;12:1421566. DOI: 10.3389/fcell.2024.1421566
30. Park D., Kwak S.G., Park J.S. et al. Can therapeutic exercise slow down progressive functional decline in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A meta-analysis. *Front Neurol* 2020;11:853. DOI: 10.3389/fneur.2020.00853
31. Huin V., Blum D., Delforge V. et al. Caffeine consumption outcomes on amyotrophic lateral sclerosis disease progression and cognition. *Neurobiol Dis* 2024;199:106603. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106603
32. Eom J., Son B., Kim S.H., Park Y. Relationship between dietary total antioxidant capacity and the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrients* 2022;14(16):3264. DOI: 10.3390/nu14163264
33. Marques Couto C., de Melo Queiroz E., Nogueira R. et al. Brazilian multicentre study on the clinical and epidemiological profiles of 1116 patients with amyotrophic lateral sclerosis and its phenotypic variants. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2022;23(5–6):353–62. DOI: 10.1080/21678421.2021.2007953
34. Libonati L., Onesti E., Gori M.C. et al. Vitamin D in amyotrophic lateral sclerosis. *Funct Neurol* 2017;32(1):35–40. DOI: 10.11138/fneur/2017.32.1.035
35. Juntas-Morales R., Pageot N., Marin G. et al. Low 25OH vitamin D blood levels are independently associated with higher amyotrophic lateral sclerosis severity scores: Results from a prospective study. *Front Neurol* 2020;11:363. DOI: 10.3389/fneur.2020.00363
36. Wang M.D., Little J., Gomes J. et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2017;61:101–30.
37. Filippini T., Tesaro M., Fiore M. et al. Environmental and occupational risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: A population-based case-control study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(8):2882. DOI: 10.3390/ijerph17082882
38. Kekenadze M., Nebadze E., Kvirkvelia N. et al. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis in Georgia. *Georgian Med News* 2023;336:91–4.
39. Westeneng H.J., Debray T.P.A., Visser A.E. et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: Development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 2018;17:423–33. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова: разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов, подготовка текста статьи;

Д.С. Дружинин: разработка концепции исследования, выполнение практической части, оценка полученных результатов;

Т.М. Алексеева: разработка концепции исследования;

В.С. Демешонко: выполнение практической части, оценка полученных результатов.

Authors' contributions

A. Yu. Smirnova: development of the research concept, implementation of the practical part, evaluation of the obtained results, preparation of the text of the article;

D.S. Druzhinin: development of the research concept, implementation of the practical part, evaluation of the obtained results;

T.M. Alekseeva: development of the research concept;

V.S. Demeshonok: implementation of the practical part, evaluation of the obtained results.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Смирнова / A.Yu. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-0076-2593>

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

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

В.С. Демешонко / V.S. Demeshonok: <https://orcid.org/0000-0003-3379-9069>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол № 67 от 24.01.2024. 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 V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, protocol No. 67 dated January 24, 2024. All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-48-57>

Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан (Россия)

Е.В. Первушина, М.А. Кутлубаев, К.З. Бахтиярова*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3***Контакты:** Мансур Амирович Кутлубаев mansur.kutlubaev@yahoo.com

Введение. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – дегенеративное заболевание нервной системы, распространенность которого значительно варьирует в разных регионах мира. Эпидемиологические исследования БАС в Российской Федерации немногочисленны.

Цель исследования – проанализировать эпидемиологические особенности БАС в Республике Башкортостан (РБ) по данным единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения и его клинические характеристики по данным больничного регистра за период 2013–2024 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ электронных медицинских карт всех пациентов, проживающих в РБ, которым в течение анализируемого периода был установлен диагноз G12.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Исследование клинических характеристик пациентов с БАС выполнено с использованием данных больничного регистра, который велся с 2013 г.

Результаты. Первичная заболеваемость БАС в РБ за период 2013–2024 гг. выросла с 0,7 до 1,1–1,3 случая на 100 тыс. населения. Общая заболеваемость БАС за данный период увеличилась более чем в 3 раза – с 0,8 до 2,7 случая на 100 тыс. населения. Первые проявления болезни чаще отмечались в возрасте 53–66 лет, среди пациентов преобладали жители села (59,5 %), люди физического труда (48,3 %). Мужчины чаще болели БАС в группе с дебютом до 45 лет ($p = 0,028$), у женщин чаще отмечалась бульбарная форма болезни ($p = 0,046$). Диагноз устанавливался в среднем через год после появления первых симптомов болезни.

Выводы. За 2013–2024 гг. отмечался рост заболеваемости БАС, который, вероятно, отражает улучшение диагностики данного заболевания в РБ. Будущие исследования должны уточнить роль средовых и биологических факторов в развитии БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, эпидемиология, заболеваемость, фактор риска

Для цитирования: Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Бахтиярова К.З. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Республике Башкортостан (Россия). Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):48–57. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-48-57>

Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan (Russia)

E. V. Pervushina, M. A. Kutlubaev, K. Z. Bakhtiyarova*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia***Contacts:** Mansur Amirovich Kutlubaev mansur.kutlubaev@yahoo.com

Background. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disease of the nervous system, the prevalence of which varies considerably in different regions of the world. Epidemiologic studies of ALS in the Russian Federation are scarce.

Aim. To analyze the epidemiological features of ALS in the Republic of Bashkortostan (RB) according to the data of the unified state information system in the field of health care and clinical characteristics according to the hospital register for the period 2013–2024.

Materials and methods. A retrospective analysis of electronic medical records of all patients living in the RB who were diagnosed with G12.2 according to the 10th revision of the International Classification of Diseases within analyzed period was performed. The study of clinical characteristics of patients with ALS was done using data from the hospital registry, which was maintained since 2013.

Results. The primary incidence of ALS in RB increased from 0.7 to 1.1–1.3 cases per 100,000 population over the period 2013–2024. The overall incidence of ALS for this period increased more than 3-fold, from 0.8 to 2.7 cases per 100 thousand population. The first manifestations of the disease were more often noted at the age of 53–66 years, among patients prevailed rural residents (59.5 %), people of physical labor (48.3 %). Men were more often suffered from ALS in the group with onset before the age of 45 years ($p = 0.028$), women more often had bulbar form of the disease ($p = 0.046$). The diagnosis was established on average one year after the development of the first symptoms of the disease.

Conclusion. There was an increase in the incidence of ALS over 2012–2024, which probably reflects improved detection of the disease in the RB. Future studies should clarify the role of environmental and biological factors in the development of ALS.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, epidemiology, morbidity, risk factor

For citation: Pervushina E.V., Kutlubayev M.A., Bakhtiyarova K.Z. Clinical and epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan (Russia). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):48–57. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-48-57>

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — тяжелое дегенеративное заболевание нервной системы, приводящее к постепенной гибели мотонейронов и проявляющееся прогрессирующими двигательными нарушениями. Клиническая картина болезни характеризуется значительной гетерогенностью и определяется возрастом дебюта, начальными проявлениями, темпом прогрессирования, степенью вовлечения центрального и периферического нейрона, наличием немоторных симптомов. Средняя продолжительность жизни пациентов составляет около 2–3 лет. В настоящее время нет патогенетического лечения, значимо влияющего на течение БАС [1–3].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность БАС значительно варьирует в разных регионах мира. Например, в Эквадоре общая заболеваемость БАС составляет около 0,26 случая на 100 тыс. населения, в Японии — 23,5 случая на 100 тыс. населения [4]. В Российской Федерации проводились единичные исследования по эпидемиологии БАС. В одном из округов Москвы общая заболеваемость составила 1,25 случая (95 % доверительный интервал 0,78–1,89) на 100 тыс. населения [5], а в Красноярском крае — 0,5 случая на 100 тыс. населения в течение года [6]. Столь большая вариабельность может быть связана как с организационными (доступность специализированной медицинской помощи, низкая выявляемость болезни), так и с медико-биологическими (частота определенных полиморфизмов в разных этнических группах, влияние окружающей среды) и прочими факторами.

Республика Башкортостан (РБ) — субъект Российской Федерации с населением около 4 млн человек, доля городского населения — 62 %, по этническому составу около 90 % составляют русские, башкиры и татары. Столица — г. Уфа, с населением 1,163 млн человек. В республике развита нефтеперерабатывающая

промышленность, а также зерно-животноводческое направление сельского хозяйства [7]. Уникальные этногеографические и социально-экономические особенности региона обуславливают особенности эпидемиологии мультифакториальных болезней. В связи с этим актуально изучение клинко-эпидемиологических особенностей БАС в РБ. Это позволит оптимизировать планирование медицинской помощи при данном заболевании, а также улучшить понимание закономерностей, лежащих в основе вариабельности его распространенности.

Цель исследования — проанализировать эпидемиологические особенности БАС в РБ по данным единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения и его клинические характеристики по данным больничного регистра за период 2013–2024 гг.

Материалы и методы

Для оценки первичной и общей заболеваемости БАС проведен ретроспективный анализ электронных медицинских карт всех пациентов, проживающих в РБ, которым был установлен диагноз БАС (G12.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) за период 2013–2024 гг. Анализировались доступные клинко-anamnestические данные осмотра пациентов врачом-неврологом, результаты лабораторных исследований, электромиографии, магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга. Если имеющиеся данные соответствовали диагностическим критериям БАС [1], пациентов включали в анализ с регистрацией половозрастных характеристик, места жительства, продолжительности жизни.

Исследование клинических характеристик пациентов с БАС было выполнено с использованием данных больничного регистра, который велся с 2013 г. В регистр включались все случаи БАС, выявленные в Республиканской клинической больнице им. Г.Г. Куватова

с 2013 г. и отделе неврологии терапевтического отделения клиники Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа) с 2020 г. В указанные медицинские организации III уровня традиционно направляются пациенты с подозрением на БАС и другие редкие болезни нервной системы со всей республики. Регистрировали демографические, антропометрические данные, возраст на момент установления диагноза и возникновения первых симптомов, место жительства, вид трудовой деятельности на момент осмотра, до выхода на пенсию или установления инвалидности, социальный статус на момент установления диагноза (работает, безработный, пенсионер, инвалид), уровень образования (высшее, среднее или среднее специальное, неполное среднее), форма болезни (спинальная, бульбарная, БАС-плюс, первичный латеральный склероз, генерализованная). Рассчитывали время с момента возникновения первых симптомов до установления диагноза (мес), продолжительность болезни (мес) от момента возникновения первых симптомов и момента установления диагноза. Оценивали тяжесть болезни по шкале King's College Hospital (Лондон) [8] ретроспективно на основании имеющихся клинических данных на момент установления диагноза, а затем проспективно. Рассчитывали скорость прогрессирования болезни по формуле: $48 - \text{балл по ALFRS-R (Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale)}$ на момент установления диагноза/длительность болезни в месяцах до первой оценки [9, 10]. Темп прогрессирования в условных единицах считался медленным при показателе $<0,45$, быстрым — от 0,45 до 0,54 и стремительным — от 0,55 и более.

Для статистического анализа использована программа IBM SPSS Statistics v.27 (IBM, США). Применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Бинарные данные сравнивали с помощью параметра χ^2 , счетные — с помощью теста Манна–Уитни,

для сравнения счетных данных в более чем 2 группах использовали тест Краскела–Уоллиса. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты

Первичная заболеваемость БАС в РБ за период 2013–2024 гг. варьировала в пределах 0,7–1,3 случая на 100 тыс. населения. До 2020 г. включительно данный показатель не превышал 1 случай на 100 тыс. населения, а с 2021 г. сохранялся на уровне 1,1–1,3 случая. Динамика показателя общей заболеваемости БАС в РБ за анализируемый период характеризовалась явным ростом: если в 2013 г. он составил 0,8 случая на 100 тыс. населения, то в 2024 г. — уже 2,7 случая на 100 тыс. населения. Относительное снижение показателя наблюдалось лишь в 2020 г., во время активного распространения новой коронавирусной инфекции (рис. 1).

Анализ клинико-демографических показателей продемонстрировал, что БАС чаще всего выявлялся у пациентов в возрасте 55–67 лет, в то время как первые проявления болезни чаще отмечались в 53–66 лет. У 74,7 % пациентов первые симптомы БАС появились в возрасте 45–70 лет, типичном для данного заболевания, у 6,6 % — до 45 лет, а у 17,7 % — после 70 лет. Соотношение мужчин и женщин при БАС было одинаковым. По социальному статусу преобладали пенсионеры, что связано с относительным поздним началом болезни. По характеру трудовой деятельности до половины пациентов занимались физическим трудом, у 28 % пациентов данных по виду трудовой деятельности не получено. По уровню образования большинство (61 %) имели среднее или среднее специальное образование. Более половины пациентов (59,5 %) проживали в сельских районах РБ.

В 55 % случаев у пациентов отмечалась спинальная форма БАС, в 28 % — бульбарная. Форма «БАС-плюс» встречалась у 4,3 % пациентов и в основном представлена сочетанием БАС с лобно-височной деменцией [2, 3], в единичных случаях наблюдалось

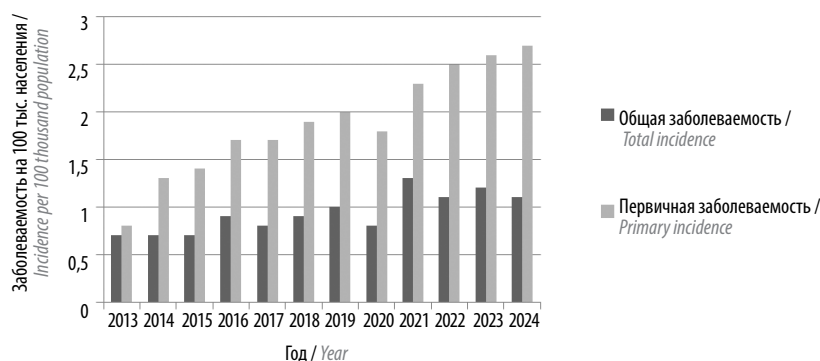


Рис. 1. Общая и первичная заболеваемость боковым амиотрофическим склерозом в Республике Башкортостан за 2013–2024 гг.

Fig. 1. Total and primary incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Republic of Bashkortostan in 2013–2024

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в Республике Башкортостан
Table 1. Clinical and demographic indicators of amyotrophic lateral sclerosis patients in the Republic of Bashkortostan

Показатель Parameter	Значение Value	Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет (медиана, МКР) Age, years (median, IQR)	61 [55,75; 67,25]	Возраст первых проявлений, лет (медиана, МКР) Age of onset, years (median, IQR)	59 [53,00; 66,00]
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	239 (50,9) 231 (49,1)	Возраст начала заболевания, <i>n</i> (%): Age of onset, <i>n</i> (%): <45 лет <45 years 45–70 лет 45–70 years >70 лет >70 years нет данных no data	31 (6,6) 351 (74,7) 83 (17,7) 5 (1,1)
Место жительства, <i>n</i> (%): Residency, <i>n</i> (%): Уфа Ufa другие города other cities районы districts	116 (24,7) 75 (15,8) 279 (59,5)	Время от появления симптомов до установления диагноза, мес (медиана, МКР) Time from onset to diagnosis, months (median, IQR)	12 [7,00; 19,00]
Занятость, <i>n</i> (%): Occupation, <i>n</i> (%): работающие employed неработающие unemployed пенсионеры retired нет данных no data	149 (31,7) 56 (11,9) 263 (56,0) 2 (0,4)	Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the onset, months (median, IQR)	29 [19,00; 41,50]
Тип трудовой деятельности, <i>n</i> (%): Type of work, <i>n</i> (%): интеллектуальная intellectual физическая physical нет данных no data	111 (23,6) 227 (48,3) 132 (28,1)	Продолжительность заболевания с момента установления диагноза, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the moment of diagnosis, months (median, IQR)	13,5 [8,00; 23,00]
Уровень образования, <i>n</i> (%): Education level, <i>n</i> (%): высшее higher education среднее/среднее специальное secondary professional education неполное среднее incomplete secondary education нет данных no data	113 (24,0) 289 (61,5) 15 (3,2) 53 (11,3)	Скорость прогрессирования (медиана, МКР) Rate of progression (median, IQR)	1,13 [0,56; 2,00]
Форма заболевания, <i>n</i> (%): The form of the disease, <i>n</i> (%): спинальная spinal бульбарная bulbar диффузная diffuse БАС-плюс ALS-plus первичный латеральный склероз primary lateral sclerosis нет данных no data	260 (55,3) 132 (28,1) 7 (1,5) 20 (4,3) 9 (1,9) 42 (8,9)	Темп прогрессирования, <i>n</i> (%): Progression rate, <i>n</i> (%): медленный (<0,45) slow (<0.45) быстрый (0,45–0,54) fast (0.45–0.54) стремительный (>0,54) impetuous (>0.54) нет данных no data	69 (14,7) 19 (4,0) 268 (57,0) 114 (24,3)
		Стадия болезни по системе King's College Hospital, <i>n</i> (%): King's College Hospital stage, <i>n</i> (%): I II III IVa IVb нет данных no data	19 (4,0) 100 (21,3) 66 (14,0) 74 (15,7) 98 (20,9) 113 (24,0)

Примечание. Здесь и далее в таблицах: МКР – межквартильный размах.
Note. Here and further in the tables: IQR – interquartile range.

Таблица 2. Клинико-демографические показатели пациентов с бульбарной и спинальной формами бокового амиотрофического склероза
Table 2. Clinical and demographic indicators of patients with bulbar and spinal forms of amyotrophic lateral sclerosis

Показатель Parameter	Спинальный дебют (<i>n</i> = 214) Spinal onset (<i>n</i> = 214)	Бульбарный дебют (<i>n</i> = 110) Bulbar onset (<i>n</i> = 110)	<i>p</i>
Возраст, лет (медиана, МКР) Age, years (median, IQR)	60 [54,00; 66,00]	62 [56,50; 68,50]	0,009
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	117 (54,7) 97 (45,3)	47 (42,7) 63 (57,3)	0,046
Место жительства, <i>n</i> (%): Residency, <i>n</i> (%): Уфа Ufa другие города other cities районы districts	47 (22,0) 36 (16,8) 131 (61,2)	22 (20,0) 16 (14,5) 72 (65,5)	0,904
Занятость, <i>n</i> (%): Occupation, <i>n</i> (%): работающие employed неработающие unemployed пенсионеры retired	93 (43,5) 24 (11,2) 97 (45,3)	29 (26,4) 11 (10,0) 70 (63,6)	0,004
Тип трудовой деятельности, <i>n</i> (%): Type of work, <i>n</i> (%): интеллектуальная intellectual физическая physical нет данных no data	64 (29,9) 138 (64,5) 12 (5,6)	38 (34,5) 65 (59,1) 7 (6,4)	0,372
Уровень образования, <i>n</i> (%): Education level, <i>n</i> (%): высшее higher education среднее/среднее специальное secondary professional education неполное среднее incomplete secondary education нет данных no data	60 (28,0) 131 (61,2) 7 (3,3) 16 (7,5)	34 (30,9) 58 (52,7) 8 (7,3) 10 (9,1)	0,164
Возраст первых проявлений, лет (медиана, МКР) Age of onset, years (median, IQR)	59 [53,00; 64,00]	60 [55,00; 67,5]	0,011
Время от первых симптомов до установления диагноза, мес (медиана, МКР) Time from onset to diagnosis, months (median, IQR)	12 [7,00; 19,00]	10 [6,00; 15,00]	0,023
Возраст начала заболевания, <i>n</i> (%): Age of onset, <i>n</i> (%): <45 лет <45 years 45–70 лет 45–70 years >70 лет >70 years	19 (8,9) 170 (79,4) 25 (11,7)	6 (5,5) 86 (78,2) 18 (6,4)	0,314

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Спинальный дебют (<i>n</i> = 214) Spinal onset (<i>n</i> = 214)	Булбарный дебют (<i>n</i> = 110) Bulbar onset (<i>n</i> = 110)	<i>p</i>
Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the onset, months (median, IQR)	32,0 [22,0; 43,00]	27 [17,50; 35,50]	0,007
Продолжительность заболевания с момента установления диагноза, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the moment of diagnosis, months (median, IQR)	15,0 [10,00; 29,00]	12,0 [7,00; 21,00]	0,032
Темп прогрессирования (медиана, МКР) Rate of progression (median, IQR)	1,23 [0,68; 2,10]	1,54 [1,00; 2,82]	<0,001
Темп прогрессирования, <i>n</i> (%): Progression rate, <i>n</i> (%):			
медленный (<0,45) slow (<0.45)	51 (23,8)	5 (4,5)	<0,001
быстрый (0,45–0,54) fast (0.45–0.54)	11 (5,1)	6 (5,5)	
стремительный (>0,54) impetuous (>0.54)	152 (71,0)	99 (90,0)	
Стадия болезни по системе King's College Hospital, <i>n</i> (%): King's College Hospital stage, <i>n</i> (%):			
I	11 (5,1)	7 (6,4)	<0,001
II	82 (38,3)	10 (9,1)	
III	45 (21,0)	13 (11,8)	
IVa	31 (14,5)	32 (29,1)	
IVb	145 (21,0)	48 (43,6)	

сочетание с глазодвигательными, экстрапирамидными нарушениями [10]. Диагноз устанавливался в среднем через 12 мес после появления первых симптомов. Темп прогрессирования болезни у большинства пациентов (57 %) оценивался как стремительный. Медиана продолжительности жизни составила 29 мес от момента появления первых симптомов. Большинству пациентов (до 21 %) диагноз БАС был установлен на II или IVb (терминальной) стадии болезни; диагноз на начальной стадии был установлен только у 4 % пациентов (табл. 1).

Сравнительный анализ пациентов с бульбарной и спинальной формами БАС выявил ряд различий. Пациенты с бульбарной формой были старше, соответственно среди них было больше пенсионеров, по половому составу преобладали женщины. Продолжительность жизни пациентов с бульбарной формой была меньше, темп прогрессирования болезни в боль-

шинстве случаев был стремительным, диагноз устанавливался раньше, чем при спинальной форме, но в то же время чаще в терминальной стадии (табл. 2).

Сравнительный анализ групп пациентов с дебютом болезни в разных возрастных группах показал, что среди лиц с ранним началом болезни преобладали мужчины (76 %), у них отмечался относительно более медленный темп прогрессирования болезни и, соответственно, большая продолжительность жизни, чем в 2 других группах. Среди пациентов с поздним началом БАС было больше пациентов с неполным средним образованием, что, вероятно, связано с социально-экономическими условиями послевоенного времени, на которое пришлось годы юности названных лиц. В группе с поздним началом диагноз достоверно чаще устанавливался на терминальной стадии болезни, нежели в группе пациентов с ранним началом (табл. 3).

Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов с началом болезни в разных возрастных группах
Table 3. Clinical and demographic parameters of patients with disease onset in different age groups

Показатель Parameter	Раннее начало (<45 лет) (n = 25) Early onset (<45 years) (n = 25)	Типичное начало (45–70 лет) (n = 256) Typical onset (45–70 years) (n = 256)	Позднее начало (>70 лет) (n = 43) Late onset (>70 years) (n = 43)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	19 (76,0) 6 (24,0)	123 (48,0) 133 (52,0)	22 (51,2) 21 (48,8)	0,028
Место жительства, n (%): Residency, n (%): Уфа Ufa другие города other cities районы districts	6 (24,0) 4 (16,0) 15 (60,0)	50 (19,5) 43 (16,8) 163 (63,7)	14 (32,6) 4 (9,3) 25 (58,1)	0,344
Занятость, n (%): Occupation, n (%): работающие employed неработающие unemployed пенсионеры retired	18 (75,0) 6 (25,0) 0	102 (40,0) 29 (11,4) 124 (48,6)	2 (4,7) 0 41 (95,3)	<0,001
Тип трудовой деятельности, n (%): Type of work, n (%): интеллектуальная intellectual физическая physical нет данных no data	10 (40,0) 15 (60,0) 0	76 (29,7) 167 (65,2) 13 (5,1)	16 (37,2) 21 (48,8) 6 (14,0)	0,274
Уровень образования, n (%): Education level, n (%): высшее higher education среднее/среднее специальное secondary professional education неполное среднее incomplete secondary education нет данных no data	8 (32,0) 16 (64,0) 0 1 (4,0)	70 (27,3) 157 (61,3) 10 (4,0) 19 (7,4)	16 (37,2) 16 (37,2) 5 (11,6) 6 (14,0)	0,022
Форма заболевания, n (%): Disease form, n (%): бульбарная bulbar спинальная spinal	19 (76,0) 6 (24,0)	170 (66,4) 86 (33,6)	25 (58,1) 18 (41,9)	0,314
Возраст первых проявлений, лет (медиана, МКР) Age of onset, years (median, IQR)	35,0 [30,50; 41,00]	59,0 [54,00; 63,00]	72,0 [71,00; 75,00]	0,0001
Время от первых симптомов до установле- ния диагноза, мес (медиана, МКР) Time from onset to diagnosis, months (median, IQR)	9,0 [6,00; 17,50]	12,0 [7,00; 18,00]	10,0 [6,50; 19,00]	0,079

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Раннее начало (<45 лет) (n = 25) Early onset (<45 years) (n = 25)	Типичное начало (45–70 лет) (n = 256) Typical onset (45–70 years) (n = 256)	Позднее начало (>70 лет) (n = 43) Late onset (>70 years) (n = 43)	p
Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the onset of the first symptoms, months (median, IQR)	42,5 [33,00; 57,25]	29 [21,00; 41,00]	24 [16,50; 36,50]	0,006
Продолжительность заболевания с момента установления диагноза, мес (медиана, МКР) Duration of the disease from the moment of diagnosis, months (median, IQR)	31,0 [19,75; 40,00]	14,0 [9,00; 24,00]	11,0 [5,50; 18,50]	0,002
Темп прогрессирования (медиана, МКР) Rate of progression (median, IQR)	0,84 [0,46; 2,48]	1,33 [0,73; 2,11]	1,57 [0,90; 3,24]	0,075
Темп прогрессирования, n (%): Progression rate, n (%): медленный (<0,45) slow (<0.45) быстрый (0,45–0,54) fast (0.45–0.54) стремительный (>0,54) impetuous (>0.54)	7 (28,0) 0 18 (72,0)	45 (17,6) 15 (5,9) 196 (76,6)	4 (9,3) 2 (4,7) 37 (86,0)	0,257
Стадия болезни по системе King's College Hospital, n (%): King's College Hospital stage, n (%): I II III IVa IVb	3 (12,0) 9 (36,0) 7 (28,0) 5 (20,0) 1 (4,0)	12 (4,7) 75 (29,3) 43 (16,8) 54 (21,1) 72 (28,1)	3 (7,0) 8 (18,6) 8 (18,6) 4 (9,3) 20 (46,5)	0,016

Обсуждение

В работе впервые проведен анализ динамики клинико-эпидемиологических показателей БАС в РБ за последние 12 лет. Первичная заболеваемость БАС в республике составила 1,1–1,2 случая на 100 тыс. населения, что можно расценивать как относительно низкий показатель при сопоставлении с данными, полученными в странах Западной Европы и Северной Америки [4]. Общая заболеваемость БАС в РБ составила 2,5 случая на 100 тыс. населения, что в несколько раз ниже, чем в развитых странах. Анализ динамики показателей заболеваемости продемонстрировал, что первичная заболеваемость БАС за период 2013–2024 гг. выросла незначительно, что, скорее всего, связано с улучшением выявляемости болезни, нежели с истинным увеличением числа случаев. Отчасти рост показателей общей заболеваемости БАС в РБ можно объяснить глобальными процессами старения населения [12]. Это может быть связано как с увеличением продолжительности жизни, так и со снижением уровня рождаемости.

Заметное снижение показателей первичной и общей заболеваемости БАС в РБ отмечалось в 2020 г., во время наиболее сложной для системы здравоохранения фазы пандемии COVID-19. В основе данного феномена, вероятно, лежит недостаточная доступность специализированной медицинской помощи в условиях активного распространения новой коронавирусной инфекции. Это предположение подтверждается существенным увеличением первичной заболеваемости в следующем, 2021 г., вероятно, за счет обращения за медицинской помощью в том числе и тех, у кого симптоматика развилась в предыдущие годы. Схожие данные были получены и в других эпидемиологических исследованиях БАС, включающих период пандемии COVID-19 [13].

Анализ клинико-демографических показателей пациентов с БАС выявил характеристики, во многом типичные для данного заболевания [1, 4]. Примечательно, что большинство пациентов в нашей выборке были жителями села. Доля сельского населения в РБ составляет около 40 %, в то время как среди пациентов

с БАС доля сельских жителей составила 60 %. Возможно, данный показатель даже выше, учитывая, что выявляемость БАС в сельской местности хуже, чем в городе [14]. Ранее проведенные исследования показали, что риск развития БАС повышен среди лиц, проживающих вблизи обрабатываемых земель сельскохозяйственного назначения, что указывает на возможную роль агрохимических средств в качестве триггеров патологического процесса при данном заболевании [15]. С этими результатами также соотносится то, что большинство пациентов с БАС занимались физическим трудом. Схожие результаты были получены ранее, но анализ данных показал, что эффект физического труда на риск развития БАС может быть связан с повышением артериального давления и более высокой частотой курения [16]. Однако у 28 % пациентов характер труда не был известен, что требует осторожности в интерпретации этих данных.

Диагноз БАС устанавливался в среднем через год после появления первых симптомов. Каждому 5-му пациенту диагноз устанавливался на терминальной стадии болезни, по сути, перед смертью. Процесс диагностики был более длительным у пациентов со спинальной формой, а также у пациентов с началом болезни после 70 лет. Задержка установления диагноза может быть связана с целым рядом факторов, таких как отсутствие надежных биомаркеров болезни, гетерогенность клинической картины, а также недостаточный опыт врача в диагностике редких болезней нервной системы. У пожилых пациентов с множественной коморбидностью симптомы БАС нередко пытаются связать с другими болезнями нервной системы (вертеброгенной патологией, полинейропатией и др.) [17].

Бульбарная форма БАС характеризовалась более тяжелым течением и меньшей продолжительностью жизни, что подтверждает результаты ранее опубликованных исследований [18, 19]. Пациентам с данной формой болезни необходимо решение сложных вопросов, связанных с гастростомией, дыхательной поддержкой на более ранних стадиях, нежели пациентам со спинальными формами [18].

Анализ по возрастным группам показал, что среди молодых пациентов с БАС преобладали мужчины. Роль гендерного фактора в развитии БАС неоднозначна. Ранее в генетических моделях БАС, ассоциированных с мутацией в гене *SOD-1*, не было выявлено различий в течении болезни и возрасте начала у животных муж-

ского и женского пола. Таким образом, преобладание мужчин среди пациентов с ранним началом болезни, вероятно, может быть связано со средовыми факторами: более высокой частотой физического труда, вовлеченностью в травмоопасные виды спорта, курением и пр. [20]. Темпы прогрессирования болезни в группе молодых пациентов с БАС были ниже, чем в остальных группах, что подтверждает большую подверженность дегенеративным изменениям нервной системы в пожилом возрасте [19].

Ограничением данной работы является то, что клинические характеристики оценивались только по данным госпитального регистра. Ранее сравнительный анализ популяционных и госпитальных регистров показал, что во втором случае выше вероятность предвзятости при формировании выборки [21]. В РБ пациенты для подтверждения диагноза традиционно направляются в 2 медицинские организации, где и ведется регистр БАС, однако часть пациентов могли обращаться в другие медицинские организации III уровня. Жители отдаленных районов республики, граничащих с соседними субъектами Российской Федерации, могли обращаться в медицинские организации других регионов и потому не попали в названный регистр. В некоторых случаях позднего обращения за медицинской помощью уже на развернутых стадиях болезни пациенты также не направлялись в Уфу, и диагноз устанавливался на местном уровне.

Выводы

Таким образом, за последние 12 лет в РБ отмечается рост общей заболеваемости БАС. Первые проявления болезни чаще отмечались в среднем и пожилом возрасте, среди пациентов преобладали жители села, люди физического труда. Мужчины чаще болели БАС в группе с дебютом до 45 лет, у женщин чаще отмечалась бульбарная форма болезни. Диагноз устанавливался в среднем через год после появления первых симптомов, у пациентов с началом болезни после 70 лет диагностика длилась дольше, чем при более раннем появлении симптомов. Будущие исследования должны уточнить роль средовых (проживание в сельской местности, физический труд) и биологических (генетические, эндокринные и пр.) факторов в развитии БАС. Необходимы также анализ причин позднего установления диагноза БАС и поиск биомаркеров для ранней диагностики данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. González-Sánchez M., Ramírez-Expósito M.J., Martínez-Martos J.M. Pathophysiology, clinical heterogeneity, and therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis: A comprehensive review of molecular mechanisms, diagnostic challenges, and multidisciplinary management strategies. *Life* (Basel) 2025;15(4):647. DOI: 10.3390/life15040647
2. 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
Kutlubaev M.A. Promising approaches to the pathogenetic therapy of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal nevrologii 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
3. Захарова М.Н., Авдунина И.А., Лысогорская Е.В. и др. Рекомендации по оказанию паллиативной помощи при боковом амиотрофическом склерозе. Нервно-мышечные болезни 2014;(4):4–11. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-4-11 Zakharova M.N., Avdunina I.A., Lysogorskaya E.V. et al. Palliative health care for amyotrophic lateral sclerosis patients. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2014;(4):4–11. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-4-4-11
4. Wolfson C., Gauvin D.E., Ishola F., Oskoui M. Global prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. Neurology 2023;101(6):e613–23. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207474
5. Brylev L., Ataulina A., Fominykh V. et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2020;21(5–6):410–5. DOI: 10.1080/21678421.2020.1752252
6. Ермилов Е.А., Исаева Н.В. Эпидемиология бокового амиотрофического склероза в Красноярском крае. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):20–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29 Ermilov E.A., Isaeva N.V. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the Krasnoyarsk region. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(4):20–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-20-29
7. Республика Башкортостан: официальный сайт. Уфа. Доступно по: <https://www.bashkortostan.ru/republic/geographic>. Republic of Bashkortostan: official website. Ufa. Available at: <https://www.bashkortostan.ru/republic/geographic>. (In Russ.).
8. 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
9. Kimura F., Fujimura C., Ishida S. et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. Neurology 2006;66(2):265–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194316.91908.8a
10. Kolind S., Sharma R., Knight S. et al. Myelin imaging in amyotrophic and primary lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2013;14(7–8):562–73. DOI: 10.3109/21678421.2013.794843
11. Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Качемаева О.В., Закирова Э.Н. Сочетание бокового амиотрофического склероза с симптомами прогрессирующего надъядерного паралича. Российский неврологический журнал 2025;30(1):40–5. DOI: 10.30629/2658-7947-2025-30-1-40-45 Pervushina E.V., Kutlubaev M.A., Kachemaeva O.V., Zakirova E.N. Comorbidity of amyotrophic lateral sclerosis with the symptoms of progressive supranuclear palsy. Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal 2025;30(1):40–5. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2025-30-1-40-45
12. Liu K., Zhang K., Hu A. et al. Global burden of motor neuron disease: Unraveling socioeconomic disparities, aging dynamics, and divergent future trajectories (1990–2040). J Neurol 2025;272(6):390. DOI: 10.1007/s00415-025-13130-z
13. Guinebretiére O., Calonge Q., Bruneteau G. et al. Time trends in incidence of motor neuron diseases in France: A comprehensive 14-year nationwide study (2010–2023). Eur J Neurol 2025;(4):e70156. DOI: 10.1111/ene.70156
14. Hart A.A., Swenson A., Narayanan N.S., Simmering J.E. Rurality modifies the association between symptoms and the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2024;25(5–6):517–27. DOI: 10.1080/21678421.2024.2315185
15. Manera U., Callegaro S., Canosa A. et al. Croplands proximity is associated with amyotrophic lateral sclerosis incidence and age at onset. Eur J Neurol 2025;32(1):e16464. DOI: 10.1111/ene.16464
16. Li M., Liao Y., Luo Z. et al. Work-related factors and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A multivariable Mendelian randomization study. Brain Behav 2023;13(12):e3317. DOI: 10.1002/brb3.3317
17. Richards D., Morren J.A., Pioro E.P. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 2020;417:117054. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117054
18. Zhang H., Chen L., Tian J., Fan D. Disease duration of progression is helpful in identifying isolated bulbar palsy of amyotrophic lateral sclerosis. BMC Neurol 2021;21(1):405. DOI: 10.1186/s12883-021-02438-8
19. Yokoi D., Atsuta N., Watanabe H. et al. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2016;263(6):1129–36. DOI: 10.1007/s00415-016-8109-0
20. McCombe P.A., Henderson R.D. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. Gend Med 2010;7(6):557–70. DOI: 10.1016/j.genm.2010.11.010
21. Dorst J., Dreyhaupt J., Wernecke D. et al. Population-based versus hospital-based data in amyotrophic lateral sclerosis – a factor to consider? Eur J Neurol 2025;32(4):e70137. DOI: 10.1111/ene.70137

Вклад авторов

Е.В. Первушина: сбор и анализ материалов, написание статьи;
М.А. Кутлубаев: изучение источников литературы, написание статьи;
К.З. Бахтиярова: редактирование 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;
K.Z. Bakhtiyarova: editing 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>
К.З. Бахтиярова / K.Z. Bakhtiyarova: <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

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). Исследование носило ретроспективный характер.
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). The study was retrospective.

Статья поступила: 01.07.2025. **Принята к публикации:** 31.07.2025. **Опубликована онлайн:** 19.09.2025.

Article submitted: 01.07.2025. **Accepted for publication:** 31.07.2025. **Published online:** 19.09.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-58-64>

Угнетение сегментарного цервикального вызванного моторного ответа при postanоксической энцефалопатии у ребенка: клинический случай

Д.С. Каньшина¹, Т.А. Ахадов¹, В.П. Зыков², С.С. Никитин³

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

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

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

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

В статье представлен клинический случай угнетения цервикального сегментарного вызванного моторного ответа у ребенка с postanоксической энцефалопатией. Нами было проведено динамическое обследование пациентки 4 лет после перенесенного острого postanоксического состояния (утопление в пресной воде) с использованием одностимульной магнитной стимуляции, магнитно-резонансной трактографии с реконструкцией кортикоспинального тракта от первичной моторной коры и дополнительной моторной зоны, сегментацией и морфометрией головного мозга. Postаноксическое состояние у ребенка 4 лет привело не только к выпадению кортикальных вызванных моторных ответов, но и к угнетению сегментарного цервикального вызванного моторного ответа при сохранности периферического проведения. Полученные данные свидетельствуют о негативном эффекте гипоксии на проводящую функцию проксимального отдела периферической нервной системы, что, вероятно, усугубляет процесс моторного восстановления пациентов с postanоксической энцефалопатией.

Ключевые слова: postanоксическая энцефалопатия, кортикоспинальный тракт, транскраниальная магнитная стимуляция, вызванный моторный ответ

Для цитирования: Каньшина Д.С., Ахадов Т.А., Зыков В.П., Никитин С.С. Угнетение сегментарного цервикального вызванного моторного ответа при postanоксической энцефалопатии у ребенка: клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2025;15(2):58–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-58-64>

Suppression of segmental cervical motor evoked potential in postanoxic encephalopathy in a child: clinical case

D.S. Kanshina¹, T.A. Akhadov², V.P. Zykov², S.S. Nikitin³

¹Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma — Dr. Roshal's Clinic, Moscow Healthcare Department; 22 Bolshaya Polyanka St., Moscow 119180, Russia;

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

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

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

We present a clinical case of suppression of cervical segmental motor evoked potential in a child with post anoxic encephalopathy. We performed a dynamic examination of a 4-year-old female patient after acute post hypoxia (freshwater drowning) using single-pulse magnetic stimulation, magnetic resonance tractography with reconstruction of the corticospinal tract from the primary motor cortex and supplemental area, segmentation and morphometry of brain. Post hypoxic damage in a 4-year-old child resulted not only in the loss of cortical motor evoked potentials, but also

in the suppression of segmental cervical motor evoked potentials with preservation of peripheral ones. The obtained data indicate the negative effect of hypoxia on the conducting function of the proximal part of the peripheral nervous system, which probably aggravates the process of motor recovery of patients with post anoxic encephalopathy.

Keywords: post anoxic encephalopathy, corticospinal tract, transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential

For citation: Kanshina D.S., Akhadov T.A., Zykov V.P., Nikitin S.S. Suppression of segmental cervical motor evoked potential in postanoxic encephalopathy in a child: clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(2):58–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-2-58-64>

Эффекты острой и хронической гипоксии на состояние нейронов центральной нервной системы изучены достаточно подробно, при этом наблюдается дефицит информации о влиянии гипоксии на периферическую нервную систему [1]. В отдельных экспериментальных исследованиях доказано влияние функционального состояния супрапонтинных центров регуляции в условиях гипоксии на рефлексы в ответ на электрический импульс и активность спинномозговых сетей в рамках моделирующего взаимодействия головного мозга с нижележащими уровнями [2]. В то же время доказано анатомическое различие строения эндоневрия корешка и периферического нерва, а также наличие неравномерности распределения ионных каналов миелинового слоя в периферической нервной системе [3, 4]. Нарушение микроциркуляции в периферической нервной системе определяет ряд патофизиологических процессов, например в патогенезе нейропатического болевого синдрома [4–6]. Однако снижение возбудимости сегментарного вызванного моторного ответа (ВМО) при сохранности ответа на стандартную периферическую электрическую стимуляцию является интересным клиническим феноменом, патофизиологический механизм которого в отсутствие аутоиммунного или травматического повреждения дискутабелен.

Клинический случай

Пациентка Б., 4 лет, впервые поступила в отделение реабилитации Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии в декабре 2023 г., через 5 мес от развития острого postanoxического состояния (утопление в пресной воде), в состоянии минимального уровня сознания (+), со спастическим тетрапарезом (оценка по шкале GMFSC 5 баллов). В статусе регистрировались пароксизмальные моторные феномены, идентифицированные как дистонические атаки центрального генеза. В период 2023–2024 гг. трижды госпитализировалась для реабилитации и проведения диагностической одностимульной магнитной стимуляции (ОСМС). ОСМС выполнялась с помощью монофазного магнитного стимулятора «Нейро-МС» и двухканального миографа «Нейро-МВП микро» (Нейрософт, Россия), с использованием кольцевого индуктора диаметром 9 см. Область стимуляции локализована при подаче однократных стимулов интенсивностью от 50 % в проекции F3

для левой и F4 для правой гемисферы согласно международной схеме «10–20». Направление электрического тока в кольцевом индукторе для активации левого полушария — по часовой стрелке, для правого — против. ВМО с т. *abductor pollicis brevis* регистрировали накожными электродами с 2 сторон в соответствии с контралатеральной схемой регистрации [7]. Поиск ВМО проводился согласно алгоритму Rossini–Rothwell [8]. Сегментарная стимуляция на уровне шейного утолщения выполнялась после доказательства наличия F-волн при стандартной регистрации в ответ на супрамаксимальную стимуляцию на уровне запястья. Для получения сегментарного ВМО внешний диаметр нижней части койла располагали на уровне остистого отростка C7. В ответ на стимул интенсивностью от 30 до 70 % выходной мощности стимулятора в каждом случае регистрировали не менее 3 ВМО при максимальном мышечном расслаблении под контролем спонтанной миограммы [9]. Также периферический ВМО регистрировался в ответ на магнитную стимуляцию при расположении койла над плечевым сплетением в надключичной области и в области локтевого сгиба с обеих сторон; в каждом случае регистрировали не менее 3 воспроизводимых ВМО в ответ на стимул интенсивностью от 30 % выходной мощности стимулятора при соблюдении максимального мышечного расслабления, контролируемого накожной миограммой [9].

Во 2-ю и 3-ю госпитализацию — через 6 и 10 мес от момента развития postanoxического состояния соответственно — была выполнена морфометрия головного мозга (ГМ). Применялась технология автоматического количественного объемного анализа ГМ с использованием трехмерного изображения в режиме изотропного T1-сканирования с разрешением по 3 координатам 1 мм. Параметры сканирования: TFE (спин-эхо импульсная последовательность, TR = 8 мс, TE = 3,7 мс, FA = 80, TI = 1021 мс, FOV = 240 мм, NSA = 1). Количественный объемный анализ проводился с использованием автоматизированного программного пакета vol2brain, позволяющего получить значения объемов серого, белого вещества ГМ, спинномозговой жидкости, а также корковых и подкорковых структур. В данной работе анализировались объемы прецентральной извилины, дополнительной моторной зоны (ДМЗ) и средней лобной извилины.

Для исследования кортикоспинального тракта первичной моторной коры и ДМЗ через 6 мес от момента

утопления (2-я госпитализация) применялась методика диффузионно-тензорной трактографии. Параметры сканирования: EPI (эхо-планарная импульсная последовательность), TR = 9431 мс, TE = 70 мс, матрица 120/144 пикселей, FOV = 240 мм, размер вокселя $2 \times 2 \times 2$ мм³, фактор ускорения EPI factor = 63, gap = 0, NSA = 2. Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях. Обработку данных диффузионно-тензорной трактографии проводили с помощью программного пакета MR Fiber Track в сервере программных приложений Philips Intellispace Portal. При анализе данных трактографии оценивались следующие показатели диффузии: ADC (apparent diffusion coefficient — измеряемый коэффициент диффузии, представляющий собой количественную оценку диффузионной способности молекулы воды в биологической ткани) и FA (fractional anisotropy — коэффициент фракционной анизотропии, характеризующий отличие диффузии в разных направлениях). Кроме того, анализировались объем и протяженность кортикоспинальных трактов. Для полуавтоматического построения трактов проводился

ручной выбор парных зон интереса (regions of interest, ROI) в обоих полушариях:

- 1) субкортикальное белое вещество в области первичной моторной коры — латеральные отделы средней трети моста мозга;
- 2) субкортикальное белое вещество в области ДМЗ — латеральные отделы средней трети моста мозга.

За период наблюдения отмечена положительная динамика клинических нарушений в виде уменьшения частоты и длительности дистонических атак и снижения выраженности спастического тетрапареза на фоне приема миорелаксантов центрального действия; ребенок продолжал оставаться в состоянии минимального уровня сознания (+) при отсутствии произвольных движений (оценка по GMFSC 5 баллов).

По данным морфометрии ГМ выявлено уменьшение объема и толщины кортикального слоя относительно возрастной нормы прецентральной извилины, ДМЗ и средней лобной извилины как в промежуточном, так и в отдаленном периодах postanoxической энцефалопатии (табл. 1).

Таблица 1. Результаты морфометрического автоматического количественного объемного анализа головного мозга в промежуточном (6 мес) и отдаленном (10 мес) периодах postanoxической энцефалопатии

Table 1. Results of morphometric automatic quantitative volumetric analysis of the brain in the intermediate (6 months) and remote (10 months) periods of postanoxic encephalopathy

Показатель Parameter	Промежуточный период Intermediate period			Отдаленный период Long term period		
	Общий объем, см ³ /% Total volume, cm ³ /%	Объем слева, см ³ /% Left volume, cm ³ /%	Объем справа, см ³ /% Right volume, cm ³ /%	Общий объем, см ³ /% Total volume, cm ³ /%	Объем слева, см ³ /% Left volume, cm ³ /%	Объем справа, см ³ /% Right volume, cm ³ /%
Прецентральная извилина Precentral gyrus						
Объем Volume	18,43*	8,95*	9,48*	17,71*	8,46*	9,25*
ТКС CT	1,76*	1,93	1,61*	1,50*	1,39*	1,61*
Дополнительная моторная зона Supplementary motor area						
Объем Volume	7,16*	3,81*	3,36*	6,94*	3,65*	3,30*
ТКС CT	2,23*	2,30*	2,15*	2,19*	2,14*	2,23*
Средняя лобная извилина Middle frontal gyrus						
Объем Volume	27,70*	14,46*	13,23*	25,68*	13,13*	12,55*
ТКС CT	2,42*	2,52	2,31*	2,14*	2,22*	2,05*

*Наличие гипотрофии объема в сравнении с возрастной нормой.

Примечание. ТКС — толщина кортикального слоя.

*Presence of volume hypotrophy in comparison with the age norm.

Note. CT — cortical thickness.

Таблица 2. Результаты магнитно-резонансной трактографии от дополнительной моторной зоны и первичной моторной коры в промежуточном периоде
Table 2. Magnetic resonance tractography results from the supplementary motor area and primary motor cortex in the intermediate period

Область головного мозга Brain area	Промежуточный период Intermediate period			
	Объем, мм ³ Volume, mm ³	Длина, мм Length, mm	FA	ADC, 10 ⁻³ мм ² /с ADC, 10 ⁻³ mm ² /s
ДМЗ слева SMA left	1061	130	0,428	0,944
ДМЗ справа SMA right	466	99,9	0,396	0,947
ПМК слева PMC left	1566	127	0,401	1,083
ПМК справа PMC right	1316	101	0,412	1,215

Примечание. ДМЗ — дополнительная моторная зона; ПМК — первичная моторная кора; FA — коэффициент фракционной анизотропии; ADC — измеряемый коэффициент диффузии.

Note. SMA — supplementary motor area; PMC — primary motor cortex; FA — fractional anisotropy; ADC — apparent diffusion coefficient.

Несмотря на дефицит объема кортикального моторного представительства, кортикоспинальные моторные проекции от ДМЗ и первичной моторной коры были получены при построении в обоих полушариях, однако их объемы интерпретированы рентгенологами как «обедненные». Отмечена асимметрия между кортикоспинальным трактом от ДМЗ с уменьшением объема в 2 раза в правом полушарии (табл. 2).

При проведении диагностической ОСМС в динамике во время каждой госпитализации были получены схожие результаты: отсутствие кортикальных и цервикальных сегментарных ВМО при сохранности периферических ВМО

(стимуляция на уровне плечевого сплетения). При выполнении стимуляционной электронейромиографии M- и F-волны, зарегистрированные при накожном отведении с *m. abductor pollicis brevis* при чрескожной стимуляции ствола срединного нерва на уровне запястья с обеих сторон, соответствовали возрастной норме по амплитуде и латентности (рис. 1, 2).

С учетом наличия дистонических атак центрального генеза и спастического тетрапареза при минимальном уровне сознания (+) регистрация ответов также проводилась при непреднамеренной фасилитации (табл. 3).

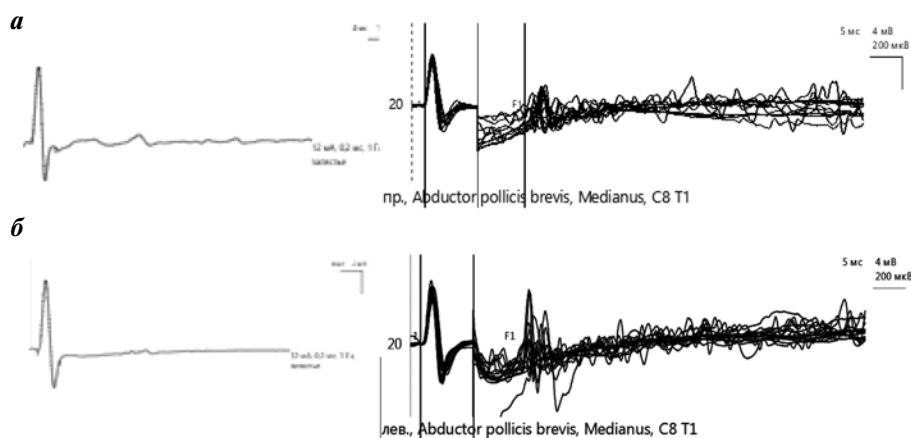


Рис. 1. M- и F-волны с *m. abductor pollicis brevis* с 2 сторон при стимуляции срединных нервов на уровне запястья: а — M-волна и F-волны при стимуляции правого срединного нерва на уровне запястья (параметры стимула: интенсивность — 12 мА, длительность — 0,2 мс, 1 Гц; развертка 4 мс/2 мВ/дел и 5 мс/4 мВ/200 мкВ/дел); б — M-волна и F-волны при стимуляции левого срединного нерва на уровне запястья (параметры стимула: интенсивность — 12 мА, длительность — 0,2 мс, 1 Гц; развертка 4 мс/2 мВ/дел и 5 мс/4 мВ/200 мкВ/дел)

Fig. 1. M and F waves from *m. abductor pollicis brevis* on both sides during median nerve stimulation at the wrist: a — M-wave and F-waves during nerve conduction study of the right n. medianus at the wrist (stimulus parameter: intensity — 12 mA, duration — 0.2 ms, 1 Hz; sweep 4 ms/2 mV/division and 5 ms/4 mV/200 uV division); б — M wave and F waves during nerve conduction study of the left n. medianus at the wrist (stimulus parameter: intensity — 12 mA, duration — 0.2 ms, 1 Hz; sweep 4 ms/2 mV/division and 5 ms/4 mV/200 uV division)

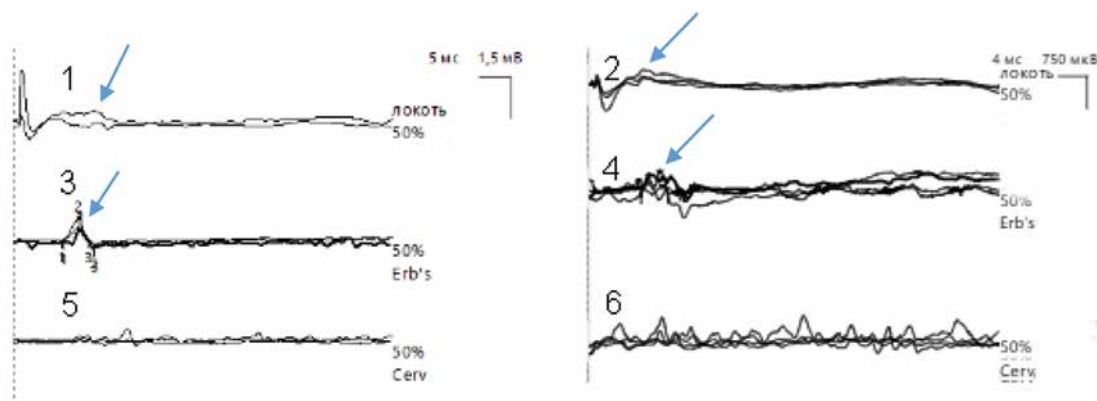


Рис. 2. Регистрация вызванных моторных ответов (ВМО) при отведении с *m. abductor pollicis brevis* с 2 сторон при сегментарной и периферической одностимульной магнитной стимуляции (ОСМС). 1, 2 – ВМО с *m. abductor pollicis brevis* справа/слева при ОСМС интенсивностью 50 % на уровне локтевого сгиба – невозможно определить ВМО из-за наложения артефакта стимула; 3, 4 – ВМО с *m. abductor pollicis brevis* справа/слева при ОСМС интенсивностью 50 % в точке Эрба; 5, 6 – ВМО с *m. abductor pollicis brevis* справа/слева при ОСМС интенсивностью 50 % на уровне цервикального утолщения. Кривые 1, 3, 5 – развертка 5 мс/1,5 мВ/дел; кривые 2, 4, 6 – развертка 4 мс/750 мкВ/дел

Fig. 2. Registration of motor evoked potential (MEPs) from *m. abductor pollicis brevis* on both sides during segmental and peripheral single-pulse magnetic stimulation (SPMS). 1, 2 – MEPs from *m. abductor pollicis brevis* right/left during SPMS 50 % of intensity at the elbow bend – impossible to determine MEPs due to stimulus artifact overlap; 3, 4 – MEPs from *m. abductor pollicis brevis* right/left during SPMS 50 % of intensity at the Erb point; 5, 6 – MEPs from *m. abductor pollicis brevis* right/left during SPMS 50 % of intensity at the cervical level. Curves 1, 3, 5 – sweep 5 ms/1.5 mV/division; curves 2, 4, 6 – sweep 4 ms/750 μV/division

Таблица 3. Параметры электронейромиографии при чрескожной электрической стимуляции срединного нерва на уровне запястья и периферической одностимульной магнитной стимуляции в точке Эрба

Table 3. Electroneuromyography parameters during transcutaneous electrical stimulation of the *n. medianus* at the wrist level and peripheral single-pulse magnetic stimulation at the Erb point

Электронейромиография Electroneuromyography			Одностимульная магнитная стимуляция Single-pulse magnetic stimulation		
Параметр М- и F-волн Parameter of M and F waves	<i>m. abductor pollicis brevis</i> справа <i>m. abductor pollicis brevis</i> right	<i>m. abductor pollicis brevis</i> слева <i>m. abductor pollicis brevis</i> left	Параметр моторного вызванного потенциала в точке Эрба Parameter of motor evoked potential at the Erb point	<i>m. abductor pollicis brevis</i> справа <i>m. abductor pollicis brevis</i> right	<i>m. abductor pollicis brevis</i> слева <i>m. abductor pollicis brevis</i> left
Амплитуда М-волны, мВ M-wave amplitude, mV	3,2	6,2	Моторный порог, % Motor threshold, %	50	50
Латентность М-волны, мс M-wave latency, ms	2,0	1,6	Амплитуда, мВ Amplitude, mV	0,784	0,645
Минимальная латентность F-волны, мс Minimal latency of F wave, ms	17,4	16,3	Латентность, мс Latency, ms	7,68	7,24

Отсутствие кортикальных ВМО при сохранности, но обеднении кортикоспинальных трактов в условиях гипотрофии объема, в том числе кортикального слоя первичной моторной коры, является ожидаемым результатом при тяжелой постаноксической энцефалопатии у детей [10, 11].

Сохраняющееся нормальное проведение и возбудимость периферических нервов в ответ на электрическую и магнитную стимуляцию подразумевают также

нормальное состояние самых проксимальных отделов нервных стволов. Однако в описанном случае выявлено угнетение сегментарного цервикального ВМО в ответ на магнитную стимуляцию. Среди возможных причин обнаруженных долгосрочных изменений, присутствующих на протяжении до 10 мес от момента утолщения, необходимо рассмотреть возможные патофизиологические причины и особенности строения проксимального участка периферического нерва.

Патофизиология повреждения нервных корешков в условиях системной гипоксии сложна: известно, что решающее значение могут иметь иммунологические, воспалительные, нейрохимические процессы и ишемия [1, 12, 13]. Анатомически границей, разделяющей корешковую систему и периферический нерв, является зона сливания твердой мозговой оболочки и эпинеурия, что, вероятно, делает этот участок наиболее уязвимым при рассматриваемом нами случае [1, 14].

В межпозвонковых отверстиях нервные корешки окружены плотной дуральной оболочкой и могут быть более восприимчивы к отеку, чем периферические нервы [15]. В большинстве экспериментальных исследований моделировали эффекты острой гипоксии с оценкой влияния на ионные каналы: кальциевые, натриевые и калиевые. Высказана «мембранная гипотеза», в соответствии с которой существуют неизвестные пока белковые ансамбли, прямо или дистантно связанные с большими кальций-зависимыми и другими калиевыми каналами. Авторы данной гипотезы полагают, что чувствительными к недостатку кислорода в клетке являются процессы взаимодействия ассоциированных с этими каналами белков, таких как гемоксигеназа 2, NADP (H), цистионин-гаммалиаза, гуанилатциклаза, циклический гуанозинмонофосфат и протеинкиназа G [16]. Следовательно, гипоксия влияет на баланс клеточных окислительно-восстановительных пар, что приводит к модификации тиоловых групп и изменению свойств каналов. Более подробно каналопатии изучались в рамках нейропатического синдрома при экспериментальном поспигипоксическом поражении дорсального ганглия сенсорной корешковой системы [4].

В экспериментальных моделях было доказано регулирующее влияние супрапонтинных центров на стволовые и спинномозговые нейросети, следовательно, было бы логично предположить нисходящее супраспинальное влияние на возбудимость мотонейронов цервикального утолщения при атрофических изменениях первичной моторной коры в нашем клиническом наблюдении. Однако отсутствие значимых изменений параметров F-волн и достаточная амплитуда M-волн

исключают изменение возбудимости сегментарных мотонейронов при тяжелой постаноксической энцефалопатии [2].

Во время сегментарной магнитной стимуляции индуцированные токи концентрируются в межпозвонковых отверстиях и активируют преимущественно толстые нервные волокна спинномозговых нервов, за счет чего и формируется сегментарный ВМО [17, 18].

Перспективной с целью подтверждения гипотезы снижения возбудимости корешковой системы цервикального уровня в условиях системной гипоксии, вероятно, является инвазивная регистрация потенциала моторного корешка, однако воспроизвести ее в клинических условиях не только сложно, но и едва ли оправдано с этической точки зрения.

Учитывая вышесказанное, в патогенезе выявленных изменений наиболее вероятным объяснением выглядит нарушение ионных каналов, оказывающих влияние на процесс локальной деполяризации нерва в межпозвонковом отверстии, после эпизода острой гипоксии [4, 16, 19].

С учетом отсутствия в анализируемых нами источниках нормативных значений порога сегментарного ВМО у детей в возрасте 4–6 лет и с целью подтверждения феномена угнетения сегментарного цервикального ВМО в представленном клиническом случае нами была набрана контрольная группа, состоящая из 15 здоровых детей. В результате обследования диапазон интенсивности стимула при ОСМС, достаточного для воспроизведения сегментарного цервикального ВМО, в контрольной группе оказался в пределах 30–40 % от максимальной выходной мощности стимулятора. Это дает нам основание интерпретировать невозможность регистрации сегментарного цервикального ВМО у детей 4–6 лет с постаноксической энцефалопатией при интенсивности ≥ 50 % как угнетение.

Таким образом, угнетение сегментарного цервикального ВМО при тяжелой постаноксической энцефалопатии у ребенка является неслучайным клиническим наблюдением, патофизиологические механизмы которого требуют дальнейшего уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gruss M., Ettore G., Stehr A. et al. Moderate hypoxia influences excitability and blocks dendrotoxin sensitive K^+ currents in rat primary sensory neurons. *Mol Pain* 2006;2(12). DOI: 10.1186/1744-8069-2-12
2. Mohammadshirazi A., Apicella R., Zylberberg B. et al. Suprapontine structures modulate brainstem and spinal networks. *Cell Mol Neurobiol* 2023;43:2831–56. DOI: 10.1007/s10571-023-01321-z
3. Fishera M. Electrophysiology of radiculopathies. *Clin Neurophysiol* 2002;113(3):317–35. DOI: 10.1016/s1388-2457(02)00018-4
4. Nonaka T., Honmou O., Sakai J. et al. Excitability changes of dorsal root axons following nerve injury: Implications for injury-induced changes in axonal Na^+ channels. *Brain Res* 2000;859(2): 280–5. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)01979-x
5. Graggen W., Lin C., Howard R. et al. Nerve excitability changes in critical illness. *Polyneuropathy*. *Brain* 2006;129:2461–70. DOI: 10.1093/brain/awl191
6. Schneider U., Niedermeier W., Grafe P. et al. The paradox between resistance to hypoxia and liability to hypoxic damage in hyperglycemic peripheral nerves. Evidence for glycolysis involvement. *Diabetes* 1993;42(7):981–7. DOI: 10.2337/diab.42.7.981
7. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
8. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots

- and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
9. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: Сашко, 2003. Nikitin S.S., Kurenkov A.L. Magnetic stimulation in diagnosis and treatment of nerves system diseases. Moscow: Sashko, 2003. (In Russ.).
 10. Каньшина Д.С., Мельников И.А., Ублинский М.В. и др. Клинический случай реорганизации кортикоспинального тракта дополнительной моторной зоны при постгипоксическом поражении центральной нервной системы у ребенка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2023;17(4):97–101. DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.12
Kanshina D.S., Melnikov I.A., Ublinskiy M.V. et al. A clinical case of corticospinal tract reorganization of supplementary motor area in a child after acute hypoxic brain injury. *Annaly klinicheskoy eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2023;17(4):97–101. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.12
 11. Каньшина Д.С., Ублинский М.В., Мельников И.А. и др. Реорганизация кортикоспинального тракта при postanoxических состояниях у детей: серия клинических наблюдений. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя* 2024;7(3):286–92. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-14
Kanshina D.S., Ublinskiy M.V., Melnikov I.A. et al. Cortico-spinal reorganization in post anoxic conditions in children: a series of case reports. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat i ditya* = *Russian Medical Journal. Mother and Child* 2024;7(3):286–92. (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-14.
 12. Rydevik B., Brown M.D., Lundborg G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine* 1984;9:7–15. DOI: 10.1097/00007632-198401000-00004
 13. Haldeman S. Low back pain: Current physiologic concepts. *Neurolog Clin* 1999;17:1–15. DOI: 10.1016/s0733-8619(05)70111-0
 14. Stodick L.S., Beel J.A., Lutiges M.W. Structural properties of spinal nerve roots: Protein composition. *Exp Neurol* 1986;91:41–51. DOI: 10.1016/0014-4886(86)90024-5
 15. Olmarker K., Rydevik B., Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression. An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989;14:569–73.
 16. Ветош А.Н. Взаимодействие кислородчувствительных механизмов в клетке. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019;(3):52–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-3-52-62
Vetosh A.N. Interaction of oxygen-sensing mechanisms in cells. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal* = *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2019;(3):52–62. (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2019-3-52-62
 17. Matsumoto H., Ugawa Y. Central and peripheral motor conduction studies by single-pulse magnetic stimulation. *J Clin Neurol* 2024;20(3):241–55. DOI: 10.3988/jcn.2023.0520
 18. Tamler M.S., Siegel C.B. Magnetic stimulation: C-8 root standardization based on arm length and arm position. *Muscle Nerve* 1993;16(8):836–39. DOI: 10.1002/mus.880160806
 19. Morris E., Liske S. Ionic mechanisms of action of GABA on dorsal and ventral root myelinated fibers: effects of K⁺ channel blockers. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67(10):1308–14. DOI: 10.1139/y89-208

Вклад авторов

Д.С. Каньшина: разработка дизайна работы, обработка и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Т.А. Ахадов: разработка дизайна работы, анализ полученных данных;
В.П. Зыков: разработка дизайна работы;
С.С. Никитин: анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

D.S. Kanshina: development of the design of the work, processing and analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, writing the article;
T.A. Akhadov: development of the design of the work, analysis of the obtained data;
V.P. Zykov: development of the design of the work;
S.S. Nikitin: analysis of the obtained data, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Каньшина / D.S. Kanshina: <https://orcid.org/0000-0002-5142-9400>
Т.А. Ахадов / T.A. Akhadov: <https://orcid.org/0000-0002-3235-8854>
В.П. Зыков / V.P. Zykov: <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии — Клиника доктора Рошала» Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 23 от 28.09.2023). Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma — Dr. Roshal's Clinic, Moscow Healthcare Department (protocol No. 23 dated September 28, 2023). The patient's parents signed informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 04.06.2025. **Принята к публикации:** 12.07.2025. **Опубликована онлайн:** 19.09.2025.

Article submitted: 04.06.2025. **Accepted for publication:** 12.07.2025. **Published online:** 19.09.2025.