

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Безрамная стереотаксическая
инфузия генной терапии в путамен
при дефиците AADC у детей: технические
и организационные аспекты внедрения
методики в России**

**Диагностический маршрут
пациента с сенсорно-вегетативной
полинейропатией, ангидрозом
и поведенческими нарушениями –
от клиники к генетике**

**Валидация шкалы I-RODS
для оценки инвалидизации пациентов
с воспалительными нейропатиями
в России**

NEURO
MUSCULAR

Том 15
Vol. 15

4

2 0 2 5

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

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
info@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. № 4. 1–52.

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

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Фотобук Маркетинг».
107023 Москва,
ул. Электровзаводская,
д. 14, стр. 1, офис 5.
Тираж 7500 экз.
Бесплатно.

nmb.elpub.ru

4 **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 и нейронаук» (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 МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (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 им. акад. Н.П. Бочкова» (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 и нейронаук» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, специалист в области сомнологии, действительный член Европейского общества исследователей сна (ESRS), руководитель центра медицины сна Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

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

Купцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», 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 СПб 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 и нейронаук», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (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 Института усовершенствования врачей 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 МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

4^{Vol. 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
info@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. 4. 1–52.

© Design, making-up.
PH “ABV-Press”, 2025

Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the printing house
“Photobook Marketing”,
14, building 1 Elektrozavodskaya St.,
107023, 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)

Illarionov, 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, Federal Medical-Biological Agency 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, Ministry of Health of Russia (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, Institute of Improvement of Doctors, 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

- Д.А. Решиков, Р.Б. Маи, С.В. Михайлова, С.В. Гореликов, Е.Ю. Захарова, Е.Е. Петрайкина, Е.А. Путилина, В.В. Пальм*
Безрамная стереотаксическая инфузия генной терапии в путамен при дефиците AADC у детей: технические и организационные аспекты внедрения методики в России10
- Н.А. Супонева, А.С. Арестова, Е.А. Мельник, А.А. Зимин, А.М. Нарбут, А. Якубу, Е.С. Щербакова, А.Б. Зайцев, Д.А. Гришина, Д.Г. Юсупова, Е.В. Гнедовская, М.А. Пирадов*
Валидация шкалы оценки инвалидизации пациентов с синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS), в России17
- А.В. Берг, М.А. Кутлубаев*
Миастения в Республике Башкортостан: анализ клинико-функциональных особенностей24

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- И.С. Бакулин, А.Р. Релина, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
Квадрипалсная стимуляция – перспективный протокол паттерновой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции30

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Е.В. Шишкина, Э.Э. Кох*
Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот на примере семейного случая41
- Е.В. Левитина, А.В. Мокина*
Диагностический маршрут пациента с сенсорно-вегетативной полинейропатией, ангидрозом и поведенческими нарушениями – от клиники к генетике46

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

51

Contents

ORIGINAL REPORTS

- D.A. Reshchikov, R.B. Mai, S.V. Mikhaylova, S.V. Gorelikov, E.Yu. Zakharova, E.E. Petryaykina, E.A. Putilina, V.V. Palm*
Frameless stereotactic infusion of gene therapy into the putamen for AADC deficiency in children: technical and organizational aspects of implementation in Russia10
- N.A. Suponeva, A.S. Arestova, E.A. Melnik, A.A. Zimin, A.M. Narbut, A. Yakubu, E.S. Shcherbakova, A.B. Zaytsev, D.A. Grishina, D.G. Yusupova, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov*
Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) for patients with Guillain–Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and polyneuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance: linguacultural ratification in Russia for patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy17
- A.V. Berg, M.A. Kutlubaev*
Myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan: analysis of clinical and functional features24

LECTURES AND REVIEWS

- I.S. Bakulin, A.R. Relina, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabiroya, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov*
Quadripulse stimulation – a promising patterned repetitive transcranial magnetic stimulation protocol30

CLINICAL CASE

- E.V. Shishkina, E.E. Kokh*
Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a familial case41
- E.V. Levitina, A.V. Mokina*
Diagnostic pathway for a patient with sensorineural-vegetative polyneuropathy, anhidrosis, and behavioral disorders – from clinical to genetic.46

INFORMATION FOR AUTHORS51

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-10-16>

Безрамная стереотаксическая инфузия генной терапии в путамен при дефиците AADC у детей: технические и организационные аспекты внедрения методики в России

Д.А. Решиков¹, Р.Б. Май¹, С.В. Михайлова¹, С.В. Гореликов¹, Е.Ю. Захарова², Е.Е. Петрайкина¹,
Е.А. Путилина¹, В.В. Пальм¹

¹Российская детская клиническая больница — филиал ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Дмитрий Александрович Решиков reshchikovdm@gmail.com

Цель работы – представить авторский опыт внедрения в России методики безрамной стереотаксической инфузии генного препарата на основе аденоассоциированного векторного вируса в подкорковые структуры головного мозга у детей с дефицитом декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADCd) с акцентом на технические и организационные аспекты.

Материалы и методы. В период с ноября 2024 г. по декабрь 2025 г. в отделении детской нейрохирургии Российской детской клинической больницы выполнено 6 инфузий в путамен (билатерально) препарата эладокоген экзупарвовек (Апстаза) у детей с генетически подтвержденным AADCd. Описаны ключевые этапы отбора пациентов, нормативно-правовое сопровождение, предоперационное планирование по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, особенности использования безрамной навигации, техника Z-образной конвекционно-усиленной инфузии, а также меры профилактики интра- и послеоперационных осложнений. Анализ клинических исходов в данной работе сознательно не приводится и планируется к отдельной публикации после увеличения выборки и катамнеза наблюдения.

Результаты. Во всех 6 наблюдениях обеспечена точная доставка препарата в зону путамена в соответствии с предоперационным планированием, интраоперационных осложнений не отмечено. По данным ранней послеоперационной магнитно-резонансной томографии не выявлено клинически значимых геморрагических или ишемических повреждений головного мозга. Во всех случаях в течение первых месяцев наблюдения отмечена положительная динамика двигательных и вегетативных симптомов разной степени выраженности.

Выводы. Представленный опыт демонстрирует техническую выполнимость и безопасность безрамной стереотаксической генной терапии при AADCd у детей в условиях федерального центра. Предложенная методика может служить основой для национального протокола лечения AADCd и формирования референсного центра генной терапии болезней центральной нервной системы.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, генная терапия, окулогирный криз, безрамный стереотаксис, инфузия в путамен, детская нейрохирургия, эладокоген экзупарвовек

Для цитирования: Решиков Д.А., Май Р.Б., Михайлова С.В. и др. Безрамная стереотаксическая инфузия генной терапии в путамен при дефиците AADC у детей: технические и организационные аспекты внедрения методики в России. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):10–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-10-16>

Frameless stereotactic infusion of gene therapy into the putamen for AADC deficiency in children: technical and organizational aspects of implementation in Russia

D.A. Reshchikov¹, R.B. Mai¹, S.V. Mikhaylova¹, S.V. Gorelikov¹, E.Yu. Zakharova², E.E. Petraykina¹, E.A. Putilina¹, V.V. Palm¹

¹Russian Children's Clinical Hospital – a branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospect, Moscow 119571, Russia;

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

Contacts: Dmitriy Aleksandrovich Reshchikov reshchikovdm@gmail.com

Aim. To present the authors' experience in implementing a frameless stereotactic infusion technique of a gene preparation using an adeno-associated vectored virus into the subcortical structures of the brain in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCd), with an emphasis on technical and organizational aspects.

Materials and methods. From November 2024 to December 2025, six bilateral infusions of eladocagen exuparovec (Upstaza®) were administered into the putamen of children with genetically confirmed AADCd in the Department of Pediatric Neurosurgery of the Russian Children's Clinical Hospital. The key stages of patient selection, regulatory support, preoperative planning based on brain magnetic resonance imaging data, features of frameless navigation, the Z-shaped convection-enhanced infusion technique, and measures for preventing intra- and postoperative complications are described. The analysis of clinical outcomes is deliberately not presented in this work and is planned for a separate publication after increasing the sample size and follow-up observation.

Results. In all 6 cases, accurate drug delivery to the putamen was ensured in accordance with preoperative planning, and no intraoperative complications were observed. Early postoperative magnetic resonance imaging monitoring revealed no clinically significant hemorrhagic or ischemic brain damage. In all cases, improvements in motor and autonomic symptoms of varying severity were noted during the first months of follow-up.

Conclusion. The presented experience demonstrates the technical feasibility and safety of frameless stereotactic gene therapy for AADCd in children in a Federal Center setting. The proposed method can serve as the basis for a national treatment protocol for AADCd and the establishment of a reference center for gene therapy for central nervous system diseases.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, gene therapy, oculogyric crisis, frameless stereotactic surgery, putamen infusion, pediatric neurosurgery, eladocagen exuparovec

For citation: Reshchikov D.A., Mai R.B., Mikhaylova S.V. et al. Frameless stereotactic infusion of gene therapy into the putamen for AADC deficiency in children: technical and organizational aspects of implementation in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):10–6. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-10-16>

Введение

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCd) – редкое орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, приводящее к тяжелому нарушению синтеза дофамина, серотонина и других биогенных аминов в центральной нервной системе [1]. AADCd проявляется выраженной задержкой двигательного развития, мышечной гипотонией, окулогирными кризами и дистоническими атаками, выраженной вегетативной дисфункцией (повышенное потоотделение, брадикардия, нарушение терморегуляции) и нередко сопровождается жизнеугрожающими осложнениями. Консервативная терапия (пиридоксина гидрохлорид, дофаминергические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, холинолитики и др.) позволяет лишь частично контролировать симптомы, но не предотвращает прогрессирование неврологического дефицита [1, 2].

За последние годы интрапаренхиматозная доставка генных препаратов на основе аденоассоциированных вирусов в структуры базальных ядер, среди которых наибольшее распространение получила инфузия в путамен препарата эладокоген экзупарвовек (Апстаза), несущего кольцевую ДНК человеческого гена *DDC*, кодирующего декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, стала наиболее перспективным направлением в терапии AADCd. Публикации международных групп авторов показали, что лечение приводит

к значимому и устойчивому улучшению двигательных и вегетативных функций у пациентов с тяжелым фенотипом заболевания [3–5].

До настоящего времени во всем мире введение генного препарата при AADCd выполняется преимущественно с использованием рамного стереотаксиса. Нами был предложен безрамный подход, сокращающий продолжительность вмешательства и повышающий комфорт пациента при сохранении высокой точности доставки препарата [6]. Первые результаты применения генной терапии у 2 российских пациентов с AADCd (катамнез 6 мес) были представлены нами ранее [7]. В настоящем исследовании основное внимание сфокусировано на технических и организационных аспектах внедрения безрамного стереотаксиса для инфузии генного препарата в подкорковые структуры в условиях Российской детской клинической больницы, основанного на опыте 6 операций.

Цель работы – представить авторский опыт внедрения в России методики безрамной стереотаксической инфузии генного препарата на основе аденоассоциированного векторного вируса в подкорковые структуры головного мозга у детей с AADCd с акцентом на технические и организационные аспекты.

Материалы и методы

Клиническая база и отбор пациентов. В исследование были включены 6 пациентов с AADCd, оперированных в отделении нейрохирургии Российской детской

клинической больницы в период с ноября 2024 г. по декабрь 2025 г. Возраст пациентов на момент операции составлял от 4 до 13 лет; все пациенты имели генетически подтвержденный диагноз (патогенные/вероятно патогенные варианты в гене *DDC*) и клиническую картину тяжелого двигательного дефицита с выраженными вегетативными нарушениями, и у них отсутствовал значимый эффект от максимально адекватной симптоматической медикаментозной терапии.

Критериями включения в исследования являлись:

- подтвержденный диагноз AADCd по данным молекулярно-генетического исследования;
- отсутствие выраженной атрофии мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), препятствующей безопасной инфузии в путамен;
- стабильное соматическое состояние, позволяющее выполнить операцию под общей анестезией;
- информированное согласие родителей/законных представителей пациентов на проведение генной терапии и оперативного вмешательства.

Критерии исключения:

- тяжелая атрофия головного мозга с невозможностью безопасного позиционирования интрапаренхиматозной канюли в путамен;
- возраст пациента на момент операции >18 мес;
- тяжелая сердечно-легочная недостаточность и другие противопоказания к проведению общей анестезии;
- выраженная коагулопатия или другие противопоказания к нейрохирургической операции.

Техника. Оперативные вмешательства выполняли с использованием 3-точечной фиксирующей рамы Мейфилда, безрамной нейронавигационной системы Brainlab, специализированной канюли SmartFlow 16G (I. D. 0,008", длина 4 ft, дистальный участок 18 мм; ClearPoint Neuro, США) (рис. 1) и инфузомата (B. Braun, Германия).

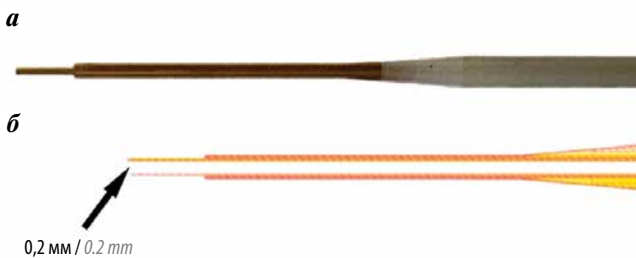


Рис. 1. Канюля для интрапаренхиматозного введения: а — фото канюли с внешней керамической оболочкой; б — схема канюли в разрезе: внутренняя кварцевая трубка (стрелка) диаметром 0,2 мм

Fig. 1. Cannula for intraparenchymal administration: a — photo of the cannula with an outer ceramic shell; б — diagram of the cannula in section: internal quartz tube (arrow) with a diameter of 0.2 mm

Нормативно-правовое сопровождение и организационные аспекты. Учитывая отсутствие регистрации препарата эладокоген экзупарвовек на территории Российской Федерации, применение генной терапии осуществлялось в рамках действующего законодательства Российской Федерации с учетом положений о медицинском применении лекарственных препаратов, индивидуальных решений экспертных советов и механизмов финансирования лечения орфанных заболеваний (включая взаимодействие с государственным фондом «Круг добра»).

Для каждого пациента проводилось рассмотрение случая на мультидисциплинарном консилиуме (невролог, генетик, нейрохирург, анестезиолог, реабилитолог), и от родителей/законных представителей всех детей было получено информированное добровольное согласие на оперативное вмешательство.

Нейрохирургическая операционная была адаптирована под специфику проведения длительной низкоскоростной инфузии, включающую выделение операционной на полный день, обеспечение стабильной работы нейронавигационной системы, подготовку расходных материалов и резервного оборудования (подготовлены 2 инфузomата B. Braun для низкоскоростного введения препарата с предварительной калибровкой).

Техника безрамной стереотаксической доставки генного препарата в путамен

1. Предоперационное обследование и визуализация.

Всем пациентам выполняли:

- клинико-неврологическое обследование;
- стандартный лабораторный предоперационный комплекс;
- высокопольную (3Т) МРТ головного мозга с тонкими аксиальными, корональными и сагиттальными срезами (толщиной до 0,6–0,7 мм) в T1- и T2-взвешенных режимах. Исследование дополнялось режимами T2 CUBE (трехмерная T2-взвешенная быстрая спин-эхо-последовательность) и T1 TOF (T1-взвешенная ангиографическая последовательность “time-of-flight”) с контрастированием.

Данные МРТ загружали в нейронавигационную станцию Brainlab, выполняли точные измерения путамена (длина, ширина и высота) и окружающих его структур. Особое внимание уделяли оценке степени атрофии полушарий, ширины субарахноидальных пространств и конфигурации боковых желудочков, что позволяло прогнозировать возможное смещение мозга и корректировать глубину введения канюли.

2. Планирование траекторий. Предоперационное планирование включало выбор:

- точки входа на своде черепа (чаще в лобной области, впереди от венозных синусов и проекции мостовых вен);

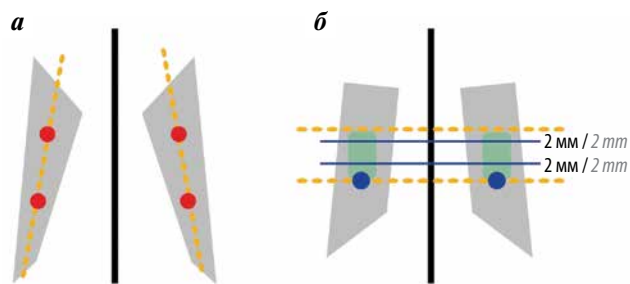


Рис. 2. Схема деления путамена и выбора целевых точек при инфузии: а – аксиальный срез путамена: обозначены целевые красные точки на границах между передней и средней, средней и задней третями с централизацией по медиолатеральной оси (желтая пунктирная линия); б – фронтальный срез: путамен разделен на 3 равные по высоте части (желтый пунктир); синяя точка соответствует самой глубокой целевой точке на границе нижних и средних третей в пределах «безопасного коридора» инфузии (зеленая зона), синие линии показывают уровни поэтапного подъема канюли каждые 2 мм

Fig. 2. The schematic division of the putamen and the selection of target points for infusion: a – axial section of the putamen: target red points are indicated at the border between the anterior and middle thirds, between the middle and posterior thirds, with centralization along the mediolateral axis (yellow dotted line); б – frontal section: the putamen is divided into three parts of equal height (yellow dotted line); the blue dot corresponds to the deepest target point at the border of the lower and middle 2/3 within the infusion “safe corridor” (green zone), the blue lines show the levels of step-by-step cannula elevation every 2 mm

- направления траекторий, позволяющих безопасно провести канюлю, избегая крупных и перфорирующих сосудов и исключая транжелудочковый ход;
- глубины погружения кончика канюли с учетом индивидуальных размеров путамена и возможного смещения мозга.

Для каждого путамена (правого и левого) обычно планировались 2 траектории, целевые точки размещали на границах между передней и средней, средней и задней третями путамена вдоль его переднезадней оси. Это позволяло обеспечить более равномерное распределение препарата, исключить травматизацию паренхимы большим объемом инфузии и повысить вероятность покрытия функционально значимых зон (рис. 2).

3. Анестезиологическое обеспечение и позиционирование. Операции проводились под общей анестезией. Особое внимание уделялось:

- плавной индукции и поддержанию гемодинамической стабильности с избеганием резких колебаний артериального давления;
- рациональному использованию миорелаксантов и опиоидных анальгетиков со снижением их доз на заключительных этапах операции, что обеспечивало своевременное пробуждение пациента в операционной и оценку неврологического статуса;
- профилактике гипотермии и гипогликемии, что особенно важно для детей с тяжелыми неврологическими нарушениями.

4. Хирургический доступ и установка VarioGuide. Положение пациента – на спине, голова фиксирована в раме Мейфилда в нейтральном положении с легким сгибанием кпереди на 15°, что позволяет максимально краниализовать точку доступа и снизить риск ликвореи во время операции.

После регистрации пациента в нейронавигационной системе выполняли разметку предполагаемых точек входа на коже в соответствии с навигационным планом, затем наносили 2 линейных разреза, ориентированных параллельно сагиттальному шву. Через сформированные разрезы выполняли трепанационные отверстия диаметром около 0,8 см; твердую мозговую оболочку вскрывали Т-образно, что обеспечивало возможность герметичного ушивания по завершении вмешательства и достаточную свободу маневра при отклонении канюли ко второй (задней) целевой точке.

Далее устанавливали систему безрамной навигации VarioGuide (Brainlab) с направляющими, обеспечивающими проведение канюли по запланированной траектории к первой целевой точке. Перед началом введения в паренхиму мозга канюлю заполняли препаратом через инфузomat В. Braun со скоростью 0,18 мл/ч до получения капли на конце канюли – это позволяет исключить закупорку отверстия канюли мозговым веществом при ее погружении до целевой точки в путамене.

5. Инфузия генного препарата. Инфузия препарата осуществлялась по принципу конвекционно-усиленной доставки с низкой скоростью (порядка 0,003 мл/мин, или 0,18 мл/ч), что минимизирует риск развития рефлюкса и микрокровоточиваний ввиду создания положительного давления в ткани. Для каждой траектории применялся ступенчатый паттерн:

1. Введение 0,026(6) объема на максимальной глубине в течение 9 мин.
2. Подъем канюли на 2 мм каждые 9 мин с последующим введением объема в каждой точке (всего 3 точки на траекторию).
3. Остановка (5 мин) в конце последнего, 3-го цикла введения на каждой траектории для доведения препарата, исключения обратного рефлюкса.

На каждой из 4 траекторий действия повторялись. Суммарно каждому пациенту был введен объем 0,32 мл, или $1,8 \times 10^{11}$ векторного генома, – это 0,08 мл препарата на каждую траекторию.

6. Завершение операции и профилактика осложнений. После удаления канюли в последней траектории:

- тщательно герметично ушивали твердую мозговую оболочку;
- использовали гемостатическую губку Тахокомб для герметизации шва, стружку собственной кости для профилактики незаращения трепанационного окна и второй слой Тахокомба для исключения дислокации костной стружки;
- герметично послойно ушивали ткани.

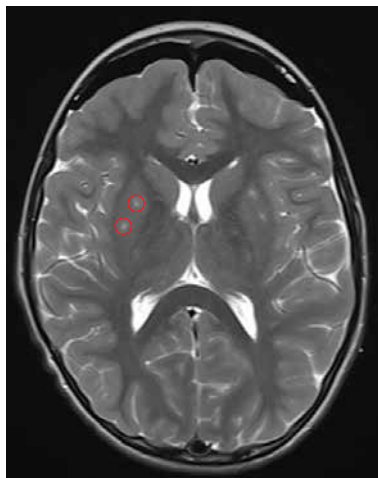


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга после инфузии генного препарата. На T2-взвешенных изображениях визуализируются гиперинтенсивные зоны в области путамена с обеих сторон, по интенсивности сигнала сопоставимые с ликвором. Красными кружками в правом путамене отмечены точки инфузии

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain after gene therapy infusion. T2-weighted images show hyperintense areas in the putamen on both sides, with signal intensity comparable to that of cerebrospinal fluid. Red circles in the right putamen indicate the infusion sites

Всем пациентам сразу после завершения операции проводили МРТ головного мозга (рис. 3) с последующей транспортировкой в отделение нейрохирургии.

Практический опыт первых 6 вмешательств. Общая характеристика группы. В настоящей работе мы сознательно ограничиваемся описанием общих характеристик без представления детализированных индивидуальных клинических данных и анализа исходов.

В группу вошло 6 пациентов с подтвержденным AADCd, у которых во всех случаях отмечались:

- выраженная задержка психомоторного развития;
- окулогирные кризы;
- дистонические проявления разной степени тяжести;
- признаки вегетативной дисфункции (эпизоды гипергидроза, колебания температуры тела, частоты сердечных сокращений, артериального давления).

Интраоперационное течение. Всем пациентам успешно выполнили планируемое нейрохирургическое вмешательство без технических сбоев. Ступенчатая инфузия препарата по рекомендованной производителем Z-образной схеме введения обеспечила равномерное распределение препарата в ткани мозга без геморрагических осложнений, что подтверждалось данными МРТ после завершения операции. Продолжительность вмешательства по мере наращивания соответствующего опыта сокращалась от первых к последующим случаям: эффект обучения и совершенствования работы операционной команды позволил сократить время операции с 5,5 до 4 ч.

В раннем послеоперационном периоде:

- проводился стандартный мониторинг неврологического статуса и витальных функций;
- сразу после оперативного вмешательства выполнялась МРТ головного мозга для исключения геморрагических и крупноочаговых ишемических осложнений и верификации точности попадания и распределения препарата;
- все пациенты получали назначенную ранее заместительную терапию в прежних дозах для профилактики синдрома отмены, дестабилизации состояния и снижения риска развития дистонических кризов с гемодинамическими колебаниями и возможными геморрагическими осложнениями в зоне вмешательства.

В 1 наблюдении по данным послеоперационной МРТ отмечено путевое микрокровоизлияние размером до $0,1 \times 0,1$ мм над путаменом по ходу одной из траекторий, не имевшее каких-либо клинических проявлений.

Обсуждение

В нашем наблюдении интрапутамальная инфузия генного препарата эладокоген экзупарвовек у детей с AADCd продемонстрировала хорошую воспроизводимость и приемлемый профиль безопасности: во всех случаях была достигнута клинически значимая положительная динамика, а серьезных интраоперационных осложнений не отмечено. Эти данные согласуются с опубликованными зарубежными сериями [3, 4], где интрапаренхиматозная генная терапия рассматривается как патогенетический метод лечения AADCd, существенно улучшающий естественное течение болезни по сравнению со всеми ранее предложенными способами медикаментозного лечения.

Полученный опыт демонстрирует ряд преимуществ использованного безрамного стереотаксического подхода. Большинство сообщений о генной терапии при AADCd основаны на использовании рамных стереотаксических систем, традиционно рассматриваемых как «золотой стандарт» для высокоточных интрапаренхиматозных вмешательств. Однако в педиатрической практике рамная фиксация имеет существенные ограничения: она увеличивает продолжительность операции и время нахождения ребенка под общей анестезией, требует дополнительных манипуляций по установке и верификации рамы. Наш опыт показывает, что использование современной безрамной нейронавигации позволяет обеспечить необходимую точность позиционирования канюли при одновременном сокращении длительности вмешательства и анестезиологического пособия. Сокращение продолжительности анестезии особенно важно у детей с тяжелым неврологическим дефицитом и вегетативной нестабильностью, для которых длительная анестезия сама по себе является значимым фактором риска.

Вместе с тем безрамный подход предъявляет повышенные требования к качеству предоперационной визуализации и интраоперационной регистрации. Использование высокопольной МРТ (3Т) головного мозга с тонкими срезами в T1- и T2-взвешенных режимах, дополненных трехмерными последовательностями (например, T2 CUBE) и ангиографическим режимом T1 TOF, позволяет детально оценить размеры и конфигурацию путамена, степень атрофии полушарий, ширину субарахноидальных пространств и ход перфорирующих сосудов. Эти данные критически важны для выбора безопасных траекторий, определения глубины погружения канюли и прогнозирования возможного смещения мозга, особенно у пациентов с выраженной атрофией [7].

Для инфузии генного препарата мы использовали нейровентрикулярную канюлю SmartFlow 16G (I. D. 0,008", длина 4 ft, дистальный участок 18 мм; ClearPoint Neuro, США) (см. рис. 1). Канюля имеет ступенчатое строение дистального отдела: более тонкий рабочий кончик переходит в участок большего диаметра, что обеспечивает плавный переход от ствола к дистальному сегменту, способствует более устойчивой фиксации в паренхиме и снижает риск микродвижений и рефлюкса раствора по ходу пункционного канала. Описанная геометрия дистального участка позволяет распределять поток инфузируемого препарата в большем объеме, уменьшает локальное давление на ткань и, соответственно, снижает вероятность микрокровотечений по траектории.

Важно подчеркнуть, что достигнутый клинический эффект сопровождался приемлемым профилем безопасности. В нашей серии не было клинически значимых интраоперационных геморрагических осложнений. У 1 пациента по данным ранней послеоперационной МРТ выявлены микрокровотечение и участок гипointенсивного сигнала в T2-режиме над путаменом, не сопровождавшиеся нарастанием неврологического дефицита. Данное изменение, возможно, связано с повреждением мелких перфорирующих сосудов, в первую очередь лентикюлостриарных артерий по ходу одной из траекторий. Этот случай дополнительно подчеркивает критическую важность максимально тщательного предоперационного планирования, обязательного включения в протокол визуализации ангиографической последовательности T1 TOF для верификации мелких сосудов путамена и стремления располагать как траекторию, так и таргетную точку вне проекции сосудистых стволов.

Наряду с техническими аспектами существенную роль играют организационные и нормативно-правовые условия, в которых внедряется технология. Наш опыт показывает, что при наличии скоординированной мультидисциплинарной команды (в составе невролога, генетика, нейрохирурга, анестезиолога, реабилитолога), четко выстроенного нормативно-правового сопро-

вождения и поддержке со стороны федеральных программ возможно создание устойчивой модели оказания высокотехнологичной помощи пациентам с AADCd на базе одного референсного центра.

Наше исследование тем не менее имеет ряд ограничений: числа наблюдений недостаточно для окончательной оценки эффективности и безопасности метода, отсутствует контрольная группа, а длительность катамнеза у части пациентов на момент подготовки статьи не превышает 1 года. В данной работе мы сознательно не приводим развернутые данные по клиническим исходам и фокусируемся на технических и организационных аспектах вмешательства, а также на профиле безопасности. Детализированный анализ клинических результатов с использованием стандартизированных шкал и сопоставлением с генотипом и фенотипом пациентов планируется представить в отдельной публикации по мере увеличения числа наблюдений и удлинения срока катамнестического наблюдения.

В совокупности наш опыт и данные международных публикаций позволяют рассматривать интрапутамальную инфузию препарата эладокоген экзупарвовек как перспективный метод лечения AADCd, который меняет парадигму лечения, смещая акцент с симптоматического ведения к целенаправленному патогенетическому вмешательству. Дальнейшее накопление клинического материала, стандартизация хирургических и анестезиологических протоколов, а также развитие нормативной базы генной терапии в Российской Федерации представляются ключевыми условиями для расширения доступности данной технологии и формирования национальных клинических протоколов.

Выводы

Представленный опыт первых 6 инфузий генного препарата эладокоген экзупарвовек в путамен у детей с AADCd в условиях Российской детской клинической больницы показывает, что применение безрамного стереотаксического подхода при наличии соответствующей инфраструктуры и подготовленной мультидисциплинарной команды является технически выполнимым и безопасным. Детальное описание этапов отбора пациентов, нормативно-правового сопровождения, предоперационного планирования траекторий, особенностей нейронавигации, параметров конвекционно-усиленной инфузии генного препарата и послеоперационного наблюдения может служить практическим руководством для детских федеральных нейрохирургических центров, планирующих внедрение генной терапии. Ограниченный объем выборки и намеренное отсутствие анализа клинических исходов в настоящей работе подчеркивают необходимость дальнейшего накопления наблюдений и длительного катамнеза как основу для национального протокола лечения AADCd и создания референсного центра генной терапии болезней центральной нервной системы в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
2. Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75(1):64–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae
3. Hwu W.L., Muramatsu S., Tseng S.H. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by AAV2 vector delivery to the putamen. *Mol Ther* 2012;20(1):131–8. DOI: 10.1038/mt.2011.204
4. Chien Y.H., Lee N.C., Tseng S.H. et al. Long-term clinical and biochemical outcomes of AADC deficiency treated with gene therapy. *Mol Genet Metab* 2017;121(2):127–31. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.04.005
5. Muramatsu S., Fujimoto K., Kato S. et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 2010;18(9):1731–5. DOI: 10.1038/mt.2010.135
6. Bradac O., Steklacova A., Nebrenska K. et al. Accuracy of VarioGuide frameless stereotactic system against frame-based stereotaxy: prospective, randomized, single-center study. *World Neurosurg* 2017;104:831–40. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.104
7. Mai R., Reshchikov D., Popov V. et al. Frameless intraputamenal delivery of gene therapy with eladocogene exuparvec in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: safe and efficient results. *Childs Nerv Syst* 2025;41:346. DOI: 10.1007/s00381-025-07020-y

Вклад авторов

Д.А. Решиков: разработка концепции и дизайна работы, планирование и выполнение оперативных вмешательств, анализ и интерпретация данных, написание и финальное редактирование рукописи;

Р.Б. Май: разработка концепции и дизайна работы, участие в выполнении оперативных вмешательств, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, подготовка текста рукописи;

С.В. Михайлова: подбор пациентов и установление диагноза, участие в клиническом наблюдении пациентов, обсуждении дизайна работы и интерпретации результатов, критический пересмотр рукописи;

С.В. Гореликов: выбор и обоснование анестезиологической тактики, ведение пациентов на этапах анестезиологического пособия, подготовка и редактирование раздела, посвященного анестезиологическому обеспечению и периоперационному ведению;

Е.Ю. Захарова: установление диагноза, обсуждение дизайна работы и интерпретации результатов, критический пересмотр рукописи;

Е.Е. Петрайкина: организационно-методическое сопровождение проекта, участие в обсуждении дизайна исследования и интерпретации данных, критический пересмотр рукописи;

Е.А. Путилина: организационно-методическое сопровождение оказания медицинской помощи, участие в обсуждении результатов и их клинической значимости, критический пересмотр рукописи;

В.В. Пальм: координация работы подразделений, участие в обсуждении концепции исследования и клинических аспектов, критический пересмотр рукописи.

Authors' contributions

D.A. Reshchikov: development of the concept and design of the study, planning and implementation of surgical interventions, analysis and interpretation of data, writing and final editing of the manuscript;

R.B. Mai: development of the concept and design of the study, participation in the implementation of surgical interventions, collection of clinical material, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript;

S.V. Mikhaylova: patient selection and diagnosis, clinical observation of patients, discussion of study design and interpretation of results, final revision of the manuscript;

S.V. Gorelikov: selection and justification of anesthesiological tactics, patient management at the stages of anesthesiological care, preparation and editing of the section devoted to anesthesiological support and perioperative management;

E.Yu. Zakharova: diagnosis, discussion of study design and interpretation of results, final revision of the manuscript;

E.E. Petryaykina: organizational and methodological support for the project, participation in discussions of study design and data interpretation, final revision of the manuscript;

E.A. Putilina: organizational and methodological support for medical care, discussion of the results, final revision of the manuscript;

V.V. Palm: coordination of the specialists activity, discussion of the study concept and clinical aspects, final revision of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Решиков / D.A. Reshchikov: <https://orcid.org/0000-0001-8146-5501>

Р.Б. Май / R.B. Mai: <https://orcid.org/0000-0002-1376-390X>

С.В. Михайлова / S.V. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

С.В. Гореликов / S.V. Gorelikov: <https://orcid.org/0009-0008-9471-7761>

Е.Ю. Захарова / E.Yu. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Е.Е. Петрайкина / E.E. Petryaykina: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

Е.А. Путилина / E.A. Putilina: <https://orcid.org/0000-0001-9245-5659>

В.В. Пальм / V.V. Palm: <https://orcid.org/0009-0000-9972-1083>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки. Лекарственное обеспечение пациентов осуществлялось при поддержке фонда «Круг добра».

Funding. The work was performed without sponsorship. Patients received medications with the support of the Circle of Goodness Foundation.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. От родителей/законных представителей всех детей было получено добровольное информированное согласие на проведение нейрохирургического вмешательства и использование обезличенных клинических данных пациентов в научных и образовательных целях.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Voluntary informed consent was obtained from the parents/legal representatives of all children for neurosurgical intervention and the use of anonymized clinical data of patients for scientific and educational purposes.

Статья поступила: 30.12.2025. **Принята к публикации:** 26.01.2026. **Опубликована онлайн:** 06.03.2026.

Article submitted: 30.12.2025. **Accepted for publication:** 26.01.2026. **Published online:** 06.03.2026.



Валидация шкалы оценки инвалидизации пациентов с синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS), в России

Н.А. Супонева¹, А.С. Арестова¹, Е.А. Мельник², А.А. Зимин^{1,3}, А.М. Нарбут¹, А. Якубу⁴, Е.С. Щербакова¹, А.Б. Зайцев⁵, Д.А. Гришина¹, Д.Г. Юсупова¹, Е.В. Гнедовская¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

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

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;

Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Университет Колумбия; США, 10027 Нью-Йорк, 116-я улица;

⁵ФГАОУ ВО Первый ММГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) представляет собой наиболее распространенную форму дизиммунной нейропатии, которая может приводить к стойкой или временной инвалидизации у почти половины больных. Шкала Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), являясь одним из основных инструментов оценки функциональных ограничений при ХВДП, находит широкое применение в медицинских исследованиях и практике. Ее использование позволяет объективно оценивать динамику состояния пациентов и эффективность проводимой терапии. Данная работа посвящена валидационному исследованию шкалы I-RODS на российской популяции.

Цель исследования – проведение валидации шкалы I-RODS среди пациентов с ХВДП с разработкой ее русскоязычной версии.

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациентов с ХВДП, которые были разделены на 2 группы: 25 пациентов с типичным вариантом заболевания и 25 пациентов с синдромом Льюиса–Самнера. Методика работы предусматривала лингвокультурную адаптацию шкалы, анализ ее надежности, валидности и чувствительности в русскоязычной модификации.

Результаты. В результате исследования разработан русскоязычный вариант шкалы I-RODS, обладающий высокой надежностью, валидностью и чувствительностью.

Выводы. Полученная в ходе работы русскоязычная версия шкалы I-RODS прошла процедуру валидации и рекомендуется для использования в исследовательской и клинической работе с русскоязычными пациентами, имеющими диагноз ХВДП.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Льюиса–Самнера, дизиммунная полинейропатия, Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, валидационное исследование, лингвокультурная адаптация

Для цитирования: Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы оценки инвалидизации пациентов с синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS), в России. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):17–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-17-23>

Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) for patients with Guillain–Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and polyneuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance: linguacultural ratification in Russia for patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

N.A. Suponeva¹, A.S. Arestova¹, E.A. Melnik², A.A. Zimin^{1,3}, A.M. Narbut¹, A. Yakubu⁴, E.S. Shcherbakova¹, A.B. Zaytsev⁵, D.A. Grishina¹, D.G. Yusupova¹, E.V. Gnedovskaya¹, M.A. Piradov¹

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

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁴Columbia University; 116th Street and Broadway, New York 10027, USA;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

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

Background. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is the most common type of dysimmune neuropathy, and it can lead to either permanent or temporary disability in about half of patients. Objective assessment of functional impairment is essential for monitoring therapeutic outcomes and disease progression in CIDP. The Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) is one of the most valuable tools for assessing disability in CIDP patients and can be used in both clinical research and routine practice. In this article, we present the results of the validation process for this scale in Russian individuals with CIDP.

Aim. To translate and validate the I-RODS for use in Russian patients with CIDP.

Materials and methods. The study enrolled 50 cases of CIDP, evenly distributed between the typical variant and Lewis–Sumner syndrome. We performed linguocultural adaptation of the original version of the I-RODS using a standard protocol, after which we assessed the psychometric properties of the Russian version (i.e., its sensitivity, reliability and validity).

Results. Psychometric evaluation demonstrated good reliability, sensitivity, and validity of the Russian I-RODS adaptation.

Conclusion. We validated the Russian-language adaptation of the I-RODS, which can be applied in for both clinical practice and research.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Lewis–Sumner syndrome, dysimmune neuropathy, Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, validation study, linguocultural ratification

For citation: Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) for patients with Guillain–Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and polyneuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance: linguacultural ratification in Russia for patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):17–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-17-23>

Введение

В спектре иммуноопосредованных поражений периферической нервной системы хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) занимает особое место, включая в себя варианты как с типичной, так и с атипичной клинической картиной [1–3]. Критерии диагностики, а также подходы к терапии данного заболевания определены [3, 4]. Несмотря на это, частота ошибочного диагноза ХВДП достигает 50 % случаев [5]. К одной из причин относится ложное суждение об эффективности патогенетической терапии в тех ситуациях, когда ответ на лечение имеет сугубо субъективный характер. В таких случаях крайне большое значение имеет использование шкал и опросников, позволяющих объективизировать жалобы пациента и динамику состояния.

При оценке эффективности лечения дизиммунных нейропатий в клинических исследованиях ключевым показателем обычно выступает степень ограничения активности — трудности, возникающие у пациента в повседневной жизни, в соответствии с Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [6, 7]. Для оценки степени нарушения функций верхних и нижних конечностей широко применяется шкала Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) [8]. Однако INCAT, как и большинство аналогичных шкал, опирается на классическую тестовую теорию, предполагающую равную значимость всех пунктов, а общий результат вычисляется простым суммированием баллов [9].

В отличие от INCAT шкала Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) построена с помощью модели

Раша, при которой значения баллов при оценке учитывают весовой коэффициент каждого пункта шкалы, что делает эту модель актуальной для конкретной популяции больных. Данная шкала была разработана для оценки бытовой активности и социальных ограничений у пациентов с ХВДП, полинейропатией, ассоциированной с гаммапатией неясного значения, и синдромом Гийена–Барре [10]. В 2013 г. эксперты Европейского нервно-мышечного центра рекомендовали I-RODS в качестве основного инструмента оценки инвалидизации пациентов с ХВДП, поскольку эта шкала демонстрирует более высокую чувствительность к изменениям состояния по сравнению даже с адаптированной по модели Раша версией шкалы INCAT [11]. Обновленные в 2021 г. диагностические критерии ХВДП включили применение оценочных шкал и опросников, в том числе I-RODS, в качестве стандарта для объективной оценки ответа на терапию [3].

В 2019 г. I-RODS была валидирована в Сербии [12]. Отсутствие русскоязычной адаптированной и валидированной версии данной шкалы делает затруднительным ее использование как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

Цель исследования – разработать и валидировать официальный русскоязычный вариант I-RODS для применения у пациентов с ХВДП.

Материалы и методы

Процедура лингвокультурной адаптации и валидации шкалы была согласована с одним из правообладателей оригинальной версии, профессором Маастрихтского университета (Нидерланды) С. Faber. В ходе переговоров была получена информация о существовании русскоязычной версии I-RODS, ранее применяемой в международных клинических исследованиях, однако она не была опубликована в открытом доступе. Помимо этого, нами не были найдены данные о лингвокультурной адаптации и валидации этого варианта. Официальное разрешение на перевод и валидацию русскоязычной версии I-RODS было закреплено лицензионным соглашением, подписанным Российским центром неврологии и нейронаук и Маастрихтским университетом. Исследование получило одобрение локального этического комитета Российского центра неврологии и нейронаук. Все включенные пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Процесс валидации включал 2 последовательных этапа: адаптацию исходной англоязычной версии шкалы с учетом лингвокультурных особенностей и дальнейший анализ ее психометрических характеристик. Лингвистическая адаптация исходной версии шкалы выполнялась в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями [13, 14].

На 1-м этапе был выполнен независимый перевод англоязычной версии шкалы 2 медицинскими пере-

водчиками. Впоследствии объединенный вариант перевода был подвергнут обратному переводу носителем английского языка, имеющим медицинское образование. Русскоязычная версия была разработана с учетом прямого и обратного переводов и одобрена экспертным советом в составе переводчика-эксперта, ранее не принимавшего участия в процессе перевода, медицинского статистика и неврологов, специализирующихся на ведении пациентов с дизиммунными полинейропатиями.

Разработанная русскоязычная версия прошла предварительное пилотное тестирование на выборке, включавшей 10 пациентов с типичным вариантом ХВДП и 5 пациентов с мультифокальным вариантом ХВДП (синдромом Льюиса–Самнера). Все респонденты данного исследования являлись носителями русского языка. Медиана и межквартильный интервал (Me [IQR]) составили 53 [31,2–69,4] года, при этом большая часть (66,7 %) выборки была представлена пациентами мужского пола. Два невролога независимо друг от друга провели пилотное тестирование шкалы с временным интервалом 30–40 мин между оценками. Ни у специалистов, ни у испытуемых не возникло сложностей с ее использованием.

В рамках 2-го этапа валидации при участии 2 врачей-неврологов была проведена оценка психометрических характеристик I-RODS, включая надежность, внутреннюю и межэкспертную согласованность, валидность, а также чувствительность. Показатели опросника при первичном осмотре регистрировались как «А1» (первый врач) и «В» (второй врач), а при заключительном визите – как «А2».

В исследование было включено 50 пациентов (35 мужчин и 15 женщин), распределенных на 2 группы: 25 случаев типичной ХВДП и 25 случаев синдрома Льюиса–Самнера. Медиана и межквартильный интервал возраста в группах синдрома Льюиса–Самнера и типичного варианта ХВДП составили 56 [48–60] и 47 [33,5–54,0] лет соответственно. Медиана оценки по I-RODS при первом визите (А1) по всей выборке составила 37,0 [25,5–44,0] балла.

Для анализа межэкспертной согласованности (А1–В) 2 врача-невролога проводили повторное обследование пациентов с интервалом 2 ч. Содержательную валидность определяли на основании оценки 3 неврологов – экспертов по нервно-мышечным заболеваниям. Целью анкетирования являлась проверка релевантности шкалы поставленным задачам, для этого использовалась 10-балльная оценочная система. Исследование чувствительности (способности выявлять клиническую динамику) проводили путем сравнения показателей при 1-м и 2-м визитах (А1–А2).

Статистический анализ данных. Объем выборки определяли согласно стандартным методическим рекомендациям [15]. Включение 50 пациентов позволило достичь необходимой репрезентативности при мощ-

ности исследования 0,8 и уровне статистической значимости $p \leq 0,05$. Учитывая характер распределения данных, использовались непараметрические статистические методы. Для оценки психометрических характеристик применяли коэффициенты альфа Кронбаха (внутренняя согласованность) и каппа Коэна (межэкспертная надежность) с минимальным допустимым значением 0,7, критерий Уилкоксона (чувствительность). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для статистического анализа данных использовали программный пакет SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США).

Результаты

По итогам пилотного тестирования экспертная комиссия провела повторное заседание, на котором окончательно утвердила русскоязычную версию шкалы (см. приложение).

Психометрические свойства русскоязычной версии I-RODS. Надежность шкалы. Проверка внутренней согласованности I-RODS выявила высокий уровень внутренней согласованности (коэффициент альфы Кронбаха (α) составил 0,83, $p < 0,002$). Анализ межэкспертной согласованности (A1–B) также показал значимый результат (коэффициент каппы Коэна (κ) составил 0,89, $p = 0,006$).

Валидность. Экспертная оценка содержательной валидности шкалы показала высокий результат – 9 баллов из 10.

Чувствительность шкалы. Сравнение показателей шкалы между 1-м (медиана – 37,0 [25,5–44,0] балла) и заключительным визитами (медиана – 41,5 [30,0–45,0] балла) выявило статистически значимое улучшение

($p < 0,0001$), подтверждающее диагностическую ценность шкалы для оценки инвалидизации при ХВДП.

Психометрические свойства русскоязычной версии I-RODS представлены в табл. 1.

Обсуждение

Шкала I-RODS позволяет оценить бытовую активность и социальные ограничения в динамике у конкретной популяции пациентов с ХВДП, полинейропатией, ассоциированной с гаммапатией неясного значения, и синдромом Гийена–Барре.

Пациент самостоятельно заполняет I-RODS, состоящую из 24 вопросов. Вопросы охватывают широкий спектр активностей – от простых бытовых действий (чтение, прием пищи, гигиенические процедуры) до сложных физических нагрузок (танцы, длительное нахождение в вертикальном положении, бег). Для каждой активности пациент оценивает степень ограничений по градации от «выполняю без затруднений» до «полная неспособность выполнить». Итоговый показатель варьирует в диапазоне от 0 (тотальная инвалидизация) до 48 баллов (отсутствие ограничений) [10].

На этапе перевода текста сложностей не возникло. В процессе пилотного тестирования при заполнении шкалы у большинства пациентов возникали уточняющие вопросы к исследователю, например «как далеко сходить в магазин?», «насколько тяжелый предмет следует поднять или перенести?» и т. д. Испытуемым в таком случае было предложено повторно прочесть инструкцию и выбрать ответ, максимально отражающий их повседневную активность.

Несмотря на то что в настоящее время I-RODS рекомендована к использованию в действующих клинических рекомендациях, в исследованиях последних лет

Таблица 1. Психометрические показатели русскоязычной версии Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale

Table 1. Psychometric parameters of the Russian version of the Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale

Показатель Parameter	Элементы показателя Parameters elements	Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение показателя Threshold value	Результат Result	
				Значение Value	p
Надежность Reliability	Внутренняя согласованность (A1) Internal consistency (A1)	Альфа Кронбаха Cronbach's alpha	$\geq 0,8$	0,83	$< 0,002$
	Межэкспертная согласованность (A1–B1) Interrater reliability (A1–B1)	Каппа Коэна Cohen's kappa	$\geq 0,7$	0,89	0,006
Валидность Validity	Содержательная валидность Content validity	Экспертная оценка Expert assessment	$\geq 7/10$	9/10	
Чувствительность Sensitivity	Чувствительность (A1–A2) Sensitivity (A1–A2)	W-критерий Уилкоксона W-criteria	$p < 0,05$	–4,73	$< 0,0001$

получен различный опыт ее использования [1]. В систематическом обзоре 2025 г. была отмечена необходимость более подробного изучения кросс-культурной и конструктивной валидности, а также погрешности измерения I-RODS. В свою очередь, чувствительность и надежность шкалы была оценена как достаточная, и доказательства, подтверждающие эти выводы, были среднего или высокого качества [16].

Выводы

Разработана русскоязычная версия I-RODS, проведена валидация, отмечены высокие показатели надежности, чувствительности и валидности шкалы. Данный инструмент позволит объективизировать динамику состояния и ответ на патогенетическую терапию у пациентов с ХВДП в нашей стране.

Приложение
Supplement

Русскоязычная валидированная шкала оценки инвалидизации пациентов с синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и полинейропатией, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS)
Russian-language validated scale for assessing disability in patients with Guillain–Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, I-RODS)

Инструкции: этот опросник предназначен для оценки взаимосвязи между состоянием здоровья и повседневной активностью. Ответы на вопросы позволяют оценить влияние полинейропатии на выполнение ежедневных действий в быту и обществе. Ответьте на вопросы, отмечая крестиком вариант ответа в соответствующем столбце. Если вы не знаете, способны ли вы выполнять какое-либо из перечисленных действий, выберите самый вероятный вариант ответа, максимально близко отражающий ваше состояние. Необходимо ответить на все вопросы, выбрав только 1 вариант ответа. Если ваше самочувствие постоянно меняется, выбирайте усредненный ответ. Если для выполнения действия необходима помощь или использование дополнительных приспособлений, следует выбрать ответ «выполняю с трудом». Если вы не можете выполнять какое-либо действие из-за симптомов полинейропатии, выберите ответ «не могу выполнить».

Оцените свою способность выполнять следующие действия: Are you able to:	Выберите 1 вариант ответа и поставьте крестик Choose the best option and mark with «x»		
	0 = не могу выполнить 0 = not able to perform	1 = выполняю с трудом 1 = able to perform with difficulty	2 = выполняю легко 2 = can perform without any difficulty
1) читать газету или книгу 1) read a newspaper or a book			
2) принимать пищу 2) eat			
3) чистить зубы 3) brush teeth			
4) помыть верхнюю часть тела 4) wash upper body			
5) пользоваться туалетом 5) use a toilet			
6) сделать бутерброд 6) make a sandwich			
7) надеть одежду на верхнюю часть тела 7) dress upper body			
8) помыть нижнюю часть тела 8) wash lower body			

Оцените свою способность выполнять следующие действия: Are you able to:	Выберите 1 вариант ответа и поставьте крестик Choose the best option and mark with «X»		
	0 = не могу выполнить 0 = not able to perform	1 = выполняю с трудом 1 = able to perform with difficulty	2 = выполняю легко 2 = can perform without any difficulty
9) передвинуть стул 9) move a chair			
10) повернуть ключ в замке 10) turn a key in a lock			
11) сходить к врачу 11) go to a doctor			
12) принять душ 12) take a shower			
13) помыть посуду 13) do the dishes			
14) сходить в магазин 14) do the shopping			
15) поймать предмет (например, мяч) 15) catch an object (e. g., ball)			
16) наклониться и поднять предмет 16) bend and pick up an object			
17) подняться на один лестничный пролет 17) walk one flight of stairs			
18) ездить в общественном транспорте 18) travel by public transportation			
19) ходить и обходить препятствия 19) walk and avoid obstacles			
20) пройти по улице расстояние до 1 км 20) walk outdoor <1 km			
21) перенести и положить тяжелый предмет 21) carry and put down a heavy object			
22) танцевать 22) dance			
23) находиться в положении стоя несколько часов 23) stand for hours			
24) бегать 24) run			
Сумма баллов: <i>The total score:</i>			

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356–63. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x
- Ikeda S., Koike H., Nishi R. et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(9):988–96. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320741
- Van den Bergh P.Y.K., van Doorn P.A., Hadden R.D.M et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force–second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26(3):242–68. DOI: 10.1111/jns.12455.
- Oaklander A.L., Gimigliano F. Are the treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) effective and safe? A Cochrane overview summary with commentary. *Neurorehabilitation* 2019;44(4):609–12. DOI: 10.3233/NRE-189007
- Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015;85(6):498–504. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001833

6. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health (ICF), 2001. Available at: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>.
7. Merkies I.S., Lauria G. 131st ENMC international workshop: selection of outcome measures for peripheral neuropathy clinical trials. *Neuromuscul Disord* 200;16(2):149–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2005.12.003
8. Hughes R., Bensa S., Willison H. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50(2):195–201. DOI: 10.1002/ana.1088
9. Allen J.A., Gelinias D.F., Lewis R.A. et al. Optimizing the use of outcome measures in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *US Neurol* 2017;13(1):26–34. DOI: 10.17925/USN.2017.13.01.26
10. Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318208824b.
11. Vanhoutte E.K., Faber C.G., Merkies I.S. et al. 196th ENMC international workshop: outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies. 8–10 February 2013, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23(11):924–33. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.06.006
12. Peric S., Bozovic I., Pruppers M.H.J. et al. Validation of the Serbian version of Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019;24(3):260–7. DOI: 10.1111/jns.12343
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. 320 с. Novik A.A., Ionova T.I. The manual for the quality-of-life evaluation in medicine. Moscow: ZAO “Olma Media Grupp”, 2007. 320 p. (In Russ.)
14. Beaton D., Bombardier C., Guillemin F. et al. Recommendations for the cross-cultural adaptation of health status measures. New York: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2002. Pp. 1–9.
15. Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010;1(1):55. DOI: 10.4103/0974-7788.59946
16. Pelouto F., Baars A.E., Papri N. et al. Patient-reported outcome measures for assessing health-related quality of life in patients with polyneuropathies, focusing on Guillain–Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a systematic review of measurement properties. *J Peripher Nerv Syst* 2025;30(2):e70022. DOI: 10.1111/jns.70022

Вклад авторов

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

Authors' contributions

N.A. Suponeva: development of the concept and design, study coordination, writing the article;
 D.A. Grishina: coordination of the study, writing the article;
 A.S. Arestova: study design and coordination, data analysis, literature review, writing the article;
 A.A. Zimin: data statistical analysis, writing the article;
 E.A. Melnik, A.B. Zaytsev, A. Yakubu, E.S. Shcherbakova: data acquisition for analysis;
 A.M. Narbut: writing the article;
 D.G. Yusupova, E.V. Gnedovskaya, M.A. Piradov: coordination of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук».
Funding. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Russian Center of Neurology and Neurosciences.

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

Статья поступила: 29.12.2025. **Принята к публикации:** 28.01.2026. **Опубликована онлайн:** 06.03.2026.
Article submitted: 29.12.2025. **Accepted for publication:** 28.01.2026. **Published online:** 06.03.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-24-29>

Миастения в Республике Башкортостан: анализ клинико-функциональных особенностей

А.В. Берг, М.А. Кутлубаев*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3***Контакты:** Адель Вадимовна Берг adel.basharova@mail.ru

Введение. Миастения гравис (МГ) является хроническим аутоиммунным заболеванием, существенно влияющим на качество жизни пациентов. Изучение региональных особенностей МГ важно для оптимизации медицинской помощи.

Цель исследования – изучить социально-демографические и клинико-функциональные особенности пациентов с МГ в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование на основе данных Республиканской медицинской информационно-аналитической системы по состоянию на 01.01.2024. Проанализированы данные 249 пациентов с диагнозом МГ (G70.0).

Результаты. Проанализированы данные 249 пациентов с МГ. Среди них преобладали женщины (70,3 %) и лица старше 50 лет (69 %). Средний возраст дебюта заболевания – 43,1 года. Генерализованная форма МГ диагностирована у 86,7 % пациентов, при этом она достоверно чаще встречалась у женщин. Около половины пациентов имели инвалидность. В течение года к неврологу амбулаторно обращались 63,4 % пациентов, а стационарное лечение получили 52,2 %. Все пациенты получали антихолинэстеразные препараты, в комбинации с глюкокортикостероидами – 66,6 % пациентов, в комбинации с цитостатиками – 2,8 %. Тимэктомия была выполнена 12,4 % пациентов. Отмечена высокая коморбидность: в среднем на 1 пациента с МГ приходилось 3 сопутствующих заболевания.

Выводы. Результаты исследования демонстрируют высокую медико-социальную значимость МГ в Республике Башкортостан. Необходимо усиление амбулаторной медицинской помощи пациентам с МГ в Республике Башкортостан, а также внедрение более персонализированных подходов к лечению.

Ключевые слова: миастения гравис, эпидемиология, Республика Башкортостан, коморбидность, иммуносупрессивная терапия, инвалидность

Для цитирования: Берг А.В., Кутлубаев М.А. Миастения в Республике Башкортостан: анализ клинико-функциональных особенностей. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):24–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-24-29>

Myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan: analysis of clinical and functional features

A.V. Berg, M.A. Kutlubaev*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan***Contacts:** Adel Vadimovna Berg adel.basharova@mail.ru

Background. Myasthenia gravis (MG) is a chronic autoimmune disease that significantly affects patients' quality of life. Studying the regional characteristics of MG is important for optimizing medical care.

Aim. To study the socio-demographic and clinical-functional characteristics of patients with MG in the Republic of Bashkortostan.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted based on data from the Republican Medical Information and Analytical System as of 01.01.2024. Data from 249 patients diagnosed with MG (G70.0) were analyzed.

Results. Data from 249 patients with MG were analyzed. Women (70.3 %) and individuals over 50 years of age (69 %) predominated among them. The mean age of disease onset was 43.1 years. The generalized form of MG was diagnosed in 86.7 % of patients and was significantly more common in women. Approximately half of the patients had a disability. During the year, 63.4 % of patients visited a neurologist on an outpatient basis, and 52.2 % received inpatient treatment. All patients received pyridostigmine bromide, in combination with glucocorticoids – 66.6 %, and with cytostatics – 2.8 %.

Thymectomy was performed in 12.4 % of patients. High comorbidity was noted: on average, there were 3 comorbid conditions per patient.

Conclusion. The study results demonstrate the high medical and social significance of MG in the Republic of Bashkortostan. Enhancement of outpatient medical care for patients with myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan and implementation of more personalized treatment approaches are required.

Keywords: myasthenia gravis, epidemiology, Republic of Bashkortostan, comorbidity, immunosuppressive therapy, disability

For citation: Berg A.V., Kutlubaev M.A. Myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan: analysis of clinical and functional features. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):24–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-24-29>

Введение

Миастения гравис (МГ) — аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, которое характеризуется слабостью и патологической утомляемостью поперечнополосатых мышц [1]. Основные симптомы заболевания — птоз, диплопия, бульбарные нарушения, снижение силы в конечностях. В тяжелых случаях развиваются дыхательные расстройства [1].

Заболеваемость МГ варьирует в широких пределах [2, 3]. В Республике Башкортостан (РБ) общая заболеваемость МГ составляет около 13 случаев на 100 тыс. населения. В последние годы отмечается рост заболеваемости МГ, особенно среди пожилых [4].

Патогенез МГ связан с выработкой различных аутоиммунных антител, чаще всего — антител к ацетилхолиновым рецепторам, реже — антител к мышечной тирозинкиназе, к липопротеин-связанному рецепторному белку 4. В некоторых случаях антитела не выявляются [5].

Лечение миастении включает использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы, а также иммуносупрессивную терапию. В последние годы возможности лечения МГ расширились за счет внедрения препаратов моноклональных антител [6]. В настоящее время отсутствуют отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению МГ, что может снижать качество медицинской помощи.

Анализ клинико-функциональных особенностей МГ позволяет уточнить распределение заболевания в различных половозрастных и социальных группах, уровень инвалидизации, особенности лечения. Эти данные важны для планирования специализированной медицинской помощи, а также выявления слабых мест в диагностике и лечении МГ.

Цель исследования — изучить социально-демографические и клинико-функциональные особенности пациентов с МГ в РБ.

Материалы и методы

Проанализированы социально-демографические и клинико-функциональные данные пациентов с диагнозом МГ (G70.0), доступные в Республиканской медицинской информационно-аналитической систе-

ме по состоянию на 01.01.2024. Регистрировались пол, возраст пациентов, место их проживания, формы и основные симптомы болезни, ее длительность, наличие инвалидности, частота обращений за амбулаторной и стационарной медицинской помощью в течение года, фармакотерапия и сопутствующие заболевания.

Выполнен статистический анализ полученных материалов с определением абсолютных, относительных, интенсивных показателей заболеваемости, ее структуры по общим, гендерным, возрастным, различным медико-социальным категориям. Рассчитаны средние величины (M) и ее ошибка (m), критерии достоверности различий показателей, 95 % доверительные интервалы, коэффициенты корреляции, величина относительного риска и степень обусловленности некоторых факторов, влияющих на развитие миастении. Статистическая обработка выполнена в программе Excel.

Результаты

В анализ были включены данные всех 249 пациентов с диагнозом МГ, проживающих в РБ, согласно Республиканской медицинской информационно-аналитической системе по состоянию на 01.01.2024. Среди пациентов мужчин было 29,7 %, женщин — 70,3 %, в возрасте от 14 до 82 лет. Пациенты детского и подросткового возраста составили 1,6 %, лица трудоспособного возраста (18–59 лет) — 47,2 %, лица старше трудоспособного возраста (старше 60 лет) — 51,2 %. Во всех возрастных группах преобладали женщины: среди лиц трудоспособного возраста их доля составила 73,0 %, среди лиц старше 60 лет — 85,0 %. Средний возраст всех больных миастенией составил $56,0 \pm 3,1$ года (среди мужчин — $59,3 \pm 2,7$ года, среди женщин — $54,8 \pm 2,0$ года) (табл. 1).

Относительный риск фактора возраста для всей категории составил 24,8. Возраст обуславливает 95,8 % причинности развития МГ. Коэффициент непараметрической корреляции подтвердил наличие сильной прямой функциональной связи между возрастом и частотой МГ ($r = 0,93$). Коэффициент относительного риска фактора гендерной принадлежности составил 3,5. Этиологический вклад гендерного фактора в раз-

Таблица 1. Распределение пациентов с миастенией гравис по полу и возрасту в Республике Башкортостан
Table 1. Distribution of patients with myasthenia gravis by gender and age in the Republic of Bashkortostan

Возраст, лет Age, years	Мужчины Males		Женщины Female		Всего Total	
	Абсолютное число, <i>n</i> Absolute number, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число, <i>n</i> Absolute number, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %	Абсолютное число, <i>n</i> Absolute number, <i>n</i>	Доля, % Proportion, %
0–14	1	50,0	1	50,0	2	0,8
15–17	–	–	2	100,0	2	0,8
18–29	2	12,5	14	87,5	16	6,4
30–39	2	9,5	19	90,4	21	8,5
40–49	9	25,0 ± 14,4*	27	75,0 ± 8,3	36	14,5
50–59	18	40,0 ± 9,0*	27	60,0 ± 9,4	45	18
>60	42	33,0 ± 8,1*	85	66,9 ± 9,0	127	51
<i>Итого</i> <i>Total</i>	74	29,7 ± 5,3*	175	70,3 ± 3,4	249	100

* $p < 0,05$

витие МГ – 71,4 %; значение χ^2 , равное 6,78, подтверждает наличие прямой функциональной взаимосвязи между полом и МГ. При этом встречаемость глазной формы была одинакова среди мужчин и женщин, а генерализованной – в 3 раза выше среди женщин ($p < 0,05$).

Пациенты с МГ в подавляющем большинстве (75 %) оказались жителями города. Распространенность МГ у городского населения республики составила 0,92 ‰, у сельского – 0,42 ‰. Соотношение клинических форм МГ в городе и селе было примерно одинаковым: в городе генерализованная форма встречалась у 67,3 % пациентов, глазная – у 14,0 %, в селе – 62,9 и 11,3 % соответственно, данные различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

В социальной структуре исследуемых почти половину (47,8 %) составили инвалиды; 20,3 % – работающие, 18,1 % – пенсионеры, 5,2 % – служащие, 1,6 % – учащиеся, 7 % пациентов не работали. Среди работающих мужчин в основном были работники промышленных предприятий (51,5 %) и торговли (36,4 %), среди женщин – торговли (69,7 %) и государственных учреждений (23,5 %).

В структуре клинических форм МГ преобладала генерализованная форма – 86,7 ± 5,5 %, глазная форма составила всего 13,3 ± 5,6 %. Генерализованная форма среди мужчин отмечалась у 75,7 ± 9,8 %, среди женщин – у 91,4 ± 6,0 %, глазная форма – у 24,3 ± 1,0 и 8,6 ± 6,1 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Расчеты длительности течения болезни показали, что 41,8 ± 4,8 % пациентов болели >20 лет (максимальная длительность заболевания – 42 года), а 33,7 ± 5,1 % – <5 лет. Средний срок длительности заболевания в данной когорте составил 12,9 ± 3,1 года (у мужчин – 11,8 ± 3,7 года; у женщин – 14,1 ± 2,6 года) ($p > 0,05$).

Миастения гравис в среднем впервые выявлялась в возрасте 43,1 ± 3,1 года; у мужчин – в 47,5 ± 5,8 года, у женщин – в 40,7 ± 3,7 года. У женщин в бремя нездоровья МГ вносит 7 избыточных лет жизни. Около половины (53,8 %) пациентов заболели в возрасте старше 50 лет.

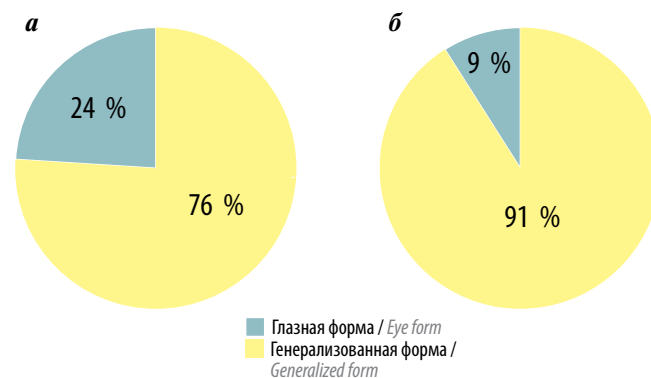


Рис. 1. Распределение форм миастении гравис в зависимости от пола: а – среди мужчин; б – среди женщин

Fig. 1. Distribution of forms of myasthenia gravis depending on gender: а – among men; б – among women

Таблица 2. Распространенность заболеваний, сопутствующих миастении гравис (на 1 тыс. населения), и ее структура
Table 2. Prevalence of diseases associated with myasthenia gravis (per 1,000 population) and its structure

Болезни органов и систем Diseases of organs and systems	На 1 тыс. населения, ‰ Per 1,000 population, ‰	Удельный вес заболеваний, % Proportion of diseases, %
Новообразования Neoplasms	72,29	2,2
Болезни эндокринной системы Diseases of the endocrine system	232,93	2,2
Болезни нервной системы (кроме миастении гравис) Diseases of the nervous system (except myasthenia gravis)	317,27	10,2
Болезни органов зрения Diseases of the visual organs	152,61	4,7
Болезни системы кровообращения Diseases of the circulatory system	602,41	18,8
Болезни системы пищеварения Diseases of the digestive system	293,17	9,2
Болезни костно-мышечной системы Diseases of the musculoskeletal system	1285,14	40,2
Прочие Others	240,96	7,5
Итого <i>Total</i>	3196,7	100,0
Миастения гравис Myasthenia gravis	1000,0	2,3
Общее число болезней Total number of diseases	4196,7	—

В течение года врача посетили только 63,4 % пациентов, из них 1 раз – 10,2 %, 2 раза – 25,2 %, 3 раза – 17,3 %, 4–6 раз – 47,3 %. Среднее количество посещений врача для всей когорты больных составило $3,7 \pm 1,7$ раза в год. Посещение врача выполнили 66,2 % мужчин и 62,6 % женщин, но повторных посещений (>4 раз) среди женщин было гораздо больше, чем среди мужчин. Чем больше был возраст больных, тем чаще они посещали врача; горожане посещали врача в 1,2 раза чаще, чем сельские жители.

Стационарное лечение по поводу МГ в течение года получили 52,2 % пациентов (мужчин – 33,8 %, женщин – 49,0 %). Состав стационарных больных включал 15,2 % пациентов с глазной формой болезни, 73,6 % – с генерализованной формой. В стационаре чаще лечились больные старших возрастных групп (68,0 %), горожане (59,4 %).

Патогенетическое лечение получали все пациенты: пиридостигмина бромидом – 100 %, из них в сочетании с глюкокортикостероидами в различных дозах (преднизолон, метилпреднизолон) – 66,6 %, в сочетании с цитостатиками – 2,8 %. Последние были представлены азатиоприном и микофенолата

мофетиллом. Тимэктомия была проведена 12,4 % пациентов с МГ.

Каждый 2-й ($47,8 \pm 2,8$ %) больной МГ являлся инвалидом. На 10 тыс. населения республики уровень инвалидности вследствие МГ составил 0,297 случая.

На всех зарегистрированных в РБ 249 пациентов с МГ диагностировано 769 сопутствующих заболеваний различных органов и систем, в среднем около 3 заболеваний на 1 пациента. Уровень распространенности сопутствующих заболеваний в когорте пациентов с МГ составил 3196,7 ‰, вместе с МГ показатель общей заболеваемости в изучаемой когорте составил 4196,79 ‰ (в среднем по РБ в 2023 г. – 2190,3 ‰, в Российской Федерации в 2023 г. – 1719,5 ‰) (табл. 2).

В структуре сопутствующих заболеваний 1-е место занимали болезни костно-мышечной системы с частотой 40,2 % (1285,1 ‰), 2-е – болезни системы кровообращения – 18,8 % (602,4 ‰), на 3-м месте были болезни нервной системы (кроме миастении) – 10,2 % (317,6 ‰), на 4-м – болезни системы пищеварения – 9,2 %, (293,2 ‰). Эти заболевания занимают 78,3 % всех сопутствующих заболеваний в данной когорте. МГ среди всех заболеваний, диагностированных в когорте,

занимает 2,3 %. Уровень заболеваемости был выше среди пациентов с генерализованной формой МГ — 3284,8 ‰, чем среди пациентов с глазной формой — 30677,6 ‰.

Обсуждение

Одномоментное исследование пациентов с МГ в РБ выявило ряд важных социально-демографических и клинико-функциональных особенностей. Заболевание чаще было представлено генерализованной формой, его частота была выше среди женщин, лиц пожилого возраста, у городских жителей. Пациенты с МГ характеризовались высокой степенью коморбидности.

Преобладание женщин среди пациентов с МГ, вероятно, связано с эффектом половых гормонов на иммунную систему. Эстроген может повышать реактивность гуморального иммунитета, тем самым увеличивая вероятность появления аутореактивных В-клеток, вырабатывающих антитела против рецепторов к ацетилхолину [7, 8]. Эта гипотеза подтверждается тем, что в РБ в возрастной группе до 60 лет преобладание женщин наибольшее, их доля варьирует в пределах 75–90 %, а в возрастной группе старше 60 лет их доля уже составляет 60–66 %.

Ранее проведенные исследования показали, что среди пациентов с МГ с ранним началом преобладают женщины, а среди пациентов с МГ с поздним началом — мужчины [7, 8]. В РБ такая закономерность подтверждается тем, что средний возраст начала заболевания среди женщин составил около 40 лет, а среди мужчин — 47 лет. Преобладание женщин в старшей возрастной группе можно объяснить накопленной болезненностью за счет случаев с более ранним дебютом.

Двукратное преобладание жителей города среди пациентов с МГ, вероятно, связано с экологическими факторами, которые могут повышать риск развития аутоиммунных заболеваний [9]. С другой стороны, в сельской местности ниже обеспеченность врачами-специалистами, что снижает выявляемость заболевания.

Анализ фармакотерапии пациентов с МГ показал, что около 1/3 пациентов не получали иммуносупрессивную терапию. Частота приема цитостатиков составила всего ~3 %, они были представлены только азатиоприном и микофенолата мофетиллом. На момент анализа никто из пациентов не принимал генно-инженерные биологические препараты. Полученные данные указывают на недостаточную осведомленность врачей-неврологов об использовании цитостатиков в клинической практике. Основным препятствием для широкого использования генно-инженерных биологических препаратов, вероятно, является их высокая стоимость.

Обращает на себя внимание низкая доля пациентов, прошедших тимэктомию. В последние годы отмечается ужесточение критериев для отбора пациентов с МГ на тимэктомию. Например, в Японии частота тимэктомии в 2006 г. составляла 68 %, а к 2018 г. сни-

зилась в 2 раза, до 34 %. Но даже в свете названных тенденций показатель 12 % указывает на недостаточное проведение тимэктомии при МГ в РБ [10].

Пациенты с МГ характеризовались высокой степенью коморбидности. В среднем у каждого пациента отмечалось около 3 сопутствующих заболеваний. Развитие последних могло быть связано с пожилым возрастом большинства пациентов и осложнениями длительной иммуносупрессивной терапии, в частности применением глюкокортикостероидов. Развитие сопутствующих аутоиммунных заболеваний у пациентов с МГ может быть обусловлено генетическими механизмами [11, 12].

Анализ обращаемости за медицинской помощью показал, что только 63 % пациентов в течение года обращались к неврологу амбулаторно, в то же время 52 % пациентов прошли стационарное лечение. Не исключено, что часть пациентов обращались за медицинской помощью в частные медицинские организации, что не получило отражения в Республиканской медицинской информационно-аналитической системе, однако их доля, как правило, невысока. Вероятно, недостаточный охват пациентов с МГ амбулаторной медицинской помощью обуславливает относительно высокую частоту госпитализации пациентов в течение года. Примечательно, что основное число случаев госпитализации пациентов с МГ были плановыми, т. е. не были связаны с развитием кризов.

Выводы

Анализ данных 249 пациентов с МГ в РБ показал, что генерализованная форма заболевания наблюдалась в 87 % случаев. Среди пациентов преобладали женщины, лица пожилого возраста, городские жители. Заболевание развивалось в среднем в возрасте 43 лет. Амбулаторное посещение врача-невролога в течение года было зарегистрировано у 63 %, стационарное лечение получили 52 % пациентов. Около половины пациентов с МГ имели инвалидность. Все пациенты принимали ингибиторы ацетилхолинэстеразы, в то время как иммуносупрессивную терапию получали около 70 % больных, доля получавших цитостатики составила 2 %. Пациенты с МГ в среднем страдали 3 сопутствующими заболеваниями.

Полученные данные указывают на недостаточный охват пациентов с МГ в РБ амбулаторной медицинской помощью. Ведение пациентов требует более персонализированного подхода с расширением спектра применяемых иммуносупрессивных средств и учетом высокой степени коморбидности. В перспективе целесообразно широкое внедрение иммунодиагностики форм миастении, что позволит повысить эффективность ее лечения, в том числе обоснованно увеличить число тимэктомий. Перспективным является более широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов, которые должны существенно повысить эффективность лечения пациентов с МГ в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Juel V.C. Autoimmune myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)* 2025;31(5):1270–302. DOI: 10.1212/cont.0000000000001612
- Алексеева Т.М., Крючкова В.В., Стучевская Т.Р., Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(3):12–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-12-18
Aleksееva T.M., Kryuchkova V.V., Stuchevskaya T.R., Khammurzina A.N. Epidemiologic studies of myasthenia gravis: literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(3):12–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-12-18
- Gilhus N.E., Breiner A. Epidemiology of myasthenia gravis. *Int Rev Neurobiol* 2025;182:161–96. DOI: 10.1016/bs.irn.2025.04.028
- Берг А.В., Кутлубаев М.А. Анализ заболеваемости миастенией в Республике Башкортостан за 2013–2022 гг. *Российский неврологический журнал* 2025;30(4):18–21. DOI: 10.30629/2658-7947-2025-30-4-18-21
Berg A.V., Kutlubayev M.A. Analysis of the incidence of myasthenia gravis in the Republic of Bashkortostan during 2013–2022. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal* 2025;30(4):18–21. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2025-30-4-18-21
- Narayanaswami P., Verity R., Vissing J. Novel treatments for myasthenia gravis. *Int Rev Neurobiol* 2025;183:133–60. DOI: 10.1016/bs.irn.2025.08.001
- Okuno T., Koizumi N., Yasumizu Y. Pathogenesis of thymoma-associated myasthenia gravis: a narrative review. *Mediastinum* 2025;9:26. DOI: 10.21037/med-25-28
- O'Connor L., Barnett-Tapia C. Myasthenia gravis in women. *Int Rev Neurobiol* 2025;183:45–58. DOI: 10.1016/bs.irn.2025.04.020
- Beeching F., Lecchi A., Riccitelli G.C. Female gender and quality of life outcomes in myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2025;18:17562864251344742. DOI: 10.1177/17562864251344742
- Zhou R., Li T., Tian K., Huang L. Exploration the effect of air pollution on the incidence of myasthenia gravis: an empirical study from Chengdu. *Atmospheric Pollution Research* 2025;16(5):102477. DOI: 10.1016/j.apr.2025.102477
- Yoshikawa H., Adachi Y., Nakamura Y. et al. Comparative study of Japanese nationwide epidemiological studies of myasthenia gravis using datasets of 2006 and 2018. *PLoS One* 2025;20(10):e0334041. DOI: 10.1371/journal.pone.0334041
- Shao T., Lu J., Kang H. et al. Diabetes mellitus in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2025;88(1):24–35. DOI: 10.1007/s12020-024-04143-1
- Croitoru C.G., Pavel-Tanasa M., Cucuoreanu D.I. et al. Autoimmune and non-autoimmune comorbidities in myasthenic patients of East-European descent: a case-control study. *J Clin Med* 2024;13(8):2273. DOI: 10.3390/jcm13082273

Вклад авторов

А.В. Берг: обзор публикаций по теме, сбор и анализ материалов, написание статьи;
М.А. Кутлубаев: обзор публикаций по теме, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.V. Berg: literature review, collection and analysis of materials, article writing;
M.A. Kutlubayev: literature review, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Берг / A.V. Berg: <https://orcid.org/0000-0002-6782-6064>
М.А. Кутлубаев / M.A. Kutlubayev: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

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”).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

Квадрипалсная стимуляция – перспективный протокол паттерновой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

И.С. Бакулин, А.Р. Релина, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Илья Сергеевич Бакулин bakulin@neurology.ru

Квадрипалсная стимуляция (quadripulse stimulation, QPS) – относительно новый и крайне перспективный протокол ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. QPS основана на применении повторяемых каждые 5 с серий из 4 монофазных стимулов с очень коротким межстимульным интервалом (5 или 50 мс, QPS5 и QPS50 соответственно). Протоколы QPS оказывают двунаправленный (в зависимости от межстимульного интервала) долговременный нейромодулирующий эффект на возбудимость моторной коры: QPS5 ее увеличивает, а QPS50 – снижает. Наиболее важным преимуществом протоколов QPS является высокая воспроизводимость эффектов, превышающая таковую для других протоколов ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. В обзорной статье обсуждаются физиологические эффекты и потенциальные механизмы индукции нейропластичности при проведении QPS. Особое внимание уделяется потенциальным направлениям клинического применения QPS для терапевтической нейромодуляции и разработки новых биомаркеров функционального состояния мозга. Приводятся полученные данные о безопасности QPS, анализируются ограничения проведенных работ и направления будущих исследований.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, квадрипалсная стимуляция, нейропластичность, возбудимость моторной коры, неинвазивная стимуляция мозга, неинвазивная нейромодуляция

Для цитирования: Бакулин И.С., Релина А.Р., Пойдашева А.Г. и др. Квадрипалсная стимуляция – перспективный протокол паттерновой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):30–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

Quadripulse stimulation – a promising patterned repetitive transcranial magnetic stimulation protocol

I.S. Bakulin, A.R. Relina, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirowa, D.Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Ilya Sergeevich Bakulin bakulin@neurology.ru

Quadripulse stimulation (QPS) is a relatively new and highly promising repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. QPS is based on the application of bursts, consisting of 4 monophasic stimuli with a very short interstimulus interval (5 or 50 ms, QPS 5 and QPS50, respectively), which are repeated every 5 seconds. Long-term neuromodulating effects of QPS protocols are bi-directional depending on interstimulus interval: QPS5 increases the excitability of motor cortex while QPS50 decreases it. The main advantage of QPS protocols is a high reproducibility of their effects, which exceeds that of other repetitive transcranial magnetic stimulation protocols. This review discusses the physiological effects and possible mechanisms for inducing neuroplasticity by QPS protocols. Special attention is paid to QPS application in clinical practice both for therapeutic neuromodulation and development of new biomarkers of functional brain state. Available QPS safety data are provided and previous works limitations as well as directions for further studies are analyzed.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, quadripulse stimulation, neuroplasticity, motor cortex excitability, non-invasive brain stimulation, non-invasive neuromodulation

For citation: Bakulin I.S., Relina A.R., Poydasheva A.G. et al. Quadripulse stimulation – a promising patterned repetitive transcranial magnetic stimulation protocol. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(4):30–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-30-40>

Введение

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) относится к числу интенсивно развивающихся методов неинвазивной стимуляции мозга с широким спектром областей применения в исследовательской и клинической практике. При ТМС переменное магнитное поле, возникающее вокруг катушки, безболезненно и неинвазивно индуцирует электрический ток, вызывающий деполяризацию мембран нейронов, потенциал действия и распространение возбуждения по нейронным путям [1, 2].

Одним из основных направлений применения ТМС является терапевтическая неинвазивная нейромодуляция – долговременное изменение активности нейронов в месте стимуляции и связанных нейронных сетях за счет индукции нейропластичности [3–6]. Для этого используются протоколы ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС), прежде всего стандартные высоко- и низкочастотная рТМС и стимуляция тета-вспышками (theta-burst stimulation, TBS). В большом количестве клинических исследований показана эффективность рТМС при ряде заболеваний нервной системы, в частности при депрессии, нейропатической боли, постинсультных двигательных и речевых нарушениях, болезни Паркинсона, спастичности и т. д. [3, 4, 7]. Протоколы рТМС достаточно широко представлены в отечественных клинических рекомендациях и активно внедряются в реальную клиническую практику за счет увеличения доступности оборудования и роста числа квалифицированных специалистов в этой области [4].

Серьезным ограничением протоколов рТМС является выраженная вариабельность нейрофизиологических и клинических эффектов [8–13]. Хотя количество источников подобной вариабельности очень значительно, считается, что основной проблемой является стимуляция мозга как «черного ящика» [14–19]. На основании этого разрабатываются различные подходы к увеличению прецизионности и таргетности стимуляции. Ведутся исследования в области персонализации выбора локализации мишени для рТМС на основе индивидуальной структурной и функциональной нейровизуализации [15, 16]. Другим направлением является разработка подходов к состоянию-зависимой стимуляции мозга для тонкой настройки параметров ТМС с учетом текущей нейронной активности [17]. Перспективные результаты получены в области стратификации протоколов стимуляции для выбора оптимальной тактики нейромодуляции в разных подгруппах (эндофенотипах) заболевания, а также в работах с выделением предиктивных биомаркеров эффективности рТМС [18, 19].

Другим активно развивающимся направлением исследований в этой области является разработка и изучение новых протоколов с более выраженным и стойким эффектом по сравнению с классическими

протоколами рТМС. В рамках данного направления особое внимание привлекает квадрипульсная стимуляция (quadripulse stimulation, QPS), основанная на нанесении серий из 4 стимулов с очень коротким межстимульным интервалом [20, 21]. Перспективность изучения QPS связана прежде всего с очень высокой воспроизводимостью ее нейрофизиологических эффектов [20–25]. Хотя протокол QPS не является новым и был описан около 20 лет назад [22], его изучение ограничивалось несколькими лабораториями в связи с низкой доступностью оборудования. Однако в последнее время несколько компаний представили приборы для QPS [25]. Это сделало возможным более широкое изучение нейрофизиологических эффектов и механизмов индукции нейропластичности при проведении QPS, а также актуализировало поиск возможных направлений для разработки новых терапевтических протоколов и их внедрения в клиническую практику.

В рамках данной статьи после краткого описания протоколов ТМС для индукции нейропластичности и методов ее оценки представлен обзор актуальных исследований с применением QPS. Описаны основные протоколы QPS, их нейрофизиологические эффекты и лежащие в основе механизмы, а также перспективы применения QPS в клинической практике для терапевтической нейромодуляции и разработки новых биомаркеров заболеваний головного мозга.

Протоколы транскраниальной магнитной стимуляции для индукции нейропластичности и методы ее оценки

В основе терапевтических эффектов рТМС лежит двунаправленная модуляция активности зоны стимуляции и связанных нейронных сетей, сохраняющаяся после воздействия [1, 4–7]. Считается, что эффекты рТМС связаны с индукцией процессов, сходных с долговременной потенциацией (ДВП) и долговременной депрессией (ДВД) [1, 5, 6]. ДВП и ДВД модулируют постсинаптический ответ на стимуляцию синаптического входа, что является основой синаптической пластичности [26].

В большинстве случаев классические протоколы рТМС оказывают двунаправленный эффект на активность области стимуляции в зависимости от частоты. Высокочастотная рТМС (≥ 5 Гц) индуцирует процессы, сходные с ДВП, повышая активность стимулируемой зоны, в то время как низкочастотная рТМС (≤ 1 Гц) – сходные с ДВД, оказывая ингибирующий эффект [1, 5, 27].

Протоколы TBS включают вспышки, каждая из которых состоит из 3 стимулов, наносимых с частотой 50 Гц (каждые 20 мс), при этом сами вспышки наносятся с частотой 5 Гц [28]. Физиологические эффекты протоколов TBS определяются паттерном предъявления вспышек: при прерывистом режиме (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) наблюдается увеличение, а при непрерывном (continuous theta-burst stimulation,

cTBS) – снижение активности стимулируемой зоны [28–30].

Основным широкодоступным и технически относительно несложным подходом к оценке эффектов протоколов рТМС является определение динамики возбудимости моторной коры по амплитуде вызванного моторного ответа (ВМО) при ТМС одиночными стимулами. Для этого сравнивают среднюю амплитуду ВМО до и после рТМС, что позволяет установить направленность нейромодулирующего эффекта (активация/ингибирование) и его величину. Повторная оценка после рТМС в разных временных точках позволяет оценить продолжительность нейромодулирующего эффекта и особенности его динамики [4, 5, 27, 29]. Например, показано, что iTBS статистически значимо увеличивает амплитуду ВМО на протяжении 60 мин после стимуляции со средним максимумом потенциации $35,54 \pm 3,32$ %, а cTBS с нанесением 600 стимулов – снижает со средним максимумом депрессии – $22,81 \pm 2,86$ % на протяжении до 50 мин [29]. Продолжительность и величина эффекта стандартных протоколов высоко- и низкочастотной рТМС варьируют в зависимости от количества стимулов, интенсивности стимуляции и других особенностей протокола [27].

В последние годы при оценке ТМС-индуцированной нейропластичности часто определяется доля респондеров, под которыми понимаются обследуемые с изменением возбудимости моторной коры в ожидаемую сторону – увеличением после высокочастотной рТМС/iTBS и уменьшением после низкочастотной рТМС/cTBS, например, на 10 % и более относительно базового уровня [11–13]. Этот показатель характеризует межиндивидуальную вариабельность нейропластического эффекта рТМС. Более сложный подход предполагает расчет ожидаемой «спонтанной» вариабельности амплитуды ВМО и установку в качестве пороговых значений для критерия респондерства верхних и нижних границ таких «спонтанных» колебаний [24].

Значительно реже для определения ТМС-индуцированной нейропластичности используются другие подходы и методы: функциональная нейровизуализация, электроэнцефалография, ТМС-электроэнцефалография, функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия, вызванные потенциалы и т. д. Они необходимы в первую очередь для оценки эффектов рТМС немоторных зон, а также нейросетевых эффектов – изменения активности расположенных на удалении от места стимуляции, но связанных с ним областей головного мозга [31, 32]. Большое значение имеет подтверждение нейропластических эффектов рТМС на поведенческом уровне при использовании, например, двигательных, психометрических или когнитивных тестов [33].

Все методы оценки ТМС-индуцированной нейропластичности имеют преимущества и ограничения. Например, оценка возбудимости моторной коры ши-

рокодоступна и проста с точки зрения проведения эксперимента, анализа и интерпретации данных, может проводиться во время рТМС и неоднократно повторно в разные временные интервалы. Однако этот подход ограничен исследованием ТМС-индуцированной нейропластичности моторной коры, а также вариабельностью амплитуды ВМО [9]. Использование функциональной нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, информативно вне зависимости от области стимуляции, позволяет оценивать нейросетевые эффекты рТМС, но связано со значительными трудностями с анализом и интерпретацией данных, доступностью оборудования и т. д.

Существует ряд эмпирических данных, косвенно подтверждающих связь эффектов рТМС с нейропластичностью [5]. Например, нейропластические эффекты рТМС при действии препаратов, влияющих на медиаторные системы, меняются сходным образом с модуляцией ДВП и ДВД. Например, мемантин – антагонист NMDA-рецепторов глутамата, который нивелирует ДВП- и ДВД-подобный эффект соответственно iTBS и cTBS [34]. Другая линия доказательств связана с анализом модуляции после рТМС нисходящих волн возбуждения. Показано, что после рТМС модулируются волны, генерирующиеся вследствие трансинаптической передачи возбуждения в пределах коры, что позволяет сделать вывод о связи эффектов рТМС с усилением или ослаблением синаптической связи [35]. Наконец, в экспериментальных исследованиях после рТМС выявлены увеличение маркеров синаптической пластичности, повышение количества рецепторов глутамата на постсинаптической мембране и изменение морфологии дендритных шипиков [36].

Основной проблемой применяемых в настоящее время протоколов рТМС является очень высокая вариабельность эффекта даже у здоровых лиц [11–13]. Доля респондеров после однократной сессии составляет, как правило, не более 50 % [11, 12]. Кроме того, у одного человека один и тот же протокол может оказывать разные эффекты при повторном проведении [13]. Например, по данным Р.О. Boucher и соавт. (2021), ожидаемый эффект iTBS выявляется в 46 % случаев, cTBS – в 29 %. Более того, только в 8 % случаев iTBS имеет ожидаемый эффект у одного и того же человека в разные дни. Только у 11 % здоровых лиц одновременно выявляется ожидаемый эффект и iTBS, и cTBS [11].

Протоколы квадрипальной стимуляции и индукция нейропластичности моторной коры

Квадрипальная стимуляция впервые была предложена известным японским исследователем Yoshikazu Ugawa в 2007 г. [22]. Во время визита в лабораторию John Rothwell, одного из наиболее авторитетных специалистов в области ТМС, Y. Ugawa наблюдал экспери-

менты по индукции нейропластичности моторной коры рТМС парными стимулами с межстимульным интервалом 1,5 мс [20]. Этот интервал соответствует периодичности поздних нисходящих волн возбуждения, регистрируемых в аксонах корковых мотонейронов при надпороговой стимуляции и генерируемых вследствие повторной трансинаптической передачи возбуждения между нейронами II/III и V слоя коры с участием тормозных интернейронов. Ритмическая стимуляция парными стимулами индуцирует выраженный ДВП-подобный эффект [37].

Основываясь на этих данных, Y. Ugawa предположил, что можно добиться еще большего увеличения нейропластического эффекта при предъявлении серий не из 2, а из 4 стимулов с коротким межстимульным интервалом. В пионерской работе с применением QPS показано, что нанесение 4 стимулов с интервалом между отдельными стимулами 1,5 мс и частотой между сериями четверок стимулов 0,2 Гц (каждые 5 с) в течение 30 мин приводит к выраженному увеличению возбудимости моторной коры – амплитуда ВМО увеличивается в 2,0–2,5 раза по сравнению с базовой и возвращается к исходной только через 90 мин. При прямом сравнении выявлено, что эффект QPS на возбудимость моторной коры является более сильным и продолжительным, чем эффект ритмической парной стимуляции при одинаковом суммарном количестве стимулов [22].

В следующей работе этой же группой авторов проанализированы нейропластические эффекты протоколов QPS при широком диапазоне интервалов между стимулами: 1,5; 5; 10; 30; 50; 100 и 1250 мс [23]. Это позволило получить парадоксальные данные о двунаправленном эффекте QPS в зависимости от межстимульного интервала внутри четверок стимулов. Протоколы QPS с коротким интервалом между стимулами (1,5; 5 и 10 мс) индуцировали ДВП-подобный эффект, увеличивая амплитуду ВМО, в то время как протоколы с длинным межстимульным интервалом (30, 50 и 100 мс), напротив, индуцировали ДВД-подобный эффект и снижали амплитуду ВМО. Для протокола QPS с интервалом между стимулами 1250 мс значимого эффекта на возбудимость моторной коры выявлено не было. Наиболее выраженный ДВП-подобный эффект был выявлен при межстимульном интервале 5 мс, а ДВД-подобный – 50 мс [23].

В рамках дополнительных экспериментов было показано, что нейропластический эффект протоколов QPS снижается при уменьшении количества серий стимулов с 360 до 180. В то же время увеличение интенсивности стимуляции с 90 до 130 % от активного моторного порога (МП) не приводит к значимому изменению размера и продолжительности эффекта [22]. Еще в одной работе установлено, что QPS5 с интервалом между четверками стимулов 2,5 с не обладает зна-

чимым ДВП-подобным эффектом, в то время как увеличение этого интервала до 7,5 с не сопровождается нарастанием нейропластического эффекта по сравнению с первоначально предложенным интервалом 5 с [24]. Среди методологических факторов, влияющих на эффекты протоколов QPS, следует также отметить форму стимулов: QPS бифазными стимулами, которые обычно используются в протоколах рТМС, оказывает более короткий эффект на возбудимость моторной коры по сравнению с QPS монофазными стимулами (25–30 и не менее 60 мин соответственно) [24].

С учетом полученных эмпирических данных в дальнейшем практически все исследования в области QPS проводились с использованием 2 стандартизированных протоколов с межстимульным интервалом 5 и 50 мс, которые обозначаются как QPS5 и QPS50 соответственно (рис. 1). QPS5 индуцирует ДВП-подобный эффект, увеличивая возбудимость области стимуляции, в то время как QPS50, напротив, индуцирует ДВД-подобный ингибирующий эффект. Четверки стимулов предъявляются с частотой 0,2 Гц (каждые 5 с). Оба протокола содержат 360 серий из 4 стимулов (суммарно 1440 стимулов) и имеют продолжительность около 30 мин. Интенсивность стимуляции составляет 90 % от индивидуального активного МП. За редкими исключениями QPS проводится стандартной восьмеркообразной катушкой [20, 21].

Протоколы QPS реализуются специально разработанными системами, включающими 4 объединенных блока для ТМС монофазными стимулами (рис. 2). Стимулы в пределах одной серии генерируются разными блоками, но наносятся одной катушкой [20].

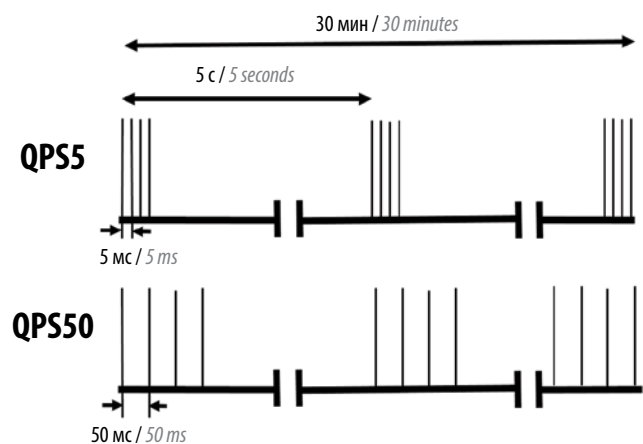


Рис. 1. Протоколы квадрипальной стимуляции. Четыре стимула предъявляются с частотой 0,2 Гц на протяжении 30 мин. QPS5 – квадрипальная стимуляция с межстимульным интервалом 5 мс; QPS50 – квадрипальная стимуляция с межстимульным интервалом 50 мс

Fig. 1. Quadripulse stimulation protocols. Trains of four stimuli are delivered at a frequency of 0.2 Hz for 30 minutes. QPS5 – quadripulse stimulation with an interstimulus interval 5 ms; QPS50 – quadripulse stimulation with an interstimulus interval 50 ms

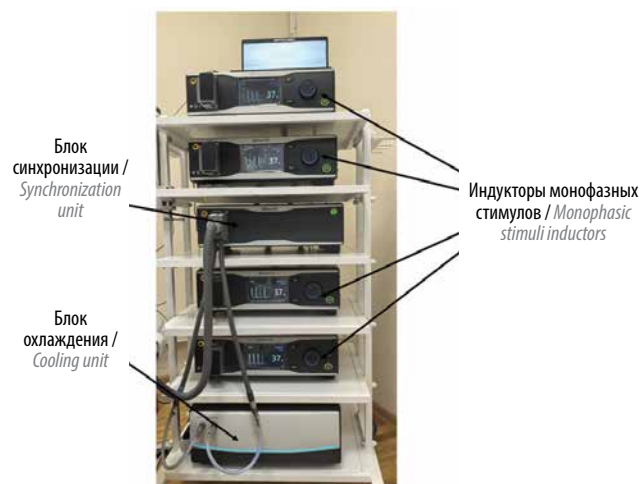


Рис. 2. Схема установки для квадрипульсной магнитной стимуляции (ООО «Нейрософт», Россия)

Fig. 2. Configuration of the quadripulse magnetic stimulation system (Neurosoft, Russia)

Для уточнения величины, продолжительности и воспроизводимости нейропластического эффекта QPS проведено несколько исследований. В работе К. Nakamura и соавт. (2016) с включением 35 добровольцев показано, что среднее значение эффекта QPS5 составляет 1,60 (т. е. средняя амплитуда ВМО в разных временных точках увеличилась в 1,6 раза по сравнению с базовой), а QPS50 – 0,67. Наиболее примечательным результатом этой работы стало выявление очень высокой доли респондеров. После QPS5 в 86 % случаев выявлено увеличение средней амплитуды ВМО, после QPS50 в 94 % случаев средние амплитуды ВМО уменьшились. При расчете доли респондеров с учетом «спонтанной» вариабельности амплитуд ВМО, которая составляет 0,76–1,24, она составила 80 % для QPS5 и 63 % для QPS50. В данном случае респондером считался испытуемый с увеличением средней амплитуды ВМО выше 1,24 для QPS5 и ее уменьшением ниже 0,76 после QPS50 [24].

В другом исследовании ($n = 46$) при прямом сравнении выявлен более сильный нейропластический эффект протоколов QPS по сравнению с TBS. Доля респондеров в разные временные точки в пределах часа составила 57–87 и 80–100 % для QPS5 и QPS50 соответственно, аналогичный показатель составил 47–67 % для iTBS и 63–67 % для cTBS [38]. В репликационном исследовании ($n = 20$) подтвержден статистически значимый ДВП-подобный эффект QPS5, однако данных в пользу ДВД-подобного эффекта QPS50 не получено. Доля респондеров составила 60 % для QPS5 и 40 % для QPS50 [39]. Еще в одной работе ($n = 13$) выявлен статистически значимый ДВП-подобный эффект как QPS5 (1,51–1,79), так и QPS50 (0,80–0,84 от базовых значений) в течение 90 мин после окончания стимуляции [25].

В целом во всех исследованиях подтвержден ДВП-подобный эффект QPS5 с увеличением средней амплитуды ВМО в 1,2–2,0 раза в течение как минимум 60–90 мин после 30-минутной сессии стимуляции и с долей респондеров >50 %. ДВД-подобный эффект QPS50 является менее выраженным и воспроизводимым. Наиболее значимым преимуществом протоколов QPS можно считать высокую воспроизводимость эффекта. В то же время необходимо учитывать, что протоколы QPS изучены значительно меньше по сравнению с классическими протоколами rTMS и TBS. Кроме того, даже в рамках проведенных работ данные о воспроизводимости эффектов QPS достаточно гетерогенны. Воспроизводимость, продолжительность и размер эффекта протоколов QPS, в том числе в сопоставлении с другими протоколами rTMS, нуждаются в дальнейшем уточнении.

В одной работе изучались нейрофизиологические эффекты протоколов QPS зрительной коры. У здоровых лиц QPS5 значимо увеличивает амплитуду компонента P1N2 (P100N145) зрительных вызванных потенциалов, а QPS50 – уменьшает амплитуду компонентов P1N2 и N1P1 (N75P100), что соответствует направленности эффектов этих протоколов на возбудимость моторной коры [40].

В нескольких небольших работах описаны эффекты QPS на поведенческом уровне. Например, выявлен модулирующий эффект QPS дополнительной моторной и предополнительной моторной коры на усвоение и автоматизацию новой последовательности движений [41]. В другой работе показано улучшение кинестетической чувствительности после QPS5 первичной моторной коры, ассоциированное с повышением возбудимости моторной коры [42].

Механизмы QPS-индуцированной нейропластичности остаются недостаточно изученными. Нейромодулирующий эффект протоколов QPS имеет корковое происхождение, поскольку они не оказывают влияние на амплитуду ВМО, регистрируемых при стимуляции на уровне ствола [21, 22]. Протоколы QPS также не влияют на активный и пассивный МП, что делает маловероятной связь их эффекта с изменением возбудимости мембран нейронов [20–23]. Наиболее вероятно QPS-индуцированная нейропластичность связана с модуляцией эффективности синаптической передачи в коре [20, 21, 43]. На это косвенно указывает, в частности, влияние QPS5 на кривую зависимости амплитуды ВМО от интенсивности стимуляции (кривая рекрутмента). Увеличение интенсивности стимуляции в пределах 100–150 % от индивидуального МП сопровождается нарастанием амплитуды ВМО, что связано с генерацией поздних нисходящих волн возбуждения, обусловленных повторной передачей возбуждения между пирамидными клетками II/III и V слоев коры с участием в качестве модуляторов тормозных ГАМКергических интернейронов неокортекса. После

QPS5 описано увеличение угла наклона кривой рекрутмента: повышение интенсивности стимуляции приводит к более резкому нарастанию амплитуды ВМО. С этим согласуются данные об увеличении после QPS5 и уменьшении после QPS50 внутрикоркового облегчения при ТМС парными стимулами. Интересно отметить, что протоколы QPS не оказывают значимого эффекта на короткоинтервальное внутрикорковое торможение [20–23].

Некоторые лекарственные препараты модифицируют эффекты QPS сходным с их влиянием на синаптическую пластичность образом. Так, леводопа увеличивает ДВП-подобный эффект QPS5 и ДВД-подобный эффект QPS50, что соответствует данным об усилении как ДВП, так и ДВД дофамином [44]. Кофеин, являющийся блокатором аденозиновых рецепторов и снижающий ДВП в экспериментальных условиях, уменьшает ДВП-подобные эффекты QPS5, хотя данный эффект наблюдается только у респондеров с размером ДВП-подобного эффекта $>1,24$ в контрольном эксперименте без введения препарата [45].

Косвенным подтверждением связи нейрофизиологических эффектов протоколов QPS с синаптической пластичностью являются данные о модифицирующем влиянии на них прайминга (предварительного воздействия) [20, 21]. Исследования с применением прайминговой стимуляции обычно проводятся в рамках концепции метапластичности, которая описывает динамичность порога индукции ДВП и ДВД в синапсах в зависимости от предшествующей нейрональной активности [46–48]. Согласно теории Bienenstock–Cooper–Munro, известной как теория двунаправленной синаптической пластичности, после периода повышенной активности становится сложнее индуцировать ДВП, в то время как вероятность индукции ДВД повышается; после периода низкой активности – увеличивается вероятность индукции ДВД и сложнее индуцируется ДВП [47, 49]. При использовании неинвазивной стимуляции мозга метапластичность изучается путем последовательного применения нескольких протоколов (блоков) стимуляции с одно- или разнонаправленным эффектом (прайминговая и тестовая стимуляция) со сравнением эффекта такой комбинации с эффектом только тестовой стимуляции. В большинстве случаев последовательная комбинация разнонаправленных по эффекту протоколов усиливает эффект тестовой стимуляции. Например, прайминг в виде сТВС, оказывающей ДВД-подобный эффект, усиливает в последующем ДВП-подобный эффект iTBS. При последовательном применении однонаправленных или идентичных протоколов возможно как усиление, так и уменьшение или обращение эффекта тестовой стимуляции, что в наибольшей степени зависит от временного интервала между блоками [46]. Использование в качестве прайминга 10-минутного протокола QPS5, который сам по себе не влияет на возбудимость моторной коры,

приводит к уменьшению ДВП-подобных эффектов активирующих протоколов (QPS с межстимульным интервалом 1,5; 5 и 10 мс) и усилению ДВД-подобных эффектов ингибирующего протокола QPS30. Прайминг в виде 10-минутного протокола QPS50, напротив, усиливает ДВП-подобные эффекты активирующих протоколов и уменьшает ДВД-подобные эффекты ингибирующих протоколов [20–22].

В целом представленные данные позволяют полагать, что протоколы QPS индуцируют ДВП- и ДВД-подобные эффекты во внутрикорковых синапсах по аналогии с другими протоколами рТМС, хотя, безусловно, с некоторыми отличиями конкретных механизмов и точек приложения. Согласно теоретической модели, предложенной в работе D. Tian и S.I. Izumi (2024), все протоколы QPS индуцируют и ДВП-, и ДВД-подобные эффекты, однако при коротких межстимульных интервалах преобладает ДВП, в то время как при длинных – ДВД. Индукция ДВП-подобного эффекта при коротких межстимульных интервалах может объясняться повторной деполяризацией дендритов пирамидных клеток II/III слоя как магнитными стимулами, так и нейронами V слоя, активированными предыдущими стимулами [43].

В последние годы большую роль в изучении нейропластических эффектов рТМС играет их моделирование различной степени сложности. Разработанная феноменологическая модель, основанная на принципах пластичности, зависимой от времени спайков (spike-timing-dependent plasticity), и включающая популяции корковых нейронов, позволила воспроизвести основные нейропластические эффекты QPS5 и QPS50 при монофазной форме стимулов [50]. Развитие этого направления крайне актуально с учетом возможности предварительного тестирования эффектов протоколов с разными параметрами и последующим изучением эффектов оптимизированных протоколов.

В нескольких работах подтверждено наличие у протоколов QPS нейросетевого эффекта. QPS моторной коры модулирует активность соматосенсорной коры. Например, показано увеличение амплитуды компонента P25–N33 соматосенсорных вызванных потенциалов после QPS5 и уменьшение после QPS50 моторной коры. Эти данные могут трактоваться как пример гетеросинаптической пластичности с учетом прямых связей поля 1 – основного генератора компонента P25–N33 – с моторной корой. В то же время QPS моторной коры не влияет на амплитуду компонента N20–P25, генерируемого преимущественно полем 3b, которое не имеет прямых связей с моторной корой [51]. Другим примером нейросетевого эффекта протоколов QPS является модуляция возбудимости моторной коры контрлатерального полушария, межполушарного торможения и функциональной коннективности между первичной моторной корой стимулируемого и контрлатерального полушария [52, 53].

Перспективы клинического применения квадрипалсной стимуляции

Терапевтическая нейромодуляция. Основным предлагаемым направлением клинического применения протоколов QPS является терапевтическая нейромодуляция. Однако до настоящего времени вследствие низкой доступности оборудования в этом направлении проведены только единичные работы, представляющие небольшие серии клинических наблюдений.

В 2019 г. К. Shindo и соавт. представили опыт применения у 2 пациентов с постинсультным парезом руки (срок после инсульта – 5 мес и 4 года) протокола QPS5 первичной моторной коры пораженного полушария в комбинации с физической терапией. Интенсивность стимуляции составляла 90 % от активного МП, определяемого с непораженного полушария. Оба пациента хорошо перенесли курс из 10 сессий QPS5, без нежелательных эффектов. В обоих случаях описан положительный эффект: увеличение суммы баллов по разделу шкалы Фугл–Мейера для оценки функции верхней конечности с 12 до 15 баллов и с 22 до 31 балла, по шкале ARAT (Action Research Arm Test) – с 13 до 35 баллов и с 9 до 15 баллов [54]. В другой работе на небольшой выборке пациентов с резистентной депрессией описан антидепрессивный эффект QPS5 левой дорсолатеральной префронтальной коры (данные представлены в виде тезисов, по [20]).

В публикации 2024 г. представлено применение QPS у пациентов с хронической мигренью и абзусной головной болью [40]. У 12 пациентов проводилось 8 сессий (2 в неделю, 4 нед) QPS5 затылочной коры. Катушка позиционировалась вертикально ручкой вверх по средней линии, нижний край – на 1 см выше затылочного выступа. Интенсивность стимуляции составляла 80 % от порога фосфенов, при невозможности их генерации – 90 % от активного МП. Все пациенты завершили полный курс стимуляции, нежелательных эффектов описано не было. Выявлено статистически значимое уменьшение числа дней в месяц с головной болью с $20,0 \pm 7,2$ до $12,3 \pm 8,1$ с сохранением эффекта в течение как минимум еще 1 мес после окончания стимуляции. В половине случаев хроническая мигрень трансформировалась в эпизодическую. Тенденция к значимому улучшению ($p = 0,06$) также была получена по индексу влияния головной боли (Headache Impact Test 6). В то же время по ряду других показателей (включая частоту использования лекарств для купирования приступов и суммарный балл по шкале для оценки влияния мигрени на повседневную активность) значимых изменений выявлено не было [40]. В целом результаты этих небольших неконтролируемых исследований показывают перспективность дальнейшего изучения терапевтической QPS в рамках более крупных контролируемых рандомизированных исследований.

Отдельного обсуждения требуют результаты работы S. Nakatani-Enomoto и соавт. (2023) [55]. В ней изуча-

лась эффективность QPS50 у 4 пациентов с резистентной эпилепсией и множественными билатеральными эпилептическими фокусами (возраст 17–36 лет, продолжительность заболевания >14 лет). QPS50 осуществлялась круглым койлом, центр которого размещался над вертексом. В рамках стандартного 30-минутного протокола последовательно проводилась стимуляция левого и правого полушария за счет изменения направления тока в катушке. В рамках предварительного этапа работы был показан ДВД-подобный билатеральный эффект этого протокола на возбудимость моторной коры у здоровых лиц. Терапевтический протокол у пациентов включал 1 сессию стимуляции в неделю на протяжении до 12 нед. Парадоксальным образом у 2 из 4 пациентов с эпилепсией зарегистрировано клиническое ухудшение: в одном случае заметно увеличилась частота приступов (с 1,1 до 4,0 в неделю), в другом – увеличилась доля тяжелых приступов (с 14 до 50 %), которые всегда развивались на следующий день после QPS. Следует также отметить, что в первом случае повышенная частота приступов сохранялась как минимум в течение 12 нед наблюдения после завершения QPS. В 2 других случаях значимой клинической динамики выявлено не было. У всех пациентов с эпилепсией QPS50 приводил к снижению моторного порога, чего не наблюдалось у здоровых добровольцев. Это исследование показывает возможность парадоксального активирующего эффекта протокола QPS50 у пациентов с эпилепсией и еще раз акцентирует необходимость тщательного изучения клинических и нейрофизиологических эффектов QPS у пациентов с различными заболеваниями.

Нарушение QPS-индуцированной нейропластичности как биомаркер заболеваний мозга и старения. Перспективное направление применения рТМС связано с оценкой ТМС-индуцированной нейропластичности в качестве самостоятельного маркера функционального состояния головного мозга. В этом случае рТМС применяется не с целью терапевтической нейромодуляции, а для оценки способности головного мозга к нейропластическим изменениям [56–58]. Поскольку уменьшение выраженности ТМС-индуцированной нейропластичности описано при многих заболеваниях нервной системы и в процессе старения, ее оценка имеет перспективы прежде всего для персонализации прогноза, мониторинга течения или объективизации выраженности поражения, а не дифференциальной диагностики различных нозологических форм. Применение QPS в рамках данной задачи оправдано в связи с высокой воспроизводимостью QPS-индуцированной нейропластичности. Чаще всего оценивается QPS5-индуцированная нейропластичность как маркер индукции ДВП-подобных изменений, что связано с более высокой воспроизводимостью эффектов QPS5 по сравнению с QPS50.

В серии работ показано, что у пациентов с рассеянным склерозом вне зависимости от типа течения

отсутствуют статистически значимые изменения величины QPS5-индуцированной нейропластичности на групповом уровне. Однако при этом выявлена значимая корреляция данного маркера с рядом моторных и когнитивных тестов. У пациентов с когнитивными нарушениями на момент обследования, а также у пациентов с отрицательной динамикой когнитивных функций при проспективном наблюдении (медиана срока наблюдения – 2 года) выявлено статистически значимое уменьшение QPS5-индуцированной нейропластичности по сравнению с пациентами с сохраненными или стабильными когнитивными функциями соответственно [59, 60]. Полученные данные открывают возможности мониторинга течения заболевания с точки зрения функционального состояния мозга, прогнозирования прогрессирования заболевания, развития новых подходов к оценке эффективности терапии и определения показаний к ее эскалации.

Другим примером перспективного направления оценки QPS-индуцированной нейропластичности является разработка функциональных биомаркеров состояния мозга на додементных стадиях болезни Альцгеймера. Более низкие значения QPS5-индуцированной нейропластичности при болезни Альцгеймера ассоциированы с более выраженным снижением когнитивных функций, увеличением содержания тау-белка и снижением содержания Аβ-42-амилоида в цереброспинальной жидкости, а также более высоким содержанием амилоида в предклиниче по данным позитронно-эмиссионной томографии. Примечательно, что снижение ДВП-подобного эффекта QPS5 у пациентов с накоплением амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии выявляется в части случаев при отсутствии повышения тау-белка в цереброспинальной жидкости, которое рассматривается в качестве маркера нейронального повреждения [61]. В связи с этим оценка QPS5-индуцированной нейропластичности может быть перспективной, например, для мониторинга функционального состояния мозга и прогнозирования прогрессирования когнитивных нарушений, что особенно актуально в связи с возможностями современной до-симптомной биомаркерной диагностики и развитием методов патогенетической терапии.

В работах с применением различных протоколов рТМС показано, что с возрастом их нейропластический эффект снижается [57]. В крупном исследовании, проведенном R. Nanajima и соавт. (2017), с включением здоровых лиц 2 возрастных групп (старше и моложе 60 лет, средний возраст – 37 и 65 лет соответственно) показано статистически значимое снижение QPS5-индуцированной нейропластичности в старшей группе со значимо меньшей долей респондеров (80 и 58 % соответственно). Однако при анализе только респондеров величина QPS5-индуцированной нейропластичности статистически значимо не различалась между группами [61]. Развитие этого направления перспек-

тивно для разработки, например, маркеров «успешного» старения и оценки когнитивного резерва.

Безопасность

В опубликованных работах не выявлено каких-либо специфических проблем с безопасностью и переносимостью QPS по сравнению с другими протоколами рТМС. Серьезных нежелательных эффектов, таких как эпилептические приступы или синкопальные состояния, при проведении QPS не зарегистрировано. В небольшой работе на 8 здоровых добровольцах показано отсутствие значимых эффектов QPS на артериальное давление и уровень пролактина в сыворотке [62]. Важно отметить, что опыт применения QPS ограничен в лучшем случае несколькими сотнями здоровых добровольцев и десятками пациентов с некоторыми заболеваниями нервной системы. В связи с этим переносимость и безопасность QPS нуждаются в уточнении, хотя полученного опыта достаточно для осторожного вывода об отсутствии у QPS способности систематически вызывать нежелательные эффекты, значимо влияющие на безопасность и переносимость процедуры. В рекомендациях по безопасности ТМС 2021 г. сделан вывод о безопасности QPS у здоровых лиц при изученном диапазоне параметров стимуляции [63]. Безопасность QPS у пациентов с заболеваниями нервной системы требует уточнения, особенно с учетом данных описанной выше работы S. Nakatani-Enomoto и соавт. [55].

Заключение

Квадрипальсная стимуляция является очень перспективным, но пока еще недостаточно изученным паттерновым протоколом рТМС. С учетом результатов проведенных исследований основным его преимуществом перед другими протоколами может быть более стабильный нейропластический эффект. До сих пор практически все исследования в этой области ограничены одним коллективом из Японии. С учетом появления приборов для QPS у нескольких производителей, в том числе отечественного, в скором будущем можно ожидать более широкого изучения этого протокола. С нашей точки зрения, ближайшими направлениями изучения QPS должны стать: 1) репликация данных о высокой воспроизводимости нейромодулирующего эффекта на возбудимость моторной коры; 2) изучение эффектов QPS немоторных зон, а также нейросетевых и поведенческих эффектов, в частности модуляции когнитивных функций; 3) проведение крупных рандомизированных исследований с оценкой эффективности QPS при неврологических и психиатрических заболеваниях.

Следует отметить, что работы в этой области могут стать драйвером дальнейшего развития еще более сложных паттерновых протоколов рТМС, в частности октопальской стимуляции сериями из 8 стимулов или QPS

тата-вспышками, принципиальная осуществимость и перспективность которых продемонстрирована в единичных работах [20, 65]. Это может способствовать раз-

витию и внедрению в исследовательскую и клиническую практику новых протоколов рТМС с более сильным и стабильным нейропластическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burke M.J., Fried P.J., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol* 2019;163:73–92. DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7
- Vucic S., Stanley Chen K.H., Kiernan M.C. et al. Clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation in neurological disorders. Updated report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2023;150:131–75. DOI: 10.1016/j.clinph.2023.03.010
- Rektorová I., Pupíková M., Fleury L. et al. Non-invasive brain stimulation: current and future applications in neurology. *Nat Rev Neurol* 2025. DOI: 10.1038/s41582-025-01137-z
- Пирадов М.А., Бакулин И.С., Забирова А.Х. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция в клинической и исследовательской практике. М.: Горячая Линия – Телеком, 2024. 584 с. Piradov M.A., Bakulin I.S., Zaborova A.Kh. et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical and research practice. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2024. 584 p. (In Russ.).
- Kricheldorf J., Göke K., Kiebs M. et al. Evidence of neuroplastic changes after transcranial magnetic, electric, and deep brain stimulation. *Brain Sci* 2022;12(7):929. DOI: 10.3390/brainsci12070929
- Bhattacharya A., Darmani G., Udupa K. et al. Induction of plasticity and metaplasticity using noninvasive brain stimulation. *Trends Neurosci* 2025;48(10):792–807. DOI: 10.1016/j.tins.2025.07.009
- Lefaucheur J.P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Erratum in: *Clin Neurophysiol* 2020;131(5):1168, 1169.
- Nicolo P., Ptak R., Guggisberg A.G. Variability of behavioural responses to transcranial magnetic stimulation: origins and predictors. *Neuropsychologia* 2015;74:137–44. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.033
- Miniussi C., Bortoletto M. Harnessing neural variability: implications for brain research and non-invasive brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2025;176:106312. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106312
- Homan S., Muscat W., Joanlanne A. et al. Treatment effect variability in brain stimulation across psychiatric disorders: a meta-analysis of variance. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;124:54–62. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.033
- Boucher P.O., Ozdemir R.A., Momi D. et al. Sham-derived effects and the minimal reliability of theta burst stimulation. *Sci Rep* 2021;11(1):21170. DOI: 10.1038/s41598-021-98751-w
- Prei K., Kanig C., Osnabrugge M. et al. Limited evidence for reliability of low and high frequency rTMS over the motor cortex. *Brain Res* 2023;1820:148534. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148534
- Kanig C., Osnabrugge M., Schwitzgebel F. et al. Retest reliability of repetitive transcranial magnetic stimulation over the healthy human motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci* 2023;17:1237713. DOI: 10.3389/fnhum.2023.1237713
- Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Лагода Д.Ю. и др. Перспективы развития терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции. *Нервные болезни* 2021;(4):3–10. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371 Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Lagoda D.Yu. et al. Prospects for the development of therapeutic transcranial magnetic stimulation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2021;(4):3–10. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12371.
- Soleimani G., Nitsche M.A., Hanlon C.A. et al. Four dimensions of individualization in brain stimulation for psychiatric disorders: context, target, dose, and timing. *Neuropsychopharmacology* 2025;50(6):857–70. DOI: 10.1038/s41386-025-02094-3. Erratum in: *Neuropsychopharmacology* 2025;50(10):1615. DOI: 10.1038/s41386-025-02134-y
- Klooster D.C.W., Ferguson M.A., Boon P.A.J.M., Baeken C. Personalizing repetitive transcranial magnetic stimulation parameters for depression treatment using multimodal neuroimaging. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2022;7(6):536–45. DOI: 10.1016/j.bpsc.2021.11.004
- Zrenner C., Ziemann U. Closed-loop brain stimulation. *Biol Psychiatry* 2024;95(6):545–52. DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.09.014
- Csukly G., Orbán-Szigeti B., Réthelyi J.M. Response prediction for repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2025;38(5):334–40. DOI: 10.1097/YCO.0000000000001026
- Lin Y.L., Potter-Baker K.A., Sankarasubramanian V. et al. Stratification algorithm for repetitive TMS in stroke (START): results from an exploratory crossover study. *J Neurol Sci* 2025;473:123478. DOI: 10.1016/j.jns.2025.123478
- Matsumoto H., Ugawa Y. Quadripulse stimulation (QPS). *Exp Brain Res* 2020;238(7–8):1619–25. DOI: 10.1007/s00221-020-05788-w
- Hamada M., Ugawa Y. Quadripulse stimulation – a new patterned rTMS. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28(4):419–24. DOI: 10.3233/RNN-2010-0564
- Hamada M., Hanajima R., Terao Y. et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2007;118(12):2672–82. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.062
- Hamada M., Terao Y., Hanajima R. et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2008;586(16):3927–47. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.152793
- Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M. et al. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul* 2016;9(6):859–66. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.008
- Kimura I., Ugawa Y., Hayashi M.J., Amano K. Quadripulse stimulation: A replication study with a newly developed stimulator. *Brain Stimul* 2022;15(3):579–81. DOI: 10.1016/j.brs.2022.03.006
- Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 2004;44(1):5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
- Fitzgerald P.B., Fountain S., Daskalakis Z.J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584–96. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.06.712
- Rounis E., Huang Y.Z. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease. *Exp Brain Res* 2020;238(7–8):1707–14. DOI: 10.1007/s00221-020-05880-1
- Wischniewski M., Schutter D.J. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. *Brain Stimul* 2015;8(4):685–92. DOI: 10.1016/j.brs.2015.03.004
- Suppa A., Huang Y.-Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul* 2016;9(3):323–35. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006
- Speranza B.E., Hill A.T., Do M. et al. The neurophysiological effects of theta burst stimulation as measured by electroencephalography: a systematic review. *Biol Psychiatry Cogn*

- Neurosci Neuroimaging 2024;S2451-9022(24)00206-4.
DOI: 10.1016/j.bpsc.2024.07.018
32. Kirkovski M., Donaldson P.H., Do M. et al. A systematic review of the neurobiological effects of theta-burst stimulation (TBS) as measured using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Brain Struct Funct* 2023;228(3-4):717-49.
DOI: 10.1007/s00429-023-02634-x
 33. Di Lorenzo C., Tavernese E., Lepre C. et al. Influence of rTMS over the left primary motor cortex on initiation and performance of a simple movement executed with the contralateral arm in healthy volunteers. *Exp Brain Res* 2013;224(3):383-92.
DOI: 10.1007/s00221-012-3318-y
 34. Sohn M.N., Brown J.C., Sharma P. et al. Pharmacological adjuncts and transcranial magnetic stimulation-induced synaptic plasticity: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci* 2024;49(1):E59-76.
DOI: 10.1503/jpn.230090
 35. Cirillo G., Di Pino G., Capone F. et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 2017;10(1):1-18.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009
 36. Красильникова А.П., Егорова А.В., Воронков Д.Н. и др. Клеточные и молекулярные механизмы транскраниальной магнитной стимуляции: экспериментальные данные в оценке изменений нервной ткани. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2024;18(4):96-109.
DOI: 10.17816/ACEN.1152
Krasilnikova A.P., Egorova A.V., Voronkov D.N. et al. Cellular and molecular mechanisms underlying transcranial magnetic stimulation: experimental data for evaluating changes in nervous tissue. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2024;18(4):96-109. (In Russ.). DOI: 10.17816/ACEN.1152
 37. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Edwards D.J., Mastaglia F.L. Repetitive paired-pulse TMS at 1-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol* 2006;117(1):61-6.
DOI: 10.1016/j.clinph.2005.09.010
 38. Tiksnadi A., Murakami T., Wiratman W. et al. Direct comparison of efficacy of the motor cortical plasticity induction and the interindividual variability between TBS and QPS. *Brain Stimul* 2020;13(6):1824-33. DOI: 10.1016/j.brs.2020.10.014
 39. Simeoni S., Hannah R., Sato D. et al. Effects of quadripulse stimulation on human motor cortex excitability: a replication study. *Brain Stimul* 2016;9(1):148-50. DOI: 10.1016/j.brs.2015.10.007
 40. Viganò A., Sasso D'Elia T., Sava S.L. et al. Exploring the therapeutic potential of quadripulse rTMS over the visual cortex: a proof-of-concept study in healthy volunteers and chronic migraine patients with medication overuse headache. *Biomedicines* 2024;12(2):288. DOI: 10.3390/biomedicines12020288
 41. Shimizu T., Hanajima R., Shirota Y. et al. Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning. *Brain Stimul* 2020;13(1):229-38. DOI: 10.1016/j.brs.2019.08.001
 42. Okawada M., Kaneko F., Shibata E. Effect of primary motor cortex excitability changes after quadripulse transcranial magnetic stimulation on kinesthetic sensitivity: a preliminary study. *Neurosci Lett* 2021;741:135483. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135483
 43. Tian D., Izumi S.I. TMS and neocortical neurons: an integrative review on the micro-macro connection in neuroplasticity. *Jpn J Compr Rehabil Sci* 2023;14:1-9. DOI: 10.11336/jjcrs.14.1
 44. Enomoto H., Terao Y., Kadowaki S. et al. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(9):1253-61.
DOI: 10.1007/s00702-015-1374-8
 45. Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R. et al. Effect of caffeine on long-term potentiation-like effects induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2019;237(3):647-51. DOI: 10.1007/s00221-018-5450-9
 46. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Забирова А.Х. и др. Метапластичность и неинвазивная стимуляция мозга: поиск новых биомаркеров и направлений терапевтической нейромодуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2022;16(3):74-82. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9
Bakulin I.S., Poidasheva A.G., Zabirowa A.Kh. et al. Metaplasticity and non-invasive brain stimulation: the search for new biomarkers and directions for therapeutic neuromodulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2022;16(3):74-82. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.9
 47. Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist* 2015;21(2):185-202. DOI: 10.1177/1073858414526645
 48. Abraham W.C. Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(5):387. DOI: 10.1038/nrn2356
 49. Cooper L.N., Bear M.F. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(11):798-810. DOI: 10.1038/nrn3353
 50. Sorkhabi M.M., Wendt K., Wilson M.T., Denison T. Numerical modelling of plasticity induced by quadri-pulse stimulation. *IEEE Access* 2021;9:26484-90. DOI: 10.1109/ACCESS.2021.3057829
 51. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2012;123(7):1415-21. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.11.037
 52. Watanabe T., Hanajima R., Shirota Y. et al. Bidirectional effects on interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2014;35(5):1896-905.
DOI: 10.1002/hbm.22300
 53. Tsutsumi R., Hanajima R., Terao Y. et al. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 2014;111(1):26-35.
DOI: 10.1152/jn.00515.2013
 54. Shindo K., Kaneko F., Okawada M. et al. Efficacy and safety of multiple sessions of quadripulse stimulation in patients with stroke: a report of two cases. *Brain Stimul* 2019;12(3):821-23.
DOI: 10.1016/j.brs.2019.02.017
 55. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. et al. Quadripulse transcranial magnetic stimulation inducing long-term depression in healthy subjects may increase seizure risk in some patients with intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol Pract* 2023;8:137-42. DOI: 10.1016/j.cnp.2023.07.001
 56. Chou Y.H., Sundman M., Ton That V. et al. Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies. *Ageing Res Rev* 2022;79:101660.
DOI: 10.1016/j.arr.2022.101660
 57. Shah M., Suresh S., Paddick J. et al. Age-related changes in responsiveness to non-invasive brain stimulation neuroplasticity paradigms: a systematic review with meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2024;162:53-67. DOI: 10.1016/j.clinph.2024.03.002
 58. Murakami T., Abe M., Tiksnadi A. et al. Abnormal motor cortical plasticity as a useful neurophysiological biomarker for Alzheimer's disease pathology. *Clin Neurophysiol* 2024;158:170-9.
DOI: 10.1016/j.clinph.2023.12.131
 59. Balloff C., Janßen L.K., Hartmann C.J. et al. Predictive value of synaptic plasticity for functional decline in patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2024;15:1410673.
DOI: 10.3389/fneur.2024.1410673
 60. Balloff C., Penner I.K., Ma M. The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with Multiple Sclerosis. *Brain Stimul* 2022;15(2):403-13.
DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.007
 61. Hanajima R., Tanaka N., Tsutsumi R. et al. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp Brain Res* 2017;235(7):2103-8. DOI: 10.1007/s00221-017-4953-0
 62. Nakatani-Enomoto S., Hanajima R., Hamada M. et al. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). *Brain Stimul* 2011;4(4):303-5.
DOI: 10.1016/j.brs.2010.10.004

63. Rossi S., Antal A., Bestmann S. et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol* 2021;132(1):269–306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003
64. Jung N.H., Gleich B., Gattinger N. et al. Quadri-pulse theta burst stimulation using ultra-high frequency bursts – a new protocol to induce changes in cortico-spinal excitability in human motor cortex. *PLoS One* 2016;11(12):e0168410. DOI: 10.1371/journal.pone.0168410

Вклад авторов

И.С. Бакулин: концептуализация, поиск источников литературы, написание и редактирование текста статьи;
 А.Р. Релина, А.Г. Пойдашева, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода: поиск источников литературы, редактирование текста статьи;
 Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: общее руководство, концептуализация, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

I.S. Bakulin: conceptualization, searching for relevant literature sources, writing and editing the text of the article;
 A.R. Relina, A.G. Poydasheva, A.Kh. Zabirowa, D.Yu. Lagoda: searching for relevant literature sources, editing the text of the article;
 N.A. Suponeva, M.A. Piradov: supervision, conceptualization, editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
 А.Р. Релина (Нагиева) / A.R. Relina (Nagieva): <https://orcid.org/0009-0000-3653-2736>
 А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
 А.Х. Забирова / A.Kh. Zabirowa: <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>
 Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without sponsorship.

Статья поступила: 29.12.2025. Принята к публикации: 23.01.2026. Опубликовано онлайн: 06.03.2026.

Article submitted: 29.12.2025. Accepted for publication: 23.01.2026. Published online: 06.03.2026.



Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот на примере семейного случая

Е.В. Шишкина¹, Э.Э. Кох²

¹Кафедра нервных болезней с курсом профессионального обучения лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр»; Россия, 660077 Красноярск, ул. Молокова, 7

Контакты: Елена Викторовна Шишкина alenas1977@mail.ru

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – редкое тяжелое генетическое заболевание из группы нарушений нейротрансмиттеров, обусловленное вариантами гена *DDC*, характеризующееся нарушением выработки нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, норадреналин и адреналин. Вследствие их дефицита у детей в раннем детском возрасте развиваются и быстро прогрессируют грубая задержка двигательного и психоречевого развития, эпизоды окулогирных кризов от нескольких минут до нескольких часов, разной степени выраженности и частоты, а также целый спектр вегетативных симптомов.

В настоящее время для лечения данного заболевания в мире и в Российской Федерации применяется генная терапия. В связи с этим установление и верификация правильного диагноза дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот особенно актуальны для максимально раннего начала лечения.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, нейромедиатор, окулогирный криз, эпилепсия, задержка психоречевого развития

Для цитирования: Шишкина Е.В., Кох Э.Э. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот на примере семейного случая. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):41–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-41-45>

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a familial case

E. V. Shishkina¹, E. E. Kokh²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Medical and Genetic Center; 7 Molokova St., Krasnoyarsk 660077, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Shishkina alenas1977@mail.ru

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency is a severe, rare, genetic disorder of the neurotransmitter group caused by mutations in the *DDC* gene, characterized by impaired production of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, norepinephrine, and adrenaline. As a result of their deficiency, children develop and rapidly progress to such basic clinical manifestations as gross delay in motor and psychore-speech development, episodes of oculogyric crises (episodically occurring con-current deviation of the eyes up, laterally and/or down lasting from several minutes to several hours) of varying severity and frequency, as well as a whole range of autonomic symptoms. Currently gene therapy is used in the Russian Federation for the treatment of this disease. In this regard, the problem of establishing/verifying a diagnosis for the treatment of patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency becomes particularly relevant.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, neuromediator, oculogyric crisis, epilepsy, psychomotor developmental delay

For citation: Shishkina E.V., Kokh E.E. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a familial case. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2025;15(4):41–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-41-45>

Первое описание детей с дефицитом декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCd) было представлено К. Хайленд и П. Клейтон в 1990 г. у 2 монозиготных близнецов [1]. AADCd — одно из редких наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, для которого в настоящее время имеется не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение. Заболевание вызвано вариантами в гене *DDC*, кодирующем синтез фермента декарбоксилазы (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — G24.8), которая является основным ферментом в синтезе нейромедиаторов: дофамина, серотонина, адреналина, норадреналина [2, 3]. Описан 581 вариант гена *DDC*, из которых 48 % классифицированы как миссенс-варианты [4]. Точных данных по эпидемиологии заболевания в настоящее время нет; для разных стран и популяций приводится разная частота встречаемости, нет сведений по гендерным различиям и течению болезни [5, 6]. Предполагаемая заболеваемость AADCd на Тайване оценивается как 1:32 000 новорожденных и является в настоящее время самой высокой, в США показатели варьируют от 1:42 000 до 1:190 000, в Европе предполагаемая заболеваемость составляет 1:116 000 новорожденных. По данным раннего неонатального пилотного скрининга 2020 г., в Европе частота встречаемости AADCd оказалась ниже предполагаемой — 1:500 000 [3]. В России эпидемиологических данных нет, в настоящее время заболевание диагностировано у 10 пациентов, что говорит о низкой настороженности врачей практического здравоохранения относительно данной патологии, а не о редкости последней.

Участие в патогенезе болезни нескольких нейромедиаторов (дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина) определяет отсутствие однозначных и четко очерченных специфических симптомов, позволяющих заподозрить AADCd. Первые признаки болезни появляются в первый год жизни на фоне много благополучия [7]. В последующем симптомы могут возникать как поочередно, так и одновременно, без однозначной последовательности.

При развернутой картине на первый план выходят проявления дефицита дофамина в виде синдрома дофаминергической недостаточности с гипо-/гипертонусом и брадикинезией, замедления психического и речевого развития, эмоционально-волевых нарушений и дистонии. При AADCd рано появляется дистония в виде окулогирных кризов — насильственной содружественной девиации глаз, чаще в направлении вверх и латерально, реже — вниз, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, при сохраненном сознании пациента. Часто окулогирные кризы ошибочно расцениваются как пароксизмальные состояния эпилептической этиологии, назначается неэффективное лечение антиэпилептическими препаратами, которое расценивается как фармакорезистентность.

Это отодвигает выявление истинной причины болезни на неопределенный срок [5, 8]. Для снижения уровня серотонина характерны симптомы в виде нарушения фаз сна и бодрствования (бессоница/гиперсомния), повышенная эмоциональность, плаксивость. Снижение уровня адреналина/норадреналина приводит к развитию таких вегетативных симптомов, как повышенное пото- и слюноотделение, заложенность носа, нарушение терморегуляции и нарушения работы желудочно-кишечного тракта в виде повышенного газообразования, диареи и эпизодов запоров. На фоне проблем с желудочно-кишечным трактом возможна белково-энергетическая недостаточность разной степени выраженности [4, 7].

Пациенты с рождения отстают в приобретении основных моторных навыков к году и не приобретают способность самостоятельно переворачиваться, садиться и стоять. Часто присоединяются интеркуррентные инфекции, осложняющиеся дыхательной недостаточностью. На фоне прогрессирования болезни дети рано приобретают паллиативный статус [8, 9].

В 2022 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрило применение генной терапии для лечения пациентов в возрасте 18 месяцев и старше с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом AADCd [10, 11]. В 2024 г. экспертный совет благотворительного фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими хроническими и орфанными заболеваниями «Круг добра» включил AADCd в перечень тяжелых жизнеугрожающих и хронических болезней, благодаря чему теперь генная терапия доступна для пациентов в Российской Федерации. Выявление AADCd у детей раннего возраста особенно актуально в связи с возможностями этиопатогенетической терапии, позволяющей улучшить состояние и качество жизни ребенка. Установление правильного диагноза и последующее медико-генетическое консультирование позволяют родителям планировать последующие беременности, совершая осознанный репродуктивный выбор [5, 8].

Мы приводим свое собственное клиническое наблюдение семьи с 2 случаями генетически подтвержденного AADCd.

Клинические случаи

Пациент А., 2018 г. р. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 7–9-й и 30-й неделях. Роды в срок на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения на фоне первичной слабости родовой деятельности. Масса тела при рождении 3450 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. В раннем неонатальном периоде отмечалась неутонченная желтуха, ребенок получал фототерапию. Из родильного дома выписан на 5-е сутки. В 1-й месяц жизни в неврологическом статусе отмечена легкая диффузная гипотония. В 2,5 мес родители ребенка обратились к неврологу по месту

жительствa с жалобами на эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением рук, беспричинное беспокойство и гиперсомнию. Мальчик не мог держать голову, обращала на себя внимание бедность активных движений в конечностях. С учетом выраженной гипотонии в возрасте 3–6 мес проведены генетические анализы (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва) с исключением нейромышечной патологии. В условиях Красноярского краевого медико-генетического центра (ККМГЦ) проведено молекулярно-цитогенетическое исследование по технологии VoBs. В биологическом материале (кровь) обнаружен анеуплоидий, микроделеционных синдромов не выявлено.

При электроэнцефалографии с видеомониторингом во время дневного сна в возрасте 3 мес выявлена диффузная эпилептиформная активность в центральных парасагиттальных отделах обоих полушарий низким индексом, назначен леветирацетам в возрастной дозе. На фоне противосудорожной терапии в возрасте 8 мес впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ с цианозом, слюнотечением, продолжительностью до 1 мин, купировался самостоятельно. Далее однотипные приступы отмечались повторно в течение 4 дней; на фоне коррекции дозы противосудорожного препарата приступы купировались и в дальнейшем отмечались не чаще 1 раза в 6 мес. В возрасте 12 мес с учетом сохраняющихся приступов в схему лечения был добавлен второй антиконвульсант, ламотриджин, в возрастной дозе.

Нейровизуализация головного мозга проводилась в возрасте 9 мес, 1 год 3 мес и 2 года и не выявила значимых изменений.

В возрасте 12 мес в статусе ребенка отмечалось дисгармоничное развитие с дефицитом массы тела — индекс массы тела составил 13,2 кг/м² при высокорослости. При осмотре обращали на себя внимание птоз с 2 сторон, выраженная гипотония при живых симметричных сухожильных рефлексах, снижение активных движений конечностями, грубая задержка приобретения больших моторных навыков (ребенок не мог держать голову, переворачиваться, сидеть, стоять), наличие фармакорезистентных окулогирных кризов, грубая задержка психоречевого развития, гиперсомния, гипергидроз, термоневроз, сохраняющийся в течение 6 мес, стойкая отечность слизистой оболочки и заложенность носа. Пациент консультирован в ККМГЦ, выдвинуто предположение о наличии орфанной моногенной этиологии болезни, не определяемой при исследовании в общепринятых молекулярно-генетических панелях. Для выяснения возможной генетической причины болезни в возрасте 2 лет проведено исследование ДНК методом полноэкзомного секвенирования в Центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико», и выявлено гомозиготное носительство варианта в 3-м экзоне гена DDC, приводящего к замене аминокислоты гистидина на тирозин в положении 70 (р. His70Tyr), мутация типа миссенс. Проведен

сегрегационный анализ (секвенирование по методу Сэнгера у трио (пробанд, мать, отец)), в результате которого у матери и отца пробанда выявлено гетерозиготное носительство данного варианта.

Далее в лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва) проведено определение концентрации 3-О-метилдофамина, показавшее концентрацию его выше нормы — 1213,31 нг/мл (норма <355 нг/мл). Установлен диагноз AADCd.

В возрасте 2 лет 6 мес ребенок был очно консультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Москва), где на основании клинической картины и результатов обследования был подтвержден диагноз AADCd. Проводилась симптоматическая терапия селективными агонистами дофамина, антихолинергическими препаратами, препаратами бензодиазепинового ряда, с минимальным эффектом и постепенным нарастанием клинических проявлений.

В возрасте 4 лет 4 мес ребенок госпитализирован в неврологическое отделение с резким ухудшением состояния — у него возникли длительные окулогирные кризы статусного течения, продолжительностью от 1 до 8–10 ч; попытка компенсации симптоматики успехом не увенчалась.

В возрасте 4 лет 6 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции у ребенка развился острый бронхит с обструкцией, пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Развитие острой церебральной недостаточности с отеком головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности привело к летальному исходу.

В последующем мать умершего ребенка предпринимала попытку повторного деторождения. Проводилось медико-генетическое консультирование семьи с разъяснением риска повторного рождения детей с данной патологией и возможных способов преимплантационной генетической диагностики. Вторая самостоятельная беременность в 2021 г. закончилась срочными естественными родами, мальчик в настоящее время клинически здоров, растет и развивается согласно возрастным нормам.

Пациентка В., 2024 г. р. В 2024 г. женщина обратилась в ККМГЦ на сроке 3-й естественной беременности 15 нед с целью проведения пренатальной диагностики. В условиях ККМГЦ проведены амниоцентез и забор биологического материала в виде амниотических вод. Биоматериал направлен в лабораторию «Геномед», где методом прямого автоматического секвенирования был исследован ген DDC, обнаружена нуклеотидная замена chr7:50607720G>A в гомозиготном состоянии. С учетом полученных результатов проведено медико-генетическое консультирование семьи с последующим пренатальным консилиумом, с разъяснением особенностей выявленной генетической патологии, прогноза для жизни и здоровья ребенка. Родителями было принято решение о пролонги-

ровании данной беременности с учетом возможного генотерапевтического лечения.

В связи с выявленной у плода тяжелой моногенной патологией женщина динамически наблюдалась во время беременности в женской консультации стационара III уровня Красноярского края.

На сроке гестации 36 нед родилась девочка; масса тела при рождении 3210 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. В раннем неонатальном периоде отмечался эпизод транзиторной гипогликемии и неонатальной желтухи, обусловленной недоношенностью, ребенок получал фототерапию. Специфических изменений в неврологическом статусе не отмечалось.

С целью исключения межклеточного мозаицизма в возрасте 7 дней ребенку повторно проведено генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Методом массового параллельного секвенирования с анализом кодирующей последовательности и прилежащих к экзонам интронных областей гена *DDC* (RefSeq:NM000790.4, OMIM: 07930) выявлен описанный ранее как патогенный (P1GMD1DCM147683) вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена *DDC* (*chr7:50540022G>A*) в гомо-/гемизиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM000790.4:c.208C>T, p.(His70Tyr)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD). Алгоритмы прогнозирования влияния на сплайсинг *mmsplice*, *squirls*, *spip* оценивают данный вариант как нейтральный. Алгоритмы прогнозирования патогенности миссенс-вариантов *fathmmMKLcoding*, *MCAP*, *PROVEAN*, *SIFT4G*, *SIFT*, *Polyphen2 IIVAR*, *Polyphen2 IIDIV*, *DFOGFN2*, *LRT*, *PrimateAI* оценивают данный вариант как вероятно патогенный, в то время как *FATHMM*, *MutationAssessor* — как нейтральный. Комплексная оценка патогенности метапредикторами: по *MetaSVM* — патогенный, по *MetaLR* — нейтральный.

При динамическом наблюдении за ребенком отмечалось постепенное нарастание клинических проявлений. С возраста 10–14 дней наблюдались частые отсроченные срыгивания через 30 мин после кормления, до 2–3 раз в сутки. С 1-го месяца жизни мать отметила у дочери выраженную заложенность носа и сходящееся косоглазие. Ребенок в возрасте 1 мес консультирован в Российской детской клинической больнице (Москва). За время наблюдения в федеральном центре был проведен анализ активности фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот и получен результат, свидетельствующий о его низкой активности. Диагноз AADCd был подтвержден на основании клинической картины, биохимического и молекулярно-генетического исследования.

С возраста 6 мес мать отметила у дочери учащение окулогирных кризов, преимущественно в вечернее время, продолжительность приступов увеличилась с 10 мин до 3–5 ч. Частые острые респираторные вирусные инфекции каждый раз ухудшали общее состояние ребенка,

развивались осложнения в виде бронхитов. В неврологическом статусе отмечено нарастание вегетативных симптомов в виде птоза с 2 сторон, гиперсомнии, постоянной ринореи. Также отмечены сходящееся косоглазие, выраженная гипотония, выраженная задержка формирования больших моторных навыков (ребенок не держит голову, не переворачивается), задержка предречевого развития, эмоциональная лабильность, низкая прибавка массы тела (индекс массы тела 14,9 кг/м²). В связи с выраженной белково-энергетической недостаточностью в возрасте 12 мес ребенку установлена гастростома.

На момент осмотра ребенку 13 мес, по достижении возраста 18 мес планируется проведение генотерапевтического лечения за счет средств фонда «Круг добра». С момента установления диагноза пациентка получает симптоматические препараты, улучшающие образование дофамина, тормозящие его обратный захват и увеличивающие остаточную активность фермента: селективные агонисты дофамина, антихолинергические препараты, пиридоксин.

Наблюдая в анамнезе семью с детьми, страдающими AADCd, можно говорить, что данное заболевание имеет выраженный полиморфизм симптомов, что затрудняет раннюю диагностику.

При отсутствии патогномичных признаков большое значение имеет поиск совокупности симптомов. При настороженности относительно диагноза AADCd в первую очередь следует обращать внимание на нетипичность эпилептиформных нарушений и отсутствие эффекта противосудорожной терапии в сочетании с необычными вегетативными симптомами (чрезмерное потоотделение, колебания температуры тела, заложенность носа, нарушение фаз сна и бодрствования) и выраженной задержкой психомоторного развития. Одним из характерных симптомов является возникновение окулогирных кризов с нарастанием частоты и продолжительности в анамнезе заболевания. Пациенты с диагнозом AADCd могут наблюдаться у неврологов по поводу детского церебрального паралича с задержкой темпов раннего психомоторного/моторного развития, с резистентными эпилептическими приступами и экстрапирамидными нарушениями.

Важность повышения настороженности и информированности врачей относительно AADCd определяется возможностью бесплатного лечения генным препаратом эладокаген экзупарвовек, поставляемым в Российскую Федерацию через «Круг добра». Эладокаген экзупарвовек — инновационный препарат, вектор на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса 2-го серотипа, содержащий ген, кодирующий декарбоксилазу ароматических L-аминокислот человека (gAAV2-hAADC), вводится однократно интракраниально, нейрохирургическим доступом под контролем стереотаксических методов визуализации в зону стриатума.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hyland K., Clayton P. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:301–4. DOI: 10.1007/BF01799380
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127:12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
- Monteleone V., Hyland K. Case report: discovery of 2 gene variants for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 2 African American siblings. *BMC Neurol* 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12883-019-1596-8
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and *in silico* prediction of structural protein changes. *Mol Gen Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Чебаненко Н.В. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(2):62–7. DOI: 17650/2222-8721-2024-14-2-62-67
Chebanenko N.V. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):62–67. (In Russ.). DOI: 17650/2222-8721-2024-14-2-62-67
- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyl dopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the north-eastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133:56–62. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.03.009
- Шидловская О.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Горчханова З.К. Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(4):113–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116
Shidlovskaya O.A., Artemyeva S.B., Belousova E.D., Gorchkhanova Z.K. A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):113–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: first approval. *Drugs* 2022;82(13):1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3
- Программа диагностики недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADCd). Доступно по: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatocnosti-dekarboksilazy-l-aromaticeskikh-aminokislot-aadc/>. L-aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADCd) Diagnostic Program. Available at: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatocnosti-dekarboksilazy-l-aromaticeskikh-aminokislot-aadc/>. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.В. Шишкина: сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Э.Э. Кох: изучение источников литературы, написание статьи.

Authors' contributions

E.V. Shishkina: collection and analysis of materials, review of publications on the subject of the article, writing the article;
E.E. Kokh: study of the literature sources, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Шишкина / E.V. Shishkina: <https://orcid.org/0000-0002-5818-3482>

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 sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients' parents signed informed consent for the publication of their child's data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50>

Диагностический маршрут пациента с сенсорно-вегетативной полинейропатией, ангидрозом и поведенческими нарушениями – от клиники к генетике

Е.В. Левитина¹, А.В. Мокина²¹ФБГОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 43;²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»; Россия, 625039 Тюмень, ул. Мельникайте, 75**Контакты:** Елена Владиславовна Левитина 401261@mail.ru

Представлено описание клинического случая ребенка 6 лет с прогрессирующим комплексом неврологических и системных нарушений, включавшим врожденную тотальную аналгезию и ангидроз, сенсорно-вегетативную полинейропатию с эпизодами острых парезов, мозжечковую атаксию, дизартрию, когнитивный дефицит, расстройства аутистического спектра, аутоагрессию, вегетативные кризы с постуральной гипотензией, а также поражения опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Несмотря на обширное обследование, этиология заболевания долгое время оставалась неясной. Ключевой находкой стало выявление методом полногеномного секвенирования гетерозиготного варианта неопределенного клинического значения chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T (p.Pro416Ser) в гене *ZFHX2*, ассоциированного с крайне редким синдромом Марсили. Данный случай иллюстрирует сложности в диагностике редких заболеваний, описывает уникальный расширенный фенотип и демонстрирует потенциальную роль нового генетического варианта в развитии сложного мультисистемного поражения. Подчеркивается важность высокотехнологичных генетических исследований в диагностике и многопрофильного подхода в ведении подобных пациентов.

Ключевые слова: наследственная сенсорно-вегетативная невропатия, синдром Марсили, *ZFHX2*, врожденная нечувствительность к боли, ангидроз, нарушение психологического развития, аутоагрессия, вариант неопределенного клинического значения

Для цитирования: Левитина Е.В., Мокина А.В. Диагностический маршрут пациента с сенсорно-вегетативной полинейропатией, ангидрозом и поведенческими нарушениями – от клиники к генетике. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):46–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50>

Diagnostic pathway for a patient with sensorineural-vegetative polyneuropathy, anhidrosis, and behavioral disorders – from clinical to genetic

E.V. Levitina¹, A.V. Mokina²¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 43 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;²Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2; 75 Melnikayte St., Tyumen 625039, Russia**Contacts:** Elena Vladislavovna Levitina 401261@mail.ru

The article presents a description of a clinical case of a 6-year-old child with a progressive complex of neurological and systemic disorders, which included congenital total analgesia and anhidrosis, sensory-autonomic polyneuropathy with episodes of acute paresis, cerebellar ataxia, dysarthria, cognitive deficit, autism spectrum disorders, autoaggression, autonomic crises with postural hypotension, as well as lesions of the musculoskeletal, cardiovascular and endocrine systems. Despite extensive examination, the etiology of the disease remained unclear for a long time. The key finding was the detection of a heterozygous variant of uncertain clinical significance chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T (p.Pro416Ser) in the *ZFHX2* gene, associated with the extremely rare Marsili syndrome, using whole-genome

sequencing. This case illustrates the challenges in diagnosing rare diseases, describes a unique extended phenotype, and demonstrates the potential role of a new genetic variant in the development of complex multisystem lesions.

Keywords: hereditary sensory-autonomic neuropathy, Marsili syndrome, *ZFHX2*, congenital insensitivity to pain, anhidrosis, disorder of psychological development, autoaggression, variant of uncertain significance

For citation: Levitina E.V., Mokina A.V. Diagnostic pathway for a patient with sensorineural-vegetative polyneuropathy, anhidrosis, and behavioral disorders – from clinical to genetic. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):46–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50>

Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии (hereditary sensory-autonomic neuropathy, HSAN) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушением болевой и температурной чувствительности, вегетативной дисфункцией и часто сопутствующими неврологическими расстройствами. К одной из редких и малоизученных форм относится синдром Марсили (OMIM: 147430), ассоциированный с гетерозиготным патогенным вариантом нуклеотидной последовательности chr14-23534080G>A, NM_033400:c.5738G>A, приводящий к замене аминокислотного остатка аргинина на лизин в позиции 1913 (p.Arg1913Lys) в гене *ZFHX2* (Zinc Finger Homeobox 2). К настоящему времени есть единичное описание синдрома итальянскими врачами в 2016 г. в семье Марсили [1, 2]. Заболевание, ассоциированное с гетерозиготными вариантами в гене *ZFHX2*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген *ZFHX2* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в регуляции экспрессии других генов, необходимых для нормального развития и функционирования ноцицептивных и вегетативных нейронов. В результате патогенных вариантов нуклеотидной последовательности ген утрачивает способность регулировать экспрессию других генов, необходимых для нормального функционирования ноцицепторов.

Ключевыми клиническими признаками синдрома являются врожденная нечувствительность к боли, нарушение восприятия температуры (рецидивирующая лихорадка), ангидроз, нормальные когнитивные, двигательные способности и поведение, отсутствие роговичного рефлекса, самоповреждения. В отличие от других известных синдромов нечувствительности к боли (например, связанных с вариантами в генах *SCN9A*), которые влияют на ионные каналы или факторы роста [3–5], варианты в *ZFHX2* нарушают работу транскрипционного фактора – регулятора генной сети. Мы представляем уникальный случай ребенка с симптомокомплексом, клинически соответствовавшим HSAN IV типа, но с существенно более широким фенотипом, у которого был идентифицирован ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ZFHX2*.

Клинический случай

Пациент А., 6 лет (2019 г.р.), родился от 2-й беременности, преждевременных родов на сроке 29 нед путем кесарева сечения на фоне преэклампсии. Перинатальный период осложнился длительной реанимацией, зондовым вскармливанием, интерстициальной легочной эмфиземой и бронхолегочной дисплазией. Раннее психомоторное и речевое развитие с задержкой: самостоятельная ходьба с 1,5 года, первые слова ребенок произнес в возрасте 1,8 года, фразовая речь (эхолалии) сформировалась к возрасту 2,5 года. Из анализа родословной известно, что в семьях у обоих родителей больных родственников нет, сами родители также здоровы.

С рождения констатировалось отсутствие потоглодного отделения (ангидроз), в том числе при повышении температуры тела. С началом ходьбы (с 1,5 года) родители стали отмечать отсутствие у ребенка болевой чувствительности, приводящее к частым травмам, ожогам, незаживающим ранам, множественным гематомам. При проведении инъекций, укусах, ушибах ребенок не демонстрировал негативных реакций. Появились истерики, агрессивные реакции. Отмечалась неустойчивость, шаткость походки (постоянно падал, ударялся).

В возрасте 2–4 лет начали нарастать поведенческие нарушения по типу расстройства аутистического спектра (отсутствие интереса к сверстникам, ролевых игр), протестное поведение, ауто- и гетероагрессия (бил, душил, кусал себя и брата), нарушения сна (малая продолжительность, затруднение засыпания). Неврологическая симптоматика имела нестабильный характер с эпизодами ухудшения, характеризующимися усилением шаткости, потерей контроля над тазовыми органами, отказом от твердой пищи. На коже по всему туловищу периодически появлялись пятна по типу псориазических, которые ребенок постоянно расчесывал, с незаживающими ранами после расчесов. Отмечались частые инфекционные заболевания (до 7–8 раз в год). Имел место однократный эпизод необъяснимой гипертермии с нарушением дыхания.

В возрасте 4–5 лет впервые появились острые неврологические эпизоды выраженной слабости, усиления атаксии, проксимального тетрапареза (не мог поднять руки, с трудом вставал с постели). Всего за период наблюдения зарегистрировано 3 таких эпизода. Длитель-

ность каждого составляла 5–7 сут до начала терапии. При проведении электронейромиографии в мае 2024 г. были выявлены признаки поражения подкрыльцовых нервов с первично-невральным уровнем поражения. Однако полученные данные требовали осторожной интерпретации в отсутствие других объективных признаков демиелинизации и могли быть объяснены техническими погрешностями проведения исследования. На фоне нейрометаболической терапии (цитофлавин, тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) в течение 10 дней движения в проксимальных отделах конечностей восстановились полностью.

В возрасте 5–6 лет все основные симптомы (ангидроз, болевая анальгезия, умственная отсталость) сохранились. Добавились эпизоды заведения глазных яблок вверх (трактовались как дистонии на фоне приема нейролептиков), редкие вегетативные кризы с постуральной гипотензией. В феврале 2025 г. вновь развилось обострение со слабостью в конечностях, тремором, девиацией языка вправо. В августе 2025 г. — повторный эпизод слабости в руках, атактическая походка, аутоагрессия с выбиванием передних зубов, поедание несъедобного (земли, волос). В мае 2025 г. — закрытый перелом левой локтевой кости без болевой реакции.

При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: макроцефалия, удлинённая форма черепа, высокий лоб, выступающие лобные бугры, западающая переносица, диспластичные оттопыренные ушные раковины, грубоватые черты лица, полные губы, жестковатые волосы, короткая шея, непропорциональность головы и туловища, гипотрофия мышц плечевого пояса и нижних конечностей, гиперэластичная кожа, гипермобильность суставов, легкая инверсия сосков. На теле множество гематом. В неврологическом статусе — отсутствие рефлексов с нижних конечностей, мышечная гипотония. Сложные инструкции понимает с трудом, требуется демонстрация. Когнитивный дефицит, дизартричная речь.

При обследовании у ребенка отмечалась следующие сопутствующие патологии: опорно-двигательная система: плоскостопие, деформация стоп II степени, вялая осанка; желудочно-кишечный тракт: долихосигма с хроническими запорами; сердечно-сосудистая система: дисфункция синусового узла — вагусзависимая синусовая брадиаритмия, дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное окно 3 мм; эндокринная система: повышение уровня тиреотропного гормона на фоне нормального уровня свободного тироксина — возможно, субклинический гипотиреоз; мочевыделительная система: нейрогенный мочевой пузырь, гиперрефлекторный тип, нарушение функции тазовых органов — подтекание мочи, каломазание. Пациент оперирован по поводу пупочной и паховой грыжи.

По данным нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, неоднократно с 2022 по 2025 г.) патологических

изменений не выявлено. При проведении электронейромиографии в динамике процесса данные были неоднозначны. Исследования в 2022 и 2025 г.: без стойких патологических изменений. В июне 2024 г. отмечено снижение амплитуды М-ответа малоберцовых нервов. Всегда отмечалось отсутствие болевого поведения во время исследования. Данные электроэнцефалографии также переменчивы: регистрировалась как нормальная картина, так и диффузная и региональная эпилептиформная активность низкого индекса (билатерально-синхронные комплексы, региональное замедление), носившая субклинический характер. Клинических судорожных приступов не зафиксировано.

При проведении лабораторных исследований отмечалось периодическое повышение уровней креатинфосфокиназы до 450–600 Ед/л (норма <190 Ед/л), креатинфосфокиназы МВ до 45–60 Ед/л (норма <25 Ед/л), лактатдегидрогеназы до 550–700 Ед/л (норма <450 Ед/л), лактата после пищевой нагрузки до 3,5–4,2 ммоль/л (норма <2,2 ммоль/л).

До 3 лет пациент наблюдался неврологами с диагнозом «органическое перинатальное поражение головного мозга гипоксически-ишемического генеза с задержкой психоречевого развития, неврозоподобными состояниями с нарушением поведения». В 2022 г. (3 года) консультирован генетиком Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского. Заключение: дифференциальный диагноз следует проводить между синдромальными формами задержки психоречевого развития, заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления и другими наследственными заболеваниями обмена веществ, хромосомной патологией. Проведено исследование на базе Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова. Диагноз альфа-маннозидоза снят. Пациент наблюдался генетиками г. Тюмени, были исключены синдромы Мартина–Белл, Прадера–Вилли, Леша–Нихена, лизосомные болезни (Кrabbe, Нимана–Пика, Фабри, Гоше, мукополисахаридоз I типа). Проведено полноэкзомное секвенирование: патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности не выявлено. В 2023 г. (4 года) ребенок проходил обследование и лечение в детском психоневрологическом отделении (Тюмень) с диагнозом: «Нейродегенеративное заболевание, недифференцированное. Атактический синдром. Когнитивный дефицит. Расстройство аутистического спектра». От направления для уточнения диагноза в условиях Российской детской клинической больницы (Москва) родители ребенка отказались. В 2024 г. (5 лет) находился на обследовании в Научно-исследовательском институте медицинской генетики (Томск). Выписан с диагнозом: «Клиническое соответствие HSAN и IV типа: тотальная болевая анестезия, ангидроз, дисгевзия, арефлексия с конечностей, задержка психоречевого развития, редкие вегетативные кризы с постуральной гипотензией, аутоагрессией». Рекомендовано полногеномное секвенирование. 23.05.2025 (6 лет)

пациенту проведено полногеномное секвенирование (Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск): выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности *chr14-23534080G>A, NM_033400.3:c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в экзоне 2 гена *ZFHX2*. Вариант классифицирован как вариант неопределенного клинического значения согласно критериям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Согласно базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), патогенные варианты в гене *ZFHX2* приводят к синдрому Марсили (OMIM: 147430). Популяционная частота синдрома, согласно базе данных *gnomAD*, крайне низкая (0,000001319). В базе данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации вариант встречается с частотой 0,000062. Рекомендовано проведение сегрегационного анализа в формате трио (пациент, родители) с целью подтверждения наличия выявленного варианта и определения его происхождения (*de novo* или унаследованный). При прямом автоматическом секвенировании по Сэнгеру в формате трио вариант *NM_033400.3:c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2* подтвержден у пациента и не обнаружен у его родителей, что свидетельствует о его *de novo* происхождении.

В динамике заболевания проводились мультидисциплинарное наблюдение и посиндромная терапия, согласно рекомендациям специалистов (нейрометаболическая, витаминотерапия, коррекция поведения, нарушений сна).

Наследственные автономные невропатии — редкая группа заболеваний, связанных с сенсорной дисфункцией. В совокупности они называются наследственными сенсорными и автономными невропатиями (HSAN). Помимо количественной классификации 4 отдельных форм, предложенной Дайком и Отой (1975), были описаны и другие нозологические формы. Наиболее известными и интенсивно изучаемыми из HSAN являются семейная дизавтономия (синдром Райли—Дея, или HSAN III типа) и врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом, или HSAN IV типа. Диагностика HSAN в первую очередь зависит от клинического обследования и специфических сенсорных и автономных оценок [6, 7]. В последние годы описание новых генов, ассоциированных с различными формами HSAN, расширило возможности молекулярно-генетической диагностики, позволив в ряде случаев перейти от синдромального диагноза к нозологически определенному [8]. Однако наличие генетической гетерогенности, перекрывающихся фенотипов и ограниченной доступности широких панелей/секвенирования затрудняет данный процесс. Заместительная или радикальная терапия для всех этих заболеваний недоступна, поэтому лечение остается поддерживающим и направленным на устранение конкретных симптомов. Чаше HSAN наследуется по аутосомно-рецессивному типу, тогда как синдром Марсили, ассоциированный с гетерозигот-

ными патогенными вариантами в гене *ZFHX2*, — аутосомно-доминантно. Фенотип пациента, включающий врожденную аналгезию, ангидроз, арефлексию и вегетативную дисфункцию, также изначально позволял предполагать HSAN IV типа (врожденную нечувствительность к боли с ангидрозом, связанную с вариантами в гене *NTRK1*) [9], однако генетического подтверждения этой нозологии получено не было. Ключевой находкой стало выявление варианта неопределенного клинического значения *NM_033400.3, c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2*. Описание симптомов в семье Марсили частично перекликается с симптомами у нашего пациента: отмечены снижение болевой и температурной чувствительности, ангидроз, однако полное совпадение фенотипов отсутствует. У нашего пациента отмечаются более тяжелые и разнообразные проявления, не описанные при синдроме Марсили в итальянской семье: выраженные когнитивные и поведенческие расстройства (расстройство аутистического спектра, аутоагрессия), прогрессирующая полинейропатия с эпизодами острых парезов (что указывает на вовлечение не только мелких, но и крупных нервных волокон, а также на возможный аутоиммунный компонент заболевания), мозжечковая атаксия, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, мультисистемность поражения (сердце, костная система, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа). Это может указывать на более широкий спектр нарушений, ассоциированных с дисфункцией, опосредованной геном *ZFHX2*, или роль генетических модификаторов и других факторов (перинатальное поражение центральной нервной системы в результате недоношенности), а также на возможное сочетание у пациента 2 заболеваний, второе из которых не установлено на момент проведения всех исследований. Статус варианта «вариант неопределенного клинического значения» требует дальнейших исследований, включая функциональный анализ *in vitro*, для подтверждения его потенциальной патогенности и роли в формировании расширенного фенотипа.

Диагностика редких наследственных заболеваний нервной системы требует комплексного клинико-генетического подхода и длительного динамического наблюдения. Выявление у пациента с клиникой HSAN варианта нуклеотидной последовательности *chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2*, хотя и не являющегося однозначно патогенным, открывает новые возможности для понимания патогенеза его заболевания. Данное наблюдение вносит вклад в описание потенциально более широкого фенотипа, ассоциированного с вариантами в гене *ZFHX2*, подчеркивает необходимость настороженности в отношении этого гена у пациентов со сложной комбинацией сенсорных, вегетативных, двигательных и когнитивных нарушений. Синдромы нечувствительности к боли, как правило, диагностируются поздно, что повышает вероятность травматизации, опасных фебрильных

реакций при острых воспалительных процессах. В настоящее время специфические методы лечения еще не разработаны, однако раннее установление диагноза и наличие специальных обучающих про-

грамм для пациентов и их родителей предотвращают случайные травмы или самокалечение, что в итоге положительно влияет на состояние детей и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Habib A.M., Matsuyama A., Okorokov A.L. et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in *ZFHX2*. *Brain* 2018;141(2):365–76. DOI: 10.1093/brain/awx326
- OMIM Entry: 147430 – Marsili Syndrome. Available at: <https://www.omim.org/entry/147430>.
- Смирнова М.О., Потапова О.Н., Варламов Е.Е. и др. Синдром нечувствительности боли с ангидрозом у ребенка 6 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009;(4):54–8. Smirnova M.O., Potapova O.N., Varlamov E.E. et al. Pain insensitivity syndrome with anhidrosis in a 6-year-old child. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2009;(4):54–8. (In Russ.).
- Агранович О.В., Агранович А.О., Лобода Е.С., Хапаева М.М. Ранняя диагностика редкого наследственного заболевания – синдрома нечувствительности боли. Клинический случай. Медицинский вестник Северного Кавказа 2019;14(1.1):115–8. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14065
Agranovich O.V., Agranovich A.O., Loboda E.S., Khapaeva M.M. Early diagnosis of a rare hereditary disease – pain insensitivity syndrome. A clinical case. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus* 2019;14(1.1):115–8. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14065
- Axelrod F.B., Hilz M.J. Inherited autonomic neuropathies. *Semin Neurol* 2003;23(4):381–90. DOI: 10.1055/s-2004-817722
- Indo Y. Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons. *Neuroscience* 2014;39(3):375–91. DOI: 10.1111/ejn.12472
- Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(6):28. DOI: 10.1007/s11910-018-0834-6
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS). *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2019;18(2):3–23. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
- Kim W., Guinot A., Marleix S. et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and orthopaedic complications. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99(7):881. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.05.006

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Областной клинической больницы № 2 г. Тюмени, Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, Российской детской клинической больницы г. Москвы за проведение диагностических исследований, консультативную помощь и ведение пациента.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Regional Clinical Hospital No. 2 of Tyumen, the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk National Research Medical Center, and the Russian Children's Clinical Hospital of Moscow for conducting diagnostic studies, advisory assistance and patient management.

Вклад авторов

Е.В. Левитина: разработка дизайна работы, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

А.В. Мокина: сбор материала, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.V. Levitina: work design development, review of relevant publications, article writing;

A.V. Mokina: data collection, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Левитина / E.V. Levitina: <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

А.В. Мокина / A.V. Mokina: <https://orcid.org/0009-0009-5778-6802>

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 conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 22.12.2025. **Принята к публикации:** 29.01.2026. **Опубликована онлайн:** 06.03.2026.

Article submitted: 22.12.2025. **Accepted for publication:** 29.01.2026. **Published online:** 06.03.2026.

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.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском 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.