

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

Оценка метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* у российских пациентов с нейродегенеративными заболеваниями

Клинико-сонографическое наблюдение за пациенткой с феноменом фокальной констрикции лучевого нерва по типу «песочные часы»

Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной

Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*

NEUROMUSCULAR

TOM 8

2 0 1 8

Издание Региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

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.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

В мае 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

2 ^{ТОМ 8}
'18

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 по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр.15, ответственному секретарю,
e-mail: info@neuromuscular.ru

Выпускающий редактор Н.В. Жукова
Редактор-координатор Л.М. Борискина
boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор А.В. Локтионова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
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.
2018. Том 8. № 2. 1–88.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколог»

Тираж 7500 экз.

www.nmb.elpub.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Наумова Евгения Сергеевна, невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ковальчук Мария Олеговна, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артемко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (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)

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)

Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

Пирадов Михаил Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Санадзе Александр Георгиевич, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, 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)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ 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)

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, 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)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберea 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, Университетский медицинский центр 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).

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

In May 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

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

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

FOUNDED IN 2011

2^{Vol. 8}
'18

Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the Executive Editor:
or e-mail: info@neuromuscular.ru

Managing Editor **N.V. Zhukova**
Editor-coordinator **L.M. Boriskina**
boriskina.lidiya@gmail.com
Proofreader **A.V. Loktionova**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).*

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Nervno-Myshechnye Bolezni". The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2018. Volume 8. No 2. 1–88.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
90986

Printed at the Mediacolor LLC

7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Naumova Evgenia S., MD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous Sys, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

SCIENTIFIC EDITORS

Drujinin Dmitry 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)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarionov Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of 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, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (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)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)

Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, 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)

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)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National 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)

Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl, 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)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

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

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

<i>Н.В. Латышева, Е.Г. Филатова, Д.В. Осипова</i>	
Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью.	10
<i>С.Б. Манышев, К.Б. Манышева</i>	
Психоневрология в провинции: труды и дни Михаила Доброхотова на изломе эпох.	17
<i>Е.Д. Благовещенский, О.Е. Агранович, Е.Л. Кононова, А.Г. Баиндурашвили, М.А. Назарова, А.Н. Шестакова, Е.Л. Габбасова, В.В. Никулин</i>	
Особенности электрофизиологической активности коры больших полушарий мозга у детей с артрогрипозом	25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова, Т.В. Погода, Н.Ю. Абрамчычева, А.С. Ветчинова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин</i>	
Оценка метилирования 5'-промоторной области гена <i>C9orf72</i> у российских пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.	33
<i>Е.Л. Дадали, Ф.А. Коновалов, И.А. Акимова, А.А. Шарков, Г.Е. Руденская, С.В. Михайлова, С.А. Коростелев</i>	
Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене <i>SCN2A</i>	42
<i>В.Б. Войтенков, В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, Е.В. Екушева, А.В. Климкин, А.И. Аксёнова</i>	
Электронейрографическое исследование диафрагмального нерва у здоровых детей.	53
<i>Е.Л. Дадали, С.С. Никитин, Ф.А. Коновалов, И.А. Акимова, С.А. Коростелев</i>	
Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене <i>DYNC1H1</i>	59
<i>Д.С. Дружинин, Е.С. Наумова, С.С. Никитин</i>	
Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за пациенткой с феноменом фокальной констрикции лучевого нерва по типу «песочные часы»	68

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>С.А. Курбатов, Т.Б. Миловидова, В.П. Федотов, А.Ф. Муртазина, Г.Е. Руденская, О.А. Шагина, А.В. Поляков</i>	
Случай наследственной моторной сенсорной neuropatii IVA типа с необычной родословной.	75

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Отчет о проведении IX Международной школы миологии.	84
--	-----------

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>N.V. Latysheva, E.G. Filatova, D.V. Osipova</i> Memory and attention deficit in chronic migraine	10
<i>S.B. Manyshv, K.B. Manyшева</i> Psychoneurology in the province: works and days of Mikhail Dobrokhotov at the edge of the centuries	17
<i>E.D. Blagoveschenskiy, O.E. Agranovich, E.L. Kononova, A.G. Baindurashvili, M.A. Nazarova, A.N. Shestokova, E.L. Gabbasova, V.V. Nikulin</i> Characteristics of electrophysiological activity of the cerebral cortex in children with arthrogryposis	25

ORIGINAL REPORTS

<i>Yu.A. Shpilyukova, E.Yu. Fedotova, T.V. Pogoda, N.Yu. Abramychева, A.S. Vetchinova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin</i> Evaluation of methylation status of the 5'-promoter region of <i>C9orf72</i> gene in Russian patients with neurodegenerative diseases	33
<i>E.L. Dadali, F.A. Konovalov, I.A. Akimova, A.A. Sharkov, G.E. Rudenskaya, S.V. Mikhaylova, S.A. Korostelev</i> Early epileptic encephalopathy associated with <i>SCN2A</i> mutations: clinical and genetic description of eight novel patients	42
<i>V.B. Voitenkov, V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, E.V. Ekusheva, A.V. Klimkin, A.I. Aksenova</i> Conduction studies of phrenic nerve in healthy children	53
<i>E.L. Dadali, S.S. Nikitin, F.A. Konovalov, I.A. Akimova, S.A. Korostelev</i> Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the <i>DYNC1H1</i> gene	59
<i>D.S. Druzhinin, E.S. Naumova, S.S. Nikitin</i> Prospective clinical and sonographic observation of the patient with hourglass-like focal radial nerve constriction	68

CLINICAL CASE

<i>S.A. Kurbatov, T.B. Milovidova, V.P. Fedotov, A.F. Murtazina, G.E. Rudenskaya, O.A. Shchagina, A.V. Polyakov</i> A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy	75
---	----

CONGRESSES, CONFERENCES, SYMPOSIA

Report on the organization of the 9th International School of Myology	84
---	----

Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью

Н.В. Латышева^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}, Д.В. Осипова¹¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;²Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 10Б**Контакты:** Нина Владимировна Латышева ninalat@gmail.com

Введение. Нарушения памяти и внимания широко распространены у пациентов с хронической болью. Когнитивные нарушения и хроническая боль имеют множество общих патогенетических механизмов. В то же время наличие, частота встречаемости и клиническое значение этих нарушений зачастую недооцениваются.

Цель исследования – изучение субъективных и объективных когнитивных расстройств у пациентов с хронической мигренью (ХМ). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 53 пациента с ХМ и 22 пациента с редкой эпизодической мигренью (головная боль не более 4 дней в месяц) в возрасте 18–59 лет, подобранных по полу и возрасту. Всем пациентам проведены клиническое неврологическое исследование и анкетирование: опросник демографических и клинических характеристик, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), опросник для оценки качества ночного сна PSQI (Pittsburg Sleep Quality Inventory). Также всем участникам выполнено исследование когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment), теста замены цифровых символов DSST (Digital Symbol Substitution Test), теста Рея на слухоречевое заучивание RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) и опросника воспринимаемого дефицита PDQ-20 (Perceived Deficits Questionnaire).

Результаты. Жалобы на нарушение памяти предъявляли 56 % пациентов с ХМ. Снижение когнитивных функций также выявлено при самооценке по опроснику PDQ-20. При объективном исследовании когнитивных функций в группе ХМ отмечено значимое снижение результатов теста DSST, общего числа запомненных слов, а также ухудшение показателя обучения. У 44 % пациентов с ХМ диагностированы когнитивные расстройства по шкале MoCA. Наиболее часто снижение суммы баллов по шкале MoCA наблюдалось по функциям внимания (75 %), памяти/отсроченного воспроизведения (50 %), речи (50 %) и исполнительной функции (37 %). Отмечена корреляция уровня депрессии и качества сна лишь с отдельными параметрами тестов когнитивных функций.

Заключение. У пациентов с ХМ выявлена высокая распространенность субъективных (56 %) и объективных (44 %) нарушений когнитивных функций. В первую очередь отмечается снижение памяти и внимания. Необходимо обращать особое внимание на предъявляемые пациентами соответствующие жалобы, а терапия данных расстройств может повысить качество жизни и трудоспособность пациентов с ХМ.

Ключевые слова: мигрень, хроническая мигрень, когнитивные нарушения, память, внимание, депрессия

Для цитирования: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):10–6.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16

Memory and attention deficit in chronic migraine

N.V. Latysheva^{1,2}, E.G. Filatova^{1,2}, D.V. Osipova¹¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;²Alexander Vein Headache Clinic; 10B Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia

Background. Memory and attention deficits are prevalent in the chronic pain population. There are multiple common mechanisms in chronic pain and cognitive impairment. However, the presence, prevalence and clinical burden of such impairment are frequently underestimated.

Objective: to evaluate subjective and objective cognitive deficits in patients with chronic migraine (CM).

Materials and methods. We recruited 53 subjects with CM and 22 gender- and age-matched controls with low-frequency episodic migraine (a maximum of 4 headache days per month) aged 18–59. All patients filled in the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) anxiety and depression scale and Pittsburg Sleep Quality Inventory (PSQI). Cognitive function was assessed with Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Digital Symbol Substitution Test (DSST), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and the Perceived Deficits Questionnaire (PDQ-20).

Results. 56 % of patients with CM complained of memory problems. Decreased cognitive function was also observed during self-assessment using the PDQ-20 questionnaire. Objectively, we found a significant decrease in 90-second DSST results and RAVLT total recall and learn-

ing rates. 44 % of subjects with CM scored lower than 26 points on MoCA. Most frequently we found impairments in attention (75 %), memory/delayed recall (50 %), language (50 %) and executive function (37 %). Depression and sleep quality correlated with only several parameters of cognitive tests.

Conclusion. Subjective and objective cognitive deficits are prevalent in the CM population. Most often memory and attention are impaired. Cognitive complaints need to be carefully assessed, and treatment of such impairment may improve quality of life and decrease disability in CM.

Key words: migraine, chronic migraine, cognitive impairment, memory, attention, depression

For citation: Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):10–6.

Введение

Хроническая боль (ХБ) – многофакторное заболевание, которое оказывает существенное влияние на настроение, мышление и поведение и может постепенно привести к психологической и социальной изоляции пациента. Примерно 15–22 % взрослого населения страдают ХБ, которая ставит под угрозу их социально-трудовое функционирование и приводит к существенному снижению качества жизни [1].

Помимо постоянной боли и сопутствующих эмоциональных и поведенческих нарушений, серьезное снижение трудоспособности может быть связано с когнитивными нарушениями. Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с различными видами ХБ часто предъявляют жалобы на нарушения памяти [2]. Распространенность когнитивных жалоб у пациентов с ХБ превышает таковую при других заболеваниях в общей практике. Нарушения памяти при ХБ проявляются в виде забывчивости, проблем с выполнением ежедневных дел и трудностей на работе.

При фибромиалгии – классическом прототипе ХБ – описан такой широко распространенный субъективный феномен, как фиброфог («фибротуман»). «Фибротуман» оказывает значительное влияние на социально-трудовое функционирование пациентов [3]. Р.Н. Bertolucci и соавт. показали, что у 50–80 % пациентов с фибромиалгией отмечается объективное снижение рабочей памяти, концентрации внимания и исполнительной функции (ИФ) [4]. По данным С. Verghuman и соавт., эти нарушения наблюдаются у пациентов с различными видами ХБ: последствиями хлыстовой травмы, болью в спине, фибромиалгией и др. [5]. Также у пациентов с ХБ чаще отмечается значимое для качества жизни нарушение всех аспектов ИФ, чем в популяции.

Результаты функциональной нейровизуализации и нейрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что высокая коморбидность ХБ и когнитивных расстройств может быть связана с общностью участвующих в этих функциях мозговых структур [6]. В отличие от острой боли, при ХБ, как и при когнитивных нарушениях, особую роль играет префронталь-

ная кора [7]. Помимо уменьшения объема серого вещества в данной области, при ХБ ряд авторов отмечают наличие функциональных изменений, которые могут иметь отношение к развитию когнитивных нарушений. Данная дезадаптивная нейропластичность выявлена в лимбических отделах мозга, префронтальной коре, парагипокампальной области/передней поясной извилине [8]. Кроме того, показано, что при ХБ нарушается нейрогенез в гиппокампе [9], что также предрасполагает к развитию когнитивных расстройств у пациентов с ХБ.

Когнитивный дефицит – как субъективный, так и объективный – относительно подробно изучен при большой депрессии [10, 11]. Отмечены выраженные нарушения концентрации внимания, скорости обработки информации, памяти, ИФ. При этом даже у пациентов с большой депрессией было показано, что когнитивные проблемы оказывают большее влияние на работоспособность по сравнению с тяжестью самой депрессии [11]. В связи с этим важную роль в коррекции когнитивного дефицита играет новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин (Бринтелликс). В 3 крупных плацебо-контролируемых исследованиях лечение вортиоксетином приводило к клинически значимому субъективному и объективному улучшению памяти, ИФ, внимания и повышению скорости обработки информации [12, 13]. Данный эффект вортиоксетина не зависит от его антидепрессантного действия.

Хроническая мигрень (ХМ) – заболевание, при котором головная боль (ГБ) наблюдается более 15 дней в месяц, при этом более 8 дней в месяц она соответствует критериям мигрени. Одними из причин выраженного снижения трудоспособности при ХМ, помимо частой и сильной боли и недостаточного ответа на анальгетики, являются когнитивные расстройства. Пациенты с ХМ, как и другие пациенты с ХБ, часто отмечают проблемы с памятью, концентрацией внимания, скоростью обработки информации и нарушения ИФ.

Распространенность и патогенез когнитивного снижения при мигрени практически не изучены. В единичных опубликованных исследованиях у пациентов с эпизодической мигренью (ЭМ)

наблюдается когнитивная дисфункция во время приступа мигрени [14]. В то же время ряд авторов отметили наличие субклинических когнитивных изменений и в межприступном периоде, которые нельзя объяснить ГБ [15, 16]. Кроме того, в исследованиях использована разная методология, а объемы выборок невелики.

Таким образом, все проведенные исследования касаются в первую очередь ЭМ, а когнитивные функции при ХМ на настоящий момент не изучены.

Цель исследования — изучение наличия и характера субъективных и объективных когнитивных расстройств у пациентов с ХМ, поскольку выявление, а в дальнейшем и терапия данных нарушений может повысить качество жизни и трудоспособность пациентов с ХМ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 53 пациента с ХМ в возрасте 18–59 лет. В группу сравнения вошли 22 пациента с редкой ЭМ (ГБ не более 4 дней в месяц) того же возраста. Диагноз ХМ и ЭМ устанавливали в соответствии с Международной классификацией ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3 бета). Пациентов с ХМ обследовали в период отсутствия или наименьшей возможной боли, пациентов с ЭМ — не менее чем через 2 дня после окончания приступа мигрени. Критериями исключения являлись наличие психических заболеваний и депрессивного эпизода тяжелой степени, употребление препаратов бензодиазепинового ряда и топирамата, способных повлиять на когнитивные функции.

Всем пациентам с ХМ и ЭМ проведены клиническое неврологическое исследование и следующее анкетирование:

- опросник демографических и клинических характеристик;
- HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) — скрининговая госпитальная шкала тревоги и депрессии;
- PSQI (Pittsburg Sleep Quality Inventory) — опросник для оценки качества ночного сна.

Также выполнено исследование когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment), опросника воспринимаемого дефицита PDQ-20 (Perceived Deficits Questionnaire), теста замены цифровых символов DSST (Digital Symbol Substitution Test) и теста Рея на слухоречевое заучивание RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test).

PDQ-20 — опросник воспринимаемого дефицита, состоящий из 20 вопросов, направленных на выявление когнитивных изменений у пациентов. В него входят вопросы, касающиеся концентрации внимания, ретроспективной и проспективной памяти, планирования и организации.

DSST позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, ИФ и рабочую память. Легенда содержит 9 пар цифра—символ. Далее следует последовательность цифр, под каждой из которых испытуемый должен вписать соответствующий символ в течение 90 с. Определяется общее количество правильных пар.

RAVLT — широко используемый нейропсихологический тест для оценки вербальной памяти и обучаемости. Определяет возможность пациента кодировать, консолидировать, запоминать и извлекать вербальную информацию. Участнику представляется список из 15 не связанных между собой слов. Испытуемый должен повторить слова, которые удалось запомнить, сделав 5 попыток. Затем представляется список из других 15 слов, которые он должен воспроизвести 1 раз. Далее испытуемый должен вспомнить слова из первоначального списка. Через 20 мин участник снова воспроизводит первоначальный список. Оцениваются 3 показателя: общее запоминание (сумма всех запомненных слов в первых 5 попытках), забывание (разница между 5-й и последней (через 20 мин) попытками) и обучение (разница между 5-й и 1-й попытками).

Результаты анализировали в программе Statistica 10.0 с использованием теста Стьюдента для независимых выборок. Данные представляли в виде среднее \pm стандартное отклонение. Корреляционные связи оценивали с помощью анализа Пирсона.

Результаты

Пациенты с ХМ и ЭМ не различались по полу, возрасту и длительности анамнеза ГБ (табл. 1).

В группе ХМ выявлены более высокие уровни депрессии и тревоги и более низкое качество сна, чем в группе сравнения (табл. 2).

Активные жалобы на когнитивную дисфункцию предъявляли 56,6 % пациентов с ХМ. В первую очередь были отмечены субъективные нарушения памяти. Также наблюдалось нарушение когнитивных функций по самооценке с помощью опросника PDQ-20 (табл. 3). В группе сравнения лишь 9 % пациентов предъявляли аналогичные жалобы ($p = 0,0001$).

При объективном исследовании когнитивных функций в группе ХМ выявлено значимое снижение результатов теста DSST (см. табл. 3). В группе ХМ также отмечено снижение общего числа запомненных слов, чем в группе сравнения, а также ухудшение показателя обучения.

При сравнении среднего общего балла по шкале MoCA различий между группами не выявлено. В группе ХМ у 44 % пациентов сумма баллов по шкале MoCA не достигала общепринятой точки отсечения (26 баллов) и были диагностированы когнитивные расстройства. Наиболее часто снижение суммы баллов по шкале MoCA отмечено по функциям внимания (75 %), памяти/отсроченного воспроизведения (50 %), речи

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

Показатель Characteristic	Пациенты с ХМ (n = 53) Patients with CM (n = 53)	Пациенты с ЭМ (n = 22) Patients with EM (n = 22)	p
Возраст, лет Age, years	40,5 ± 3,4	37,4 ± 7,2	0,23
Женский пол, % Female sex, %	89	94	0,48
Частота головной боли, дн/мес Frequency of headaches, days/month	21,1 ± 6,0	3,5 ± 1,2	0*
Частота приема анальгетиков, дн/мес Frequency of analgesics use, days/month	17,5 ± 6,9	2,4 ± 1,3	0*
Длительность анамнеза головной боли, лет Duration of headache history, years	23,2 ± 12,5	20,3 ± 8,8	0,3
Длительность анамнеза ХМ, лет Duration of CM history, years	3,6 ± 3,2	—	—

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ХМ – хроническая мигрень; ЭМ – эпизодическая мигрень.

Note. Here and in Tables 2, 3: CM – chronic migraine; EM – episodic migraine.

Таблица 2. Уровни депрессии, тревоги и качество сна

Table 2. Levels of depression, anxiety and sleep quality

Показатель Characteristic	Пациенты с ХМ (n = 53) Patients with CM (n = 53)	Пациенты с ЭМ (n = 22) Patients with EM (n = 22)	p
Уровень депрессии по HADS Depression level per HADS	6,5 ± 3,3	4,6 ± 2,9	0,01*
Уровень тревоги по HADS Anxiety level per HADS	8,8 ± 3,9	5,0 ± 1,8	0*
Качество сна по PSQI Sleep quality per PSQI	9,8 ± 4,7	5,9 ± 2,1	0,0001*

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии; PSQI (Pittsburg Sleep Quality Inventory) – опросник для оценки качества ночного сна.

Note. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI – Pittsburg Sleep Quality Inventory.

Таблица 3. Когнитивные функции

Table 3. Cognitive functions

Показатель Score	Пациенты с ХМ (n = 53) Patients with CM (n = 53)	Пациенты с ЭМ (n = 22) Patients with EM (n = 22)	p
DSST	41,6 ± 10,0	50,6 ± 8,9	0,0001*
Обучение по RAVLT Learning rate per RAVLT	– 0,7 ± 1,6	0,14 ± 1,0	0,01*
Забывание по RAVLT Delayed recall per RAVLT	1,3 ± 1,4	0,8 ± 1,0	0,14
Общее запоминание по RAVLT Total recall per RAVLT	32,4 ± 12,1	38,5 ± 12,2	0,04*
PDQ-20	24,4 ± 12,4	18,2 ± 7,6	0,02*
MoCA	26,0 ± 2,3	26,9 ± 2,4	0,36

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant differences.

Примечание. DSST (Digital Symbol Substitution Test) – тест замены цифровых символов; RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) – тест Рея на слухоречевое заучивание; PDQ-20 (Perceived Deficits Questionnaire) – опросник воспринимаемого дефицита; MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Note. DSST – Digital Symbol Substitution Test; RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test; PDQ-20 – Perceived Deficits Questionnaire; MoCA – Montreal Cognitive Assessment.

(50 %) и ИФ (37 %). В группе сравнения когнитивное снижение по шкале MoCA выявлено у 18 % пациентов ($p = 0,03$).

Уровень депрессии положительно коррелирует с результатами теста PDQ-20 ($r = 0,75$) и показателем забывания ($r = 0,78$) и не коррелирует с остальными тестами. Качество сна связано только с показателем забывания ($r = 0,73$). Корреляции уровней депрессии, тревоги и качества сна с показателями остальных когнитивных функций не отмечено. Выявлена обратная корреляция возраста и длительности анамнеза ГБ с результатами теста DSST ($r = -0,43$ и $-0,36$ соответственно). Не отмечено корреляции частоты ГБ и употребления анальгетиков с когнитивными функциями. Это может быть следствием однородности группы пациентов с ХМ и высокой частоты ГБ у большинства из них.

Обсуждение

У пациентов с ХМ широко распространены жалобы на различные когнитивные расстройства, в первую очередь, на нарушения памяти, концентрации внимания, трудности планирования и снижение скорости обработки информации. Эпидемиологические и клинические исследования в этой области в настоящее время не проводятся. В последние годы появились первые данные о том, что у пациентов с ХБ отмечаются объективные когнитивные нарушения, которые могут иметь важное значение для их социально-трудового функционирования [2, 4, 5]. При ГБ все проведенные исследования касаются в первую очередь ЭМ, причем большинство из них отражают когнитивные изменения во время приступа. Ряд авторов отметили наличие субклинических когнитивных изменений и в межприступном периоде, которые нельзя объяснить ГБ [15, 16].

В нашем исследовании у пациентов с высокой частотой ГБ впервые продемонстрированы субъективные и объективные нарушения памяти. Активные жалобы на нарушения памяти предъявляли 57 % пациентов с ХМ и лишь 9 % пациентов с редкой ЭМ. Эти данные были подтверждены при анализе опросника субъективного когнитивного дефицита PDQ-20. Абсолютные результаты по этому опроснику соответствовали границе между когнитивным дефицитом при легкой и умеренной депрессии [17].

При объективном исследовании когнитивных функций в группе ХМ отмечено значимое снижение памяти и внимания по результатам тестов DSST и RAVLT. Некоторые авторы с использованием разнообразного инструментария также продемонстрировали умеренные нарушения рабочей и долговременной памяти и способности к переключению внимания при фибромиалгии и других формах ХБ [2, 18]. Очевидные когнитивные расстройства у 44 % пациентов с ХМ были выявлены также с помощью теста MoCA.

При этом наиболее часто встречались нарушения внимания, памяти и речи.

Когнитивные расстройства при депрессии хорошо изучены, и в настоящее время нарушения памяти и внимания являются одним из критериев диагноза депрессивного расстройства. Однако в нашей работе, несмотря на относительно высокий уровень депрессии у пациентов с ХМ, не отмечено корреляции этого показателя с нарушениями когнитивных функций (за исключением долговременной памяти). Уровень тревоги и качество сна также не оказывали значимого влияния на когнитивные функции. Похожие результаты у пациентов с ХБ были получены другими авторами [18, 19]. Это может свидетельствовать о том, что эмоциональные нарушения играют важную, но не исключительную роль в генезе когнитивных расстройств при ХБ.

В нашей работе показано отрицательное влияние длительности анамнеза ГБ на когнитивные функции. В основе ХБ у молодых пациентов лежит феномен центральной сенситизации и развиваются нейропластические изменения в зонах мозга, отвечающих за обработку болевой и неболевой информации. Возможно, как следствие таких функциональных изменений у пациентов с ХБ отмечено значимое снижение объема серого вещества дорзолатеральной префронтальной коры [6, 7], особенно при лекарственно-индуцированной ГБ. Это свидетельствует о том, что когнитивные нарушения у пациентов с ХМ являются следствием нейрохимических, электрических и в итоге атрофических изменений в зонах мозга, отвечающих за контроль ХБ и обеспечение когнитивных функций, аналогично процессам, происходящим в головном мозге при длительно существующей депрессии.

В нашей работе продемонстрировано, что, как и при формировании постоянной центральной сенситизации в процессе хронизации мигрени (на этапе редкой ЭМ этот феномен развивается только во время приступа), когнитивные нарушения также становятся постоянными и выявляются после окончания болевой и постдромальной фаз приступа мигрени. По-видимому, нарушения в ноци- и антиноцицептивных системах при мигрени лежат в основе хронизации не только самой боли, но и нарушений памяти и внимания. С учетом отсутствия корреляционных связей депрессии с выраженностью когнитивных нарушений у обследованных нами пациентов с ХМ можно полагать, что наличие коморбидной депрессии является лишь дополнительным фактором их патогенеза. Было показано, что длительное лечение антидепрессантами приводит не только к снижению уровня депрессии, но и к восстановлению потерянного объема гиппокампа и других ключевых структур [20].

Известно, что в основе депрессии, а также нарушения антиноцицептивных функций лежит снижение уровней серотонина и норадреналина. При этом

антиноцицептивным действием обладает стимуляция только 5-НТ1А- и 5-НТ2-, но не 5-НТ3-серотониновых рецепторов [21]. Недавние работы некоторых авторов также продемонстрировали убедительную роль дофамина в усилении нисходящего контроля боли [20].

Таким образом, для терапии пациентов с ХМ и когнитивными нарушениями наиболее оптимально выбирать антидепрессанты, которые помимо лечения депрессии как одного из основных факторов хронизации боли будут влиять на механизмы боли и улучшать когнитивные функции. В настоящее время единственным препаратом, обладающим потенциалом для улучшения во всех 3 вышеперечисленных сферах, является вортиоксетин.

Вортиоксетин — полный агонист 5-НТ1А-рецепторов, частичный агонист 5-НТ1В-рецепторов и антагонист 5-НТ3-рецепторов, т. е. действует на системы контроля боли более точно и избирательно по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Кроме того, результаты исследований показали, что прием вортиоксетина приводит к дополнительному повышению уровней норадреналина, дофамина, гистамина и ацетилхолина в мозговой ткани [22]. В дополнение к доказанному прокогнитивному действию препарата, превосходящему по силе действие других антидепрессантов [23], этот эффект возможно позволяет вортиоксетину восстанавливать нарушенную функцию антиноцицептивных систем без развития нежелательных явлений, часто связанных с приемом amitриптилина, который обладает антигистаминным и антихолинергическим действием. Однако эффективность препарата в отношении ХМ недостаточно изучена.

Таким образом, у большой доли пациентов с ХМ отмечаются субъективные и объективные когнитивные нарушения, которые оказывают существенное влияние на социально-трудовое функционирование. Депрессия и ХБ приводят к появлению сходных структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе, что также может привести к развитию когнитивных нарушений. В то же время аффективные нарушения играют важную, но не единственную роль в генезе когнитивных расстройств у пациентов с ХБ. Самостоятельное значение в патогенезе когнитивных нарушений при ХМ играет центральная сенситизация. Применение антидепрессантов, особенно способных дополнительно вызывать повышение уровней норадреналина, дофамина и ацетилхолина, оправданно и может привести к обратному развитию вышеописанных изменений в головном мозге, уменьшению частоты ХБ, улучшению когнитивных функций и повышению качества жизни. Необходимы дальнейшие исследования когнитивной функции у пациентов с ХМ и путей их коррекции, а также оценка эффективности применения вортиоксетина при ХБ и ХМ.

Заключение

У пациентов с ХМ отмечена высокая распространенность субъективных и объективных нарушений когнитивных функций в первую очередь снижения памяти и внимания. Необходимо особо внимательно рассматривать предъявляемые пациентами соответствующие жалобы, поскольку терапия данных расстройств может повысить качество жизни и трудоспособность пациентов с ХМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brevik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. PMID: 16095934.
2. Mazza S., Frot M., Rey A.E. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;17:30257–9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006. PMID: 28797640.
3. Bell T., Trost Z., Buelow M.T. et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;1:1–17. DOI: 10.1080/13803395.2017.1422699. PMID: 29388512.
4. Bertolucci P.H., de Oliveira F.F. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(7):344. DOI: 10.1007/s11916-013-0344-9. PMID: 23709236.
5. Berryman C., Stanton T.R., Jane Bowring K. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154(8):181–96. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002. PMID: 23707355.
6. Moriarty O., McGuire B.E., Finn D.P. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. PMID: 21216272.
7. Apkarian A.V., Baliki M.N., Farmer M.A. Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol* 2013;26(4):360–7. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32836336ad. PMID: 23823463.
8. Fallon N., Chiu Y., Nurmikko T. et al. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11(7):1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0159198. PMID: 27442504.
9. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implications from preclinical studies. *J Pain Res* 2017;10:2281–6. DOI: 10.2147/JPR.S146399. PMID: 29033604.
10. Lam R.W., Kennedy S.H., McIntyre R.S. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649–54. DOI: 10.1177/070674371405901206. PMID: 25702365.
11. McIntyre R.S., Soczynska J.Z., Woldeyohannes H.O. et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015;56:279–82. DOI: 10.1016/j.comppsych.2014.08.051. PMID: 25439523.
12. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive

- disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19(10):1–9. DOI: 10.1093/ijnp/pyw055. PMID: 27312740.
13. Frampton J.E. Vortioxetine: a review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs* 2016;76(17):1675–82. DOI: 10.1007/s40265-016-0655-3. PMID: 27807822.
 14. Gil-Gouveia R., Martins I.P. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2017;1–16. DOI: 10.1177/0333102417728250. PMID: 28847155.
 15. Huang L., Juan Dong H., Wang X. et al. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain* 2017;18(1):54. DOI: 10.1186/s10194-017-0758-6. PMID: 28477306.
 16. Santangelo G., Russo A., Trojano L. et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J Headache Pain* 2016;17(1):76. DOI: 10.1186/s10194-016-0667-0. PMID: 27568039.
 17. Lawrence C., Roy A., Harikrishnan V. et al. Association between severity of depression and self-perceived cognitive difficulties among full-time employees. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013;15(3):1–13. DOI: 10.4088/PCC.12m01469. PMID: 24171145.
 18. Tesio V., Torta D.M., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):143–50. DOI: 10.1002/acr.22403. PMID: 25047247.
 19. Apkarian A.V., Sosa Y., Krauss B.R. et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004;108(1–2):129–36. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.015. PMID: 15109516.
 20. Nekovarova T., Yamamoto A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci* 2014;8:99. DOI:10.3389/fnbeh.2014.00099. PMID: 24723864.
 21. Campbell L.C., Clauw D.J., Keefe F.J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):399–409. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00545-6. PMID: 12893114.
 22. Pehrson A.L., Cremers T., Betty C. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(2):133–45. DOI: 10.1016/j.euro-neuro.2012.04.006. PMID: 22612991.
 23. Baune B.T., Brignone M., Larsen K.G. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21(2):97–107. DOI: 10.1093/ijnp/pyx070. PMID: 29053849.

Вклад авторов

Н.В. Латышева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Е.Г. Филатова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, рецензирование текста рукописи;

Д.В. Осипова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.V. Latysheva: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistics), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

E.G. Filatova: developing the research design, analysis of the obtained data, article review;

D.V. Osipova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

Н.В. Латышева: <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

Е.Г. Филатова: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

ORCID of authors

N.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>

E.G. Filatova: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 21.03.2018. **Принята к публикации:** 07.06.2018.

Article received: 21.03.2018. **Accepted for publication:** 07.06.2018.

Психоневрология в провинции: труды и дни Михаила Доброхотова на изломе эпох

С.Б. Маньшев¹, К.Б. Маньшева²

¹ФГБУН «Институт российской истории РАН»; Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 19;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, пл. Ленина, 1

Контакты: Ксения Борисовна Маньшева manyshevakb@gmail.com

Статья посвящена неисследованному периоду жизни известного отечественного невролога и психиатра 1-й половины XX века Михаила Сергеевича Доброхотова (1878–1952). На основе впервые вводимых в научный оборот архивных материалов из фондов Государственного архива Ростовской области, Центрального государственного архива Республики Дагестан, архива Дагестанского государственного медицинского университета раскрываются основные вехи жизненного пути приват-доцента М.С. Доброхотова в г. Ростове-на-Дону, где он жил и работал в годы Гражданской войны. Авторы рассматривают многогранную деятельность М.С. Доброхотова в Донском университете. На период Гражданской войны приходятся самые трудные годы в истории медицинского факультета, на кафедре психоневрологии которого начинал свой путь университетского преподавателя М.С. Доброхотов. Авторы акцентируют внимание на функционировании системы здравоохранения Донской области в рассматриваемый период. Отдельное место уделено истории кафедры и клиники психоневрологии университета, так как после Первой мировой войны резко увеличилось число пациентов с психоневрологическими расстройствами. Кроме того, на основе архивных материалов реконструируется история Донского травматологического института, директором которого был М.С. Доброхотов. Именно в этом учреждении комбатантам оказывалась специализированная медицинская помощь: лечение переломов, контрактур, параличей, неврозов, поражений центральной и периферической нервной системы. В статье раскрывается история создания Ростовского общества врачей-психоневрологов, членами которого были известные отечественные ученые А.И. Ющенко, С.Н. Давиденков, К.С. Агаджанянц, В.В. Браиловский, Н.М. Иценко, Н.М. Кроль и др. Также определенное место уделено деятельности М.С. Доброхотова в должности заведующего психиатрической секцией Донского областного отдела здравоохранения.

Ключевые слова: психоневрология, Михаил Доброхотов, Донской университет, медицинское образование, Гражданская война, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Маньшев С.Б., Маньшева К.Б. Психоневрология в провинции: труды и дни Михаила Доброхотова на изломе эпох. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):17–24.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-17-24

Psychoneurology in the province: works and days of Mikhail Dobrokhotov at the edge of the centuries

S.B. Manyshev¹, K.B. Manysheva²

¹Institute of Russian History of the Russian Academy of Sciences; 19 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow 117036, Russia;

²Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ploshchad' Lenina, Makhachkala 367000, Republic of Dagestan, Russia

The article is devoted to the unexplored period of life of the famous Russian neurologist and psychiatrist of the first half of the 20th century Mikhail Sergeevich Dobrokhotov (1878–1952). Based on the first time archived materials brought into scientific circulation from the funds of the State Archives of the Rostov Region, the Central State Archives of the Republic of Dagestan, the archive of the Dagestan State Medical University, the milestones of the life path of the privat-docent M.S. Dobrokhotov in the city of Rostov-on-Don, where he lived and worked during the Civil War. The authors consider the multifaceted activity of M.S. Dobrokhotov in the Don University. For the period of the Civil War, the most difficult years occur in the history of the medical faculty, at the department of psychoneurology of which the university professor M.S. Dobrokhotov. The authors focus on the functioning of the health care system of the Don region in the period under review. A separate place is given to the history of the department and the clinic of psycho-neurology of the University, since after the First World War the number of patients with psycho-neurological disorders increased sharply. In addition, on the basis of archival materials, the history of the Don Traumatology Institute is being reconstructed, the director of which was M.S. Dobrokhotov. It was in this institution that the combatants were provided with specialized medical care: the treatment of fractures, contractures, paralysis, neuroses, and lesions of the central and peripheral nervous system. The article reveals the history of the creation of the Rostov Society of Doctors-Psycho-Neurologists, whose members were famous Russian scientists A.I. Yushchenko, S.N. Davidenkov, K.S. Agadzhanants, V.V. Brailovsky, N.M. Itsenko,

N.M. Krol' and others. A certain place is also given to M.S. Dobrokhotov in the post of head of the psychiatric section of the Don Regional Department of Health.

Key words: psychoneurology, Mikhail Dobrokhotov, Don University, medical education, Civil War, Rostov-on-Don

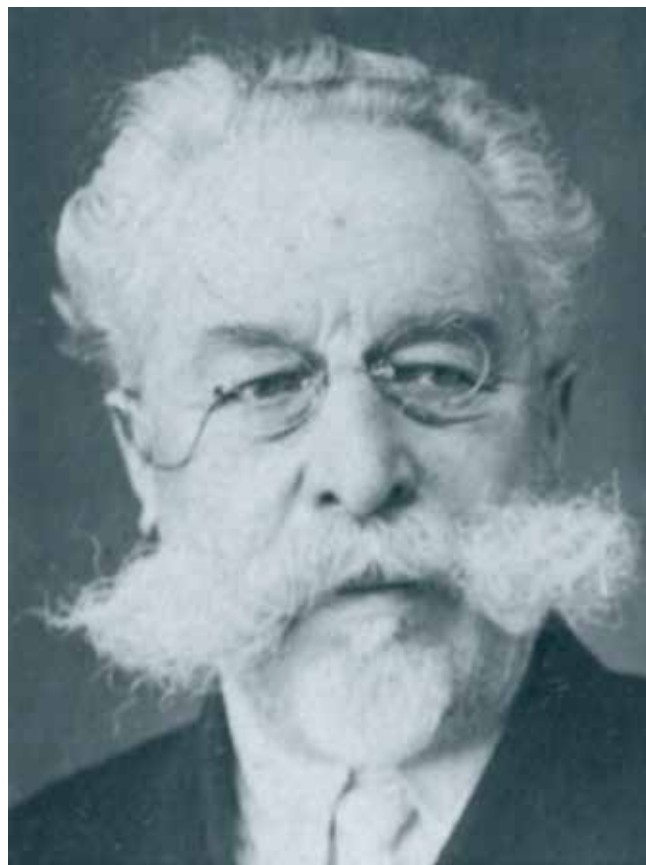
For citation: Manyshev S.B., Manysheva K.B. Psychoneurology in the province: works and days of Mikhail Dobrokhotov at the the edge of the centuries. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):17–24.

Сегодня имя Михаила Сергеевича Доброхотова едва ли кому-то что-то скажет, хотя упоминания о нем можно найти в ставших классическими работах о московской неврологической школе, написанных советскими историками медицины [1, 2]. Биография этого незаурядного невролога мало исследована. Исключение составляют лишь небольшой биографический очерк в малодоступном региональном издании [3], а также несколько энциклопедических статей, не свободных от ошибок [4, 5]. Совсем недавно был подготовлен биобиблиографический указатель, которому предпослан биографический очерк, в нем авторы сконцентрировались в основном на последнем, «дагестанском», периоде жизни М.С. Доброхотова [6].

Михаил Доброхотов родился в 1878 г. в семье приват-доцента (впоследствии профессора) Императорского Московского университета Сергея Доброхотова и преподавателя английского языка Марии Черкасовой. Ему посчастливилось быть в числе лучших учеников одного из основоположников отечественной неврологии В.К. Рота [7]. После окончания медицинского факультета Михаил Сергеевич был ординатором неврологической клиники Московского университета, традиции которой были заложены ее основателем А.Я. Кожевниковым. Затем М.С. Доброхотов работал заведующим нервным отделением Сакской земской грязелечебницы в Таврической губернии¹. Именно по материалам, собранным здесь, он написал и в 1913 г. успешно защитил в Императорской военно-медицинской академии диссертацию на тему «Ишиас корешкового происхождения». В своей работе Михаил Сергеевич предложил описание 23 случаев корешкового ишиаса из личной практики. В результате им был сделан во многом революционный для своего времени вывод о том, что ишиалгия — патология не только периферических нервов, но и корешков.

Велика роль Михаила Сергеевича в организации медицинской помощи в самых разных частях страны уже в советский период: в Воронеже, Днепропетровске и Махачкале им были созданы соответствующие кафедры и клиники, которые заложили основы оказания психоневрологической помощи в этих регионах.

События революции и Гражданской войны забросили Михаила Сергеевича на медицинский факультет



М.С. Доброхотов (1949). Архив кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии Дагестанского государственного медицинского университета

M.S. Dobrokhotov (1949). Archive of the Department of Neural Disorders, Medical Genetics, and Neurosurgery of the Dagestan State Medical University

Донского университета, где он начал преподавать на кафедре нервных и душевных болезней.

В 1915 г. по инициативе ростовского городского управления и лично главного врача Николаевской больницы доктора Н.В. Парийского один из старейших университетов страны — Варшавский университет — был эвакуирован на Дон, так как территория Польши была оккупирована немецкими войсками [8]. В Ростов-на-Дону переместились 4 его факультета: историко-филологический, физико-математический, юридический и медицинский [9].

¹ Центральный государственный архив Республики Дагестан (ЦГА РД). Ф. Р-352. Оп. 22. Д. 19. Л. 4.



Здание Донского университета (начало 1920-х годов). Государственный архив Ростовской области. А-13 027
Building of the Don University (early 1920s). State Archive of the Rostov Region. A-13 027

В состав Варшавского университета, который в 1917 г. был переименован в Донской университет, входил медицинский факультет, состоявший из 16 кафедр [10]. В результате перемещения в г. Ростов-на-Дону факультет достаточно сильно пострадал. Однако преподаватели приложили массу усилий для того, чтобы возродить кафедры, клиники и лаборатории. Число студентов факультета в первые годы обучения не превышало 300 человек [11]. Не хватало помещений для проведения занятий. Студенты вели себя неподобающим образом. Как сообщалось в одном из протоколов «согласительной комиссии», «студенты курят, шумят, ходят в головных уборах»¹.

В таких условиях в конце 1919 г. на работу был принят молодой врач Михаил Доброхотов. О причинах его переезда из Полтавы в г. Ростов-на-Дону мы можем только догадываться. По всей видимости, он не питал большой любви к советской власти, и как только она была установлена на Украине, он сразу же вместе

со своей женой Александрой Преображенской переехал в еще «белый» Ростов.

На медицинском факультете Михаил Сергеевич сразу же проявил себя как энергичный организатор и хороший специалист. Он был принят на кафедру нервных и душевных болезней после прочтения 2 лекций². По-видимому, одна из них касалась психиатрической патологии, другая была посвящена каузалгии.

Впоследствии лекция о каузалгии была им опубликована в «Екатеринославском медицинском журнале» [12]. В ней М.С. Доброхотов давал обзор воззрений на этиологию и патогенез каузалгии, отмечал новый виток интереса к этой патологии, связанный с началом Первой мировой войны. В своей лекции М.С. Доброхотов замечал, что, как правило, врачи не обращают внимания на каузалгию. Он также приводил цитату из письма, присланного ему одним из врачей после выхода статьи о каузалгии в «Психиатрической газете» в 1916 г.: «С большим интересом прочел вашу статью

¹ Государственный архив Ростовской области (ГАРО). Ф. 527. Оп. 1. Д. 360. Л. 2.

² ЦГА РД. Ф. Р-352. Оп. 22. Д. 19. Л. 4.

и с ужасом вспоминаю, что у меня в отделении были 4 таких больных и 3 из них я, *horribile dictum*, выписал как хулиганов» [12].

Благодаря своему организаторскому таланту Михаил Сергеевич был введен в ученый совет медицинского факультета, который занимался вопросами организации учебного процесса¹. А в августе 1920 г. М.С. Доброхотов был выбран помощником секретаря факультета, однако был вынужден отказаться от этой должности, так как в это время трудился в неврологическом отделении Травматологического института². Административная работа на медицинском факультете отнимала действительно много времени, так как ученый совет собирался еженедельно по средам в главном здании университета³.

В это же время в стране повсеместно началась организация рабочих факультетов, которые должны были стать «поставщиками» студентов для вузов. По предложению Донского областного отдела народного образования Донскому университету было необходимо выработать положение о рабочем факультете. Для его составления была создана особая комиссия под председательством декана медицинского факультета профессора К.З. Яцуты, в которую вошли профессора терапевт З.В. Гутников и физиолог А.А. Жандар, а также приват-доценты хирург В.П. Вознесенский и невролог М.С. Доброхотов⁴. Комиссия пришла к выводу о том, что она некомпетентна в составлении такого положения, но среди слушателей рабочих факультетов могут быть лица, которые захотят в дальнейшем поступить на медицинский факультет, и поэтому на рабочих факультетах необходимо дать элементарные знания латинского языка, химии, физики и биологии для того, чтобы уровень будущих студентов был более высоким⁵.

Клиники Донского университета находились в крайне тяжелом положении. «Руководители клиник, вполне понимая лежащую на них задачу, в высшей степени угнетены сознанием своей беспомощности. Не говоря о том, что университет не имеет своих собственных клиник и должен устраиваться в больничных отделениях, клиники совершенно не имеют средств...

В некоторых отношениях клиники обставлены хуже даже больничных отделений»⁶.

Не являлась исключением и клиника психоневрологии, в которой трудился М.С. Доброхотов. Ее возглавлял выпускник Императорской военно-медицинской академии профессор Карапет Саркисович Агаджанянц⁷. Необходима была реконструкция всей клиники для эффективного налаживания учебного процесса⁸.

В конце марта 1920 г. по поручению профессора К.С. Агаджанянца приват-доцент М.С. Доброхотов начал дважды в неделю читать лекции на старших курсах по частной психопатологии⁹. По пятницам и субботам слушателями лекций Михаила Сергеевича были студенты 5-го курса медицинского факультета¹⁰.

На время своего отпуска К.С. Агаджанянц оставлял М.С. Доброхотова в качестве заведующего кафедрой и клиникой, как одного из лучших сотрудников¹¹. В это время все имущество клиники оценивалось в 4835 рублей 14 копеек. Нервное отделение располагало 30 койками, а психиатрическое — 40¹². Это были относительно небольшие отделения, так как в целом по стране число неврологических коек составляло 800 [2], а психиатрических — 4000 [13].

В обязанности приват-доцента М.С. Доброхотова, кроме чтения лекций, входило проведение практических занятий по топической диагностике заболеваний нервной системы. Опыт работы, приобретенный на Сакском курорте и в водоелектролечебнице в Полтаве, не остался невостребованным: Михаилу Сергеевичу в Донском университете было поручено вести курс физиотерапии¹³.

Первая мировая война и последовавшие за ней события революции и Гражданской войны поставили перед властями важную задачу по лечению и реабилитации раненых воинов, их социализации и возвращению к нормальной жизни [13]. В этом плане г. Ростова-Дону был в числе первых городов, где подобная помощь оказывалась на высоком уровне.

Важным учреждением, в котором оказывалась квалифицированная помощь комбатантам, стал Донской травматологический институт¹⁴.

¹ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 15. Л. 27.

² Там же. Л. 116 об.

³ Там же. Л. 7 об.

⁴ Там же. Л. 7.

⁵ Там же. Л. 11.

⁶ ГАРО. Ф. 527. Оп. 1. Д. 83. Л. 199.

⁷ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 3. Д. 9. Л. 7 об., 9 об., 10 об., 11 об.

⁸ ГАРО. Ф. Р-1444. Оп. 1. Д. 9. Л. 20 об. — 21.

⁹ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 15. Л. 13 об.

¹⁰ Там же. Л. 38 об.

¹¹ Там же. Л. 29 об.

¹² ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 21. Л. 4 об.

¹³ ЦГА РД. Ф. Р-352. Оп. 22. Д. 19. Л. 4.

¹⁴ ГАРО. Ф. Р-1746. Оп. 1. Д. 7. Л. 136.



*Вход в университетские клиники Донского университета. Государственный архив Ростовской области. ПА-1130.
Entrance into the university clinics of the Don University. State Archive of the Rostov Region. ПА-1130.*

Сначала директором института был назначен известный хирург профессор Н.В. Парийский. Именно он в течение долгого времени возглавлял Николаевскую больницу Ростова-на-Дону, где проявил талант организатора здравоохранения.

В состав Травматологического института входили ортопедическое на 80 коек и нервное на 60 коек отделения, а также челюстное отделение на 60 коек. Консультантами этих отделений первоначально стали психиатр профессор К.С. Агаджанянц и хирург профессор Н.А. Богораз¹. После отъезда К.С. Агаджанянца за границу нервное отделение Травматологического института возглавил М.С. Доброхотов, одновременно став заместителем его директора, а затем и на непродолжительный период директором².

Под руководством Михаила Сергеевича институт стал учебно-вспомогательным учреждением Донского

университета, предоставив свои отделения как для практических занятий студентов, так и для научной работы врачей университетских клиник. Результатом такой тесной связи Травматологического института с научными силами университета стала не только высококвалифицированная помощь больным, но и более 20 научных докладов, сделанных сотрудниками этого учреждения³.

Главными формами заболеваний, при которых институт оказывал помощь пациентам, были переломы конечностей, контрактуры, спондилиты, детский паралич, искривления позвоночника и конечностей, травматический невроз, функциональный невроз, поражения центральной и периферической нервной системы после инфекций и травм, переломы челюстей⁴.

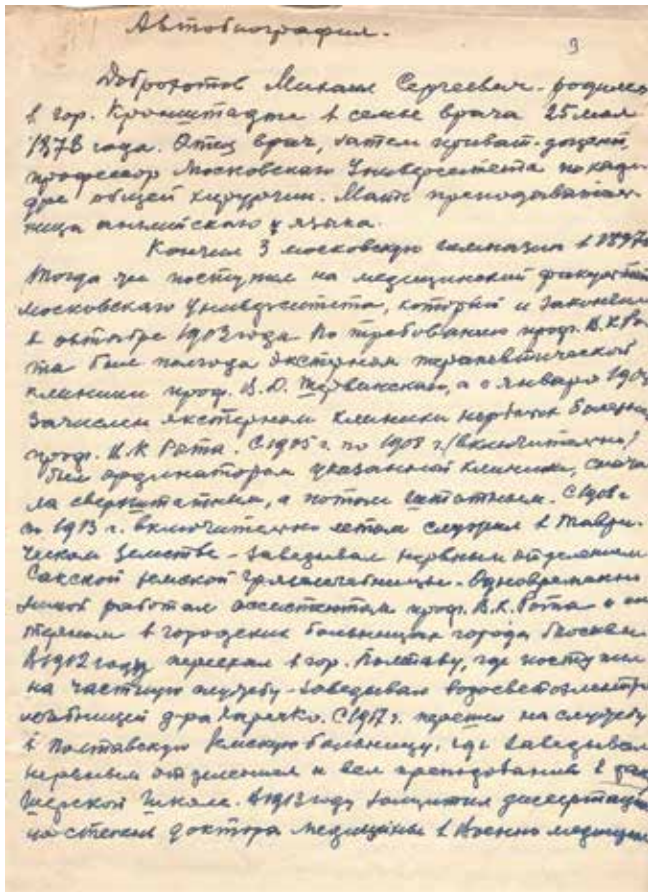
Под руководством М.С. Доброхотова травматологический институт стал своеобразным центром

¹ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 15. Л. 38.

² Архив кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ДГМУ. Автобиография М.С. Доброхотова. 1951 г.

³ ГАРО. Ф. Р-1746. Оп. 1. Д. 45. Л. 30.

⁴ Там же.



Автобиография М.С. Доброхотова (1951). Архив кафедры нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии Дагестанского государственного медицинского университета

M.S. Dobrokhotov's Autobiography (1951). Archive of the Department of Neural Disorders, Medical Genetics, and Neurosurgery of the Dagestan State Medical University

притяжения научных сил г. Ростова-на-Дону: здесь проводились собрания неврологов и психиатров города. Так, 1 июня 1920 г. на подобном заседании были рассмотрены инструкции для лечебных заведений, утверждены программа устава курсов надзирателей психиатрических клиник, а также устав создаваемого в городе общества врачей психиатров и невропатологов¹.

Созданное общество располагалось в здании клиники психоневрологии медицинского факультета Донского университета. Председателем общества был избран профессор А.И. Ющенко, который возглавил кафедру психоневрологии после эмиграции К.С. Агаджанянца. Товарищем председателя общества был

избран приват-доцент М.С. Доброхотов, а секретарями – приват-доцент П.И. Эмдин и доктор С.Г. Тер-Семенов. К 1921 г. число его членов достигло 23 человек².

Общество вело активную научную работу, однако его членам не удалось осуществить издание своих трудов из-за финансовых трудностей. В течение 2 лет было проведено 18 заседаний, на которых представлены и обсуждены 15 научных докладов, посвященных разнообразным проблемам психиатрии и неврологии. Ряд заседаний общества был посвящен разбору отдельных клинических случаев, а М.С. Доброхотовым был сделан доклад «Особенности клинической картины болезни. Положение нервной системы после гриппа»³.

Среди членов общества были как уже состоявшиеся ученые, такие как К.С. Агаджанянец и С.Н. Давиденков, так и ставшие впоследствии известными психиатрами и неврологами Н.М. Кроль, Н.Н. Корганов, Н.М. Иценко, Я.Н. Корганов, А.А. Перельман и В.В. Браиловский⁴.

В соответствии с рекомендациями Всероссийского невро-психиатрического совещания 1919 г. в составе Донского областного отдела здравоохранения была создана психиатрическая секция⁵. Она была организована врачом Семеном Тер-Семеновым, который наметил основные мероприятия по организации психиатрической помощи на Дону⁶. В течение непродолжительного времени М.С. Доброхотов заведовал нервно-психиатрической секцией при Донском областном отделе здравоохранения. Однако здесь его работу трудно назвать продуктивной. В 1921 г. ввиду полного отсутствия топлива водолечение амбулаторных больных в психиатрической больнице Артемова, нервном отделении Травматологического института и Физиотерапевтического института в г. Новочеркасске не проводилось, стационарные больные ванны также не получали. Все психиатрические заведения г. Ростова-на-Дону страдали от катастрофической нехватки персонала. В некоторых отделениях психиатрических больниц число младших научных работников дошло до 2 вместо 5, «т.е. даже не хватает по 1 человеку на смену»⁷.

М.С. Доброхотов был также членом комиссии по охране юных правонарушителей г. Ростова-на-Дону⁸.

Однако уже в 1921 г. Михаил Сергеевич покинул г. Ростов-на-Дону и направился в г. Воронеж, где он был

¹ ГАРО. Ф. Р-1444. Оп. 1. Д. 39. Л. 49.

² Там же.

³ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 1. Л. 47.

⁴ ГАРО. Ф. Р-46. Оп. 1. Д. 1. Л. 47 об.

⁵ ГАРО. Ф. Р-1746. Оп. 1. Д. 2. Л. 4.

⁶ ГАРО. Ф. Р-1746. Оп. 1. Д. 7. Л. 431.

⁷ ГАРО. Ф. Р-1746. Оп. 1. Д. 48. Л. 64.

⁸ Архив Дагестанского государственного медицинского университета. Личное дело М.С. Доброхотова.



Сотрудники клиники психоневрологии Донского университета (1920). Во 2-м ряду в центре — К.С. Агаджанянц и А.И. Ющенко, крайний слева — М.С. Доброхотов. Опубликовано: История кафедры психиатрии Ростовского государственного медицинского университета. От Императорского Варшавского университета до наших дней. Под ред. А.О. Бухановского, В.А. Солдаткина. Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2014. С. 280.
Staff of the Psychoneurology Clinic of the Don University (1920). In the middle of 2nd row — K.S. Agadzhanjants and A.I. Yuschenko, on the far left — M.S. Dobrokhotov. Published in: History of the Department of Psychiatry of the Rostov State Medical University. From the Imperial Warsaw University to this day. Eds.: A.O. Bukhanovskiy, V.A. Soldatkin. Rostov-on-Don: RostGMU, 2014. P. 280.

избран профессором кафедры нервных и душевных болезней медицинского факультета университета [14].

Многоплановая деятельность М.С. Доброхотова в г. Ростове-на-Дону в течение непродолжительного времени несомненно оказала большое влияние на его становление как университетского преподавателя. Как показывают архивные документы, его организаторские способности получили развитие в дальнейшем, а бесценный опыт и знания, полученные у таких

корифеев психоневрологии, как К.С. Агаджанянц и А.И. Ющенко, оказали большое влияние на его развитие как ученого. Все это проявилось в те годы, когда он руководил созданием самостоятельной кафедры психиатрии медицинского факультета Воронежского университета, кафедрой нервных болезней Днепропетровского медицинского института, а также в организации кафедр психиатрии и неврологии в Дагестанском медицинском институте.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лисицын Ю.П. А.Я. Кожевников и московская школа невропатологов. М.: Медгиз, 1961. С. 179. [Lisytsyn Yu.P. A.Ya. Kozhevnikov and Moscow school of neuropathologists. Moscow: Medgiz, 1961. P. 179. (In Russ.)].
2. Шендерович Л.М. Очерки развития отечественной невропатологии. Красноярск: Красноярское книжное издательство, 1962. С. 81, 101, 181. [Shenderovich L.M. Essays on the evolution of Russian neuropathology. Krasnoyarsk: Krasnoyarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1962. Pp. 81, 101, 181. (In Russ.)].
3. Кыштымов В.В. М.С. Доброхотов (1878—1952). Первые советские врачи и ученые-медики Дагестана. Махачкала: Дагкнигоиздат, 1971. С. 60—64. [Kyshtymov V.V. M.S. Dobrokhotov (1878—1952). First Soviet doctors and medical scientists in Dagestan. Makhachkala: Dagkniгоizdat, 1971. Pp. 60—64. (In Russ.)].
4. Чепель В.И. Доброхотов Михайло Сергійович. Енциклопедія сучасної України. Том 8: Дл—Дя. Київ: Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2008. С. 128. [Chepel' V.I. Dobrokhotov Mikhail Sergeevich. Encyclopedia of modern Ukraine. Vol. 8: Dl—Dy. Kiev: Institut entsiklopedichnikh doslidzhen NAN Ukraini, 2008. P. 128. (In Ukrainian)].
5. Архангельский А.Е. (сост.) Русские и российские психиатры, невропатологи и психотерапевты: биографический справочник. СПб.: Алетейя, 2011. С. 70—71. [Arkhangelskiy A.E. (composer) Russian psychiatrists, neuropathologists, and psychotherapists: Biographical reference. Saint Petersburg: Aleteya, 2011. Pp. 70—71. (In Russ.)].
6. Абусуева Б.А., Манышев С.Б., Манышева К.Б. Михаил Сергеевич

- Доброхотов (1878–1952): библиографический указатель. Махачкала: ДГМУ, 2017. С. 14–29. [Abusueva B.A., Manyshev S.B., Manyshva K.V. Mikhail Sergeevich Dobrokhoto (1878–1952): Bibliographic index. Makhachkala: DGMU, 2017. Pp. 14–29. (In Russ.)].
7. Михайленко А.А., Одинак М.М., Яхно Н.Н. История отечественной неврологии. Московская неврологическая школа: Очерки. СПб.: СпецЛит, 2015. С. 194. [Mikhaylenko A.A., Odinak M.M., Yakhno N.N. History of Russian neurology. Moscow neurological school: Essays. Saint Petersburg: SpetsLit, 2015. P. 194. (In Russ.)].
 8. Белозеров С.Е. (ред.) Ростовский государственный университет. 1915–1965. Статьи, воспоминания, документы. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1965. С. 277–278. [Belozеров S.E. (ed.) Rostov State University. 1915–1965. Articles, memories, documents. Rostov-on-Don: Izdatelstvo Rostovskogo Universiteta, 1965. Pp. 277–278. (In Russ.)].
 9. Данилов А.Г. Ростовский период в истории Варшавского университета (1915–1917 гг.). Вопросы истории 2011;(9):86–97. [Danilov A.G. Rostov period in the history of Warsaw University (1915–1917). Voprosy istorii = Questions of History 2011;(9):86–97. (In Russ.)].
 10. Белозеров С.Е. Очерки истории Ростовского университета. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1959. С. 139. [Belozеров S.E. Essays on the history of Rostov University. Rostov-on-Don: Izdatelstvo Rostovskogo Universiteta, 1959. P. 139. (In Russ.)].
 11. Панков Г.И. Кузница медицинских кадров. Очерки истории Ростовского медицинского института. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1968. С. 6. [Pankov G.I. Medical talent pipeline. Essays on the history of Rostov University. Rostov-on-Don: Izdatelstvo Rostovskogo Universiteta, 1968. P. 6. (In Russ.)].
 12. Доброхотов М.С. Каузалгия. Екатеринбургский медицинский журнал 1925;(3–4):326–33. [Dobrokhoto M.S. Causalgia. Ekaterinoslavskiy meditsinskiy zhurnal 1925;(3–4):326–33. (In Russ.)].
 13. Юдин Т.И. Очерки истории отечественной психиатрии. М.: Медгиз, 1951. с. 371. [Yudin T.I. Essays on the history of Russian psychiatry. Moscow: Medgiz, 1951. P. 371. (In Russ.)].
 14. Фурменко И.П. Воронежский государственный медицинский институт имени Н.Н. Бурденко. Воронеж: Издательство Воронежского университета, 1978. С. 200–201. [Furmenko I.P. Voronezh State Medical Institute named after N.N. Burdenko. Voronezh: Izdatelstvo Voronezhskogo Universiteta, 1978. Pp. 200–201. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Б. Манышев, К.В. Манышева: разработка дизайна исследования, сбор и анализ архивных документов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи статьи.

Authors' contributions

S.B. Manyshev, K.V. Manysheva: study design, collection and analysis of archived documents, literature review on the topic of the article, manuscript preparation.

ORCID авторов

С.Б. Манышев: <https://orcid.org/0000-0002-5276-7743>

К.В. Манышева: <https://orcid.org/0000-0002-1946-0424>

ORCID of authors

S.B. Manyshev: <https://orcid.org/0000-0002-5276-7743>

K.V. Manysheva: <https://orcid.org/0000-0002-1946-0424>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.02.2018. **Принята к публикации:** 04.06.2018.

Article received: 27.02.2018. **Accepted for publication:** 04.06.2018.

Особенности электрофизиологической активности коры больших полушарий мозга у детей с артрогрипозом

Е.Д. Благовещенский¹, О.Е. Агранович¹, Е.Л. Кононова¹, А.Г. Баиндурашвили¹,
М.А. Назарова², А.Н. Шестакова², Е.Л. Габбасова¹, В.В. Никулин^{2,3}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, Парковая ул., 64–68;

²Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, Кривоколенный переулок, 3, стр. 1;

³Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig D-04103, Germany

Контакты: Евгений Дмитриевич Благовещенский zhenja@gmail.com

Введение. Артрогрипоз — один из наиболее тяжелых врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата, характеризующийся наличием 2 и более контрактур крупных суставов, поражением мышц, а также передних рогов спинного мозга. Одной из основных проблем, обуславливающих ограничение или невозможность самообслуживания пациентов, является отсутствие активных движений в суставах верхних конечностей, которое восстанавливается путем аутотрансплантации мышц различных донорских областей. Процессы реабилитации после таких операций связаны в том числе и с нейрональными перестройками в центральной нервной системе как в спинном, так и в головном мозге, в частности в корковых его отделах.

Цель исследования — оценить возможное отражение заболевания артрогрипозом у детей в амплитудных и нейродинамических показателях электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Материалы и методы. Изучали электрофизиологические показатели активности коры головного мозга у детей с диагнозом артрогрипоза и здоровых детей сходного возраста. Оценивали такие показатели ЭЭГ, как мощность и длинновременные корреляции (метод оценки динамики нейрональной активности) в диапазонах 4–8, 8–12 и 12–16 Гц. Поражения оценивали на основе клинических шкал.

Результаты. Анализ данных показал, что у детей с артрогрипозом, по сравнению с детьми без патологий, имеется достоверное снижение мощности ЭЭГ по всем исследованным частотным диапазонам. Кроме того, продемонстрирована достоверная корреляция мощности ЭЭГ со степенью восстановления двигательных функций верхних конечностей после операций по ауто-трансплантации различных групп мышц в позицию двуглавой мышцы плеча. Полученные результаты отражают корреляцию электрофизиологических параметров коры головного мозга с процессами, связанными с патологией артрогрипоза. При этом нейродинамические параметры у детей с артрогрипозом не отличаются от таковых у здоровых детей. По результатам можно констатировать факт отражения заболевания артрогрипозом в снижении электрической активности коры больших полушарий головного мозга в частотном диапазоне 4–16 Гц при сохранении нейродинамических показателей, сходных с группой детей без заболевания.

Заключение. В данной работе показано достоверное отличие мощности ЭЭГ в диапазонах 4–8, 8–12 и 12–16 Гц у детей с артрогрипозом и здоровых детей. Однако различия в таком важном нейродинамическом показателе, как длинновременные корреляции, не обнаружено. Возможно, факт снижения амплитуды ритмов в ЭЭГ у больных детей объясняется их более низкой общей моторной активностью.

Ключевые слова: артрогрипоз, электроэнцефалограмма, длинновременные корреляции, реабилитация

Для цитирования: Благовещенский Е.Д., Агранович О.Е., Кононова Е.Л. и др. Особенности электрофизиологической активности коры больших полушарий мозга у детей с артрогрипозом. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):25–32.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-25-32

Characteristics of electrophysiological activity of the cerebral cortex in children with arthrogyposis

E.D. Blagoveschenskiy¹, O.E. Agranovich¹, E.L. Kononova¹, A.G. Baidurashvili¹,
M.A. Nazarova², A.N. Shestokova², E.L. Gabbasova¹, V.V. Nikulin^{2,3}

¹G.I. Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia;

²Center for Cognition and Decision Making, National Research University "Higher School of Economics"; Build. 1, 3 Krivokoleynyy Pereulok, Moscow 101000, Russia;

³Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig D-04103, Germany

Background. Arthrogryposis is one of the most severe congenital abnormalities of the musculoskeletal system characterized by 2 or more contractures of the large joints, muscle and anterior grey column pathology. One of the main problems making selfcare limited or impossible for the patients is an absence of the active movements in the joints of the upper extremities which can be restored through autologous transplantation from the various donor areas. Processes of the rehabilitation after these operations are associated with neuronal remodeling in the central nervous system both in the spinal cord and the brain, in the cortical regions in particular.

The objective is to evaluate possible reflection of arthrogryposis in the amplitude and neurodynamical characteristics of the electroencephalogram (EEG) in children.

Materials and methods. Electrophysiological characteristics of the cerebral cortex in children with arthrogryposis and healthy children of the same age were examined. Such EEG characteristics as power and long-range temporal correlations (evaluation of the neuronal activity dynamics) in ranges of 4–8, 8–12, and 12–16 Hz were measured. The results were evaluated in accordance with clinical scales.

Results. Data analysis has shown that children with arthrogryposis have significantly decreased EEG power in all of the studied ranges compared to healthy children. Additionally, a significant correlation between EEG power and the level of restoration of motor functions in the upper extremities after autologous transplantation of various muscle groups in the position of the biceps was observed. The obtained results reflect correlation between the electrophysiological parameters of the cerebral cortex and processes associated with arthrogryposis pathology. However, neurodynamical parameters in children with arthrogryposis are similar to those in healthy children. The results allow to state that arthrogryposis is reflected through decreased electrical activity of the cerebral cortex in 4–16 Hz range with preservation of neurodynamic characteristics typical for disease-free children.

Conclusion. In this study, a significant difference in EEG power in 4–8, 8–12, and 12–16 Hz ranges between children with arthrogryposis and healthy children was demonstrated. However, there was no difference in such an important neurodynamical characteristic as long-range temporal correlations. It is possible that decreased amplitude of EEG rhythms in children with arthrogryposis is caused by their lower motor activity in general.

Key words: arthrogryposis, electroencephalogram, long-range temporal correlations, rehabilitation

For citation: Blagoveschenskiy E.D., Agranovich O.E., Kononova E.L. et al. Characteristics of electrophysiological activity of the cerebral cortex in children with arthrogryposis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):25–32.

Введение

Артрогрипоз является одним из наиболее тяжелых врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата, характеризующихся врожденными контрактурами 2 и более суставов, гипотрофией или атрофией мышц и поражением мотонейронов спинного мозга [1, 2]. Лечение пациентов с артрогрипозом, применяемое в мире, в целом сходно: восстановление утраченной функции сгибания предплечья путем аутотрансплантации мышц различных (наиболее сохранных) донорских областей [3, 4]. Однако результаты лечения не всегда удовлетворительны, что связано не только с морфологическими изменениями в мышцах вследствие заболевания, но и со сложностью процесса переобучения аутотрансплантата выполнению новой двигательной функции. Операции по аутотрансплантации мышц уникальны, в том числе и с точки зрения того, каким образом мозг человека перестраивает управление мышцами, т. е. как протекают пластические перестройки в центральной нервной системе (ЦНС) [1, 5]. Вероятно, именно способность к таким процессам перестройки обуславливает успешность развития новых двигательных функций после проведения необходимых операций у детей с артрогрипозом [5]. Такая связь, возможно, обнаруживается через наличие корреляции значимых функциональных характеристик ЦНС со степенью реабилитации.

В данной работе сравнивали показатели состояния коры головного мозга у детей с артрогрипозом и здоровых детей. Эти показатели далее сопоставляли

со степенью успешности двигательной реабилитации после проведенных хирургических операций. Для этого использовали методику регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которая, как известно, отражает нейрональную активность коры головного мозга. Одним из ключевых параметров в оценке ЭЭГ является анализ соотношения амплитуды в различных частотных диапазонах [6, 7]. Однако у детей спектральные максимумы выражены не так четко, как у взрослых [7, 8]. В связи с этим был выбран диапазон частот от 4 до 16 Гц, подразделенный на 3 интервала: 4–8, 8–12 и 12–16 Гц, что соответствует стандартным ритмам тета, альфа и бета (частично), наиболее выраженным у взрослых [6]. Кроме того, в настоящей работе впервые применили оценку такого показателя, как длинновременные корреляции (ДВК) в ЭЭГ у детей с артрогрипозом. ДВК позволяют изучать особенности развития нейрональной активности во времени путем вычисления затухания автокорреляционной функции. ДВК представляют особый интерес, поскольку их наличие в динамике нейрональной активности может свидетельствовать о том, что нейронные сети коры головного мозга функционируют в так называемом критическом состоянии [9, 10], которое, в свою очередь, связывают с оптимальным нейрональным состоянием для обработки информации в головном мозге [11]. Такое критическое состояние может также рассматриваться как баланс между торможением и возбуждением в нервной системе [12]. Результаты предыдущих исследований продемонстрировали значимость

ДВК для сенсорной и моторной активности [10, 13, 14]. Однако изучение ДВК и амплитуды нейрональных осцилляций у детей с артрогрипозом ранее не осуществлялось, что определило необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования — оценить возможное отражение заболевания артрогрипозом у детей в амплитудных и нейродинамических показателях ЭЭГ.

Материалы и методы

Пациенты. Была проведена запись ЭЭГ у 15 больных артрогрипозом (7 мужского и 8 женского пола) в возрасте 2–17 лет (средний возраст 7,9 года). Группу сравнения составили 10 здоровых детей (6 мужского и 4 женского пола) в возрасте от 2–11 лет (средний возраст 6,8 года).

Регистрацию ЭЭГ выполняли за неделю до ауто-трансплантации различных групп мышц (большой грудной мышцы (БГМ), широчайшей мышцей спины, длинной головки трехглавой мышцы плеча (ДГТМП), БГМ в сочетании с ДГТМП) в позицию двуглавой мышцы плеча, в ранние (через 2–5 нед) и поздние (через 1–2 года) сроки после нее. Отметим, что запись ЭЭГ до операции и после нее проводили не у всех пациентов основной группы, и в таких случаях оценивали только самые ранние записи ЭЭГ. Таким образом, сравнение ЭЭГ до вмешательства и после него не входило в данное исследование, а все записи ЭЭГ у пациентов основной группы рассматривали как записи ЭЭГ у «детей с артрогрипозом».

Все пациенты и/или их законные представители добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании, публикацию персональных данных.

Оценка тяжести заболевания и успешности реабилитации. Восстановление активного сгибания в локтевом суставе (12 больных, 15 случаев) осуществляли путем ауто-трансплантации следующих вариантов мышечных лоскутов: БГМ ($n = 10$), широчайшая мышца спины ($n = 3$), ДГТМП ($n = 1$), БГМ в сочетании с ДГТМП ($n = 1$). У 3 больных оперативные вмешательства выполняли поэтапно с 2 сторон. При клиническом исследовании оценивали следующие показатели: амплитуду движений в локтевом суставе (активные и пассивные), силу мышц сгибателей предплечья по стандартной 5-балльной шкале, возможность выполнения навыков самообслуживания. Кроме того, на основании клинико-неврологического обследования определяли уровень поражения спинного мозга, что позволяло прогнозировать успешное использование того или иного ауто-трансплантата [15]. По данным В.Ф. Моггеу и соавт., диапазон движений в локтевом суставе в норме составляет 0–145°, функциональный диапазон — 30–130°. Однако большинство повседневных действий осуществляется в диапазоне 60–120° (так называемый полезный диапазон). Дефицит разгибания предплечья 60° позволяет пациенту пользоваться костылями, креслом-каталкой, а также осуществлять гигиенические мероприятия [16]. Для оценки функции локтевого сустава (до операции и после нее) использовали модифицированную шкалу Van Heest, включающую определение амплитуды активного сгибания в локтевом суставе, силы мышц сгибателей предплечья, дефицит разгибания в локтевом суставе, а также необходимость применения компенсаторно-приспособительных механизмов при выполнении основных действий самообслуживания [17].

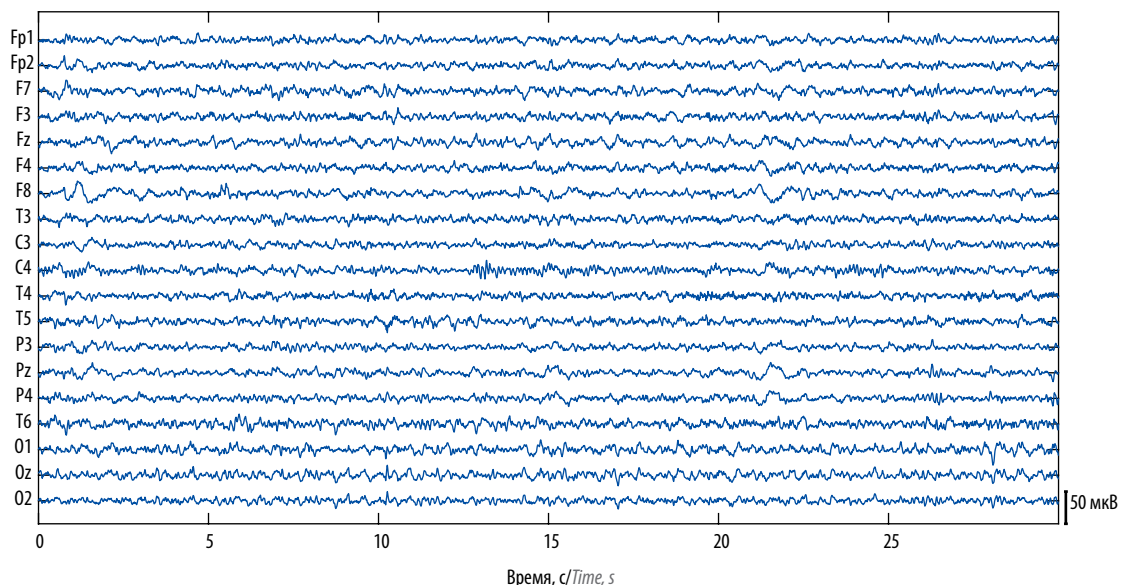


Рис. 1. Пример участка записи электроэнцефалограммы у пациентки с артрогрипозом 6 лет

Fig. 1. Example of an encephalogram fragment of a female patient with arthrogyposis

Запись ЭЭГ проводили в звукоизолированном кабинете, в котором находились записывающая установка, специальное кресло для пациента и стул ассистента. Для регистрации ЭЭГ использовали приборы Мицар-ЭЭГ-202 (Мицар, Россия) с 30 каналами записи и 21-канальный NVX-36 (МКС, Россия). Применяли систему регистрации 10–20 %. Референтным являлся электрод Cz. При дальнейшей обработке выполняли анализ относительно усредненного электрода. Частота дискретизации составляла 500 Гц.

Во время регистрации ЭЭГ дети находились в присутствии одного из родителей и сидели в специальном кресле. Запись проводили в течение 10 мин, непрерывно.

Перед непосредственным анализом запись ЭЭГ подвергли предобработке: полосной фильтрации с полосой пропускания 1–45 Гц (фильтр Баттерворта 4-го порядка). С помощью визуальной оценки были выявлены и удалены из анализа каналы и эпохи с высоким уровнем шума. На рис. 1 приведен пример записи ЭЭГ с удовлетворительным уровнем шума. Артефакты от моргания были удалены с использованием анализа независимых компонент пакетом FastICA (Нуваринен, 1999).

Для анализа данных выбраны 3 частотные полосы: 4–8, 8–12 и 12–16 Гц. Для амплитуды в каждом частотном диапазоне оценивали среднее значение на основе огибающей сигнала после полосной частотной фильтрации. Огибающую кривую строили на основе преобразования Гильберта.

Для оценки ДВК использовали метод детрендированного флуктуационного анализа с окнами 5–50 с (число окон 30), который является разновидностью автокорреляционного анализа, применимого к неста-

ционарным процессам. Подробное описание данного метода приведено у R. Hardstone и соавт. [9].

Статистическая оценка результатов. Для сравнения групп применяли непараметрический метод Вилкоксона. Для учета поправки на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони. Внутригрупповые значения (амплитуду ритма и уровень реабилитации) сравнивали с помощью коэффициента корреляций Спирмена.

Результаты

Особенности процедуры регистрации ЭЭГ у детей. Отметим, что при регистрации ЭЭГ у детей имеются определенные сложности. Одна из них – трудность контроля уровней бодрствования и внимания. Для поддержания ребенка на среднем уровне бодрствования (не засыпает и не занимается активными мыслительными процессами) приходится обращаться к нему с отвлекающими вопросами, а в некоторых случаях – прибегать к показу мультфильма.

Другой существенной проблемой записи ЭЭГ у детей является произвольная их двигательная активность, в целях контроля которой желательно присутствие одного из родителей ребенка во время записи ЭЭГ. Необходимо подчеркнуть, что визуально определяемый уровень двигательной активности у больных артрогрипозом и здоровых детей отличается – репертуар движений и легкость их совершения существенно ниже в группе больных детей [1, 2].

Также в целях сглаживания эффекта от эмоционального восприятия процедуры записи ЭЭГ проводится предварительное ознакомление ребенка с необходимыми условиями для ее выполнения, включая

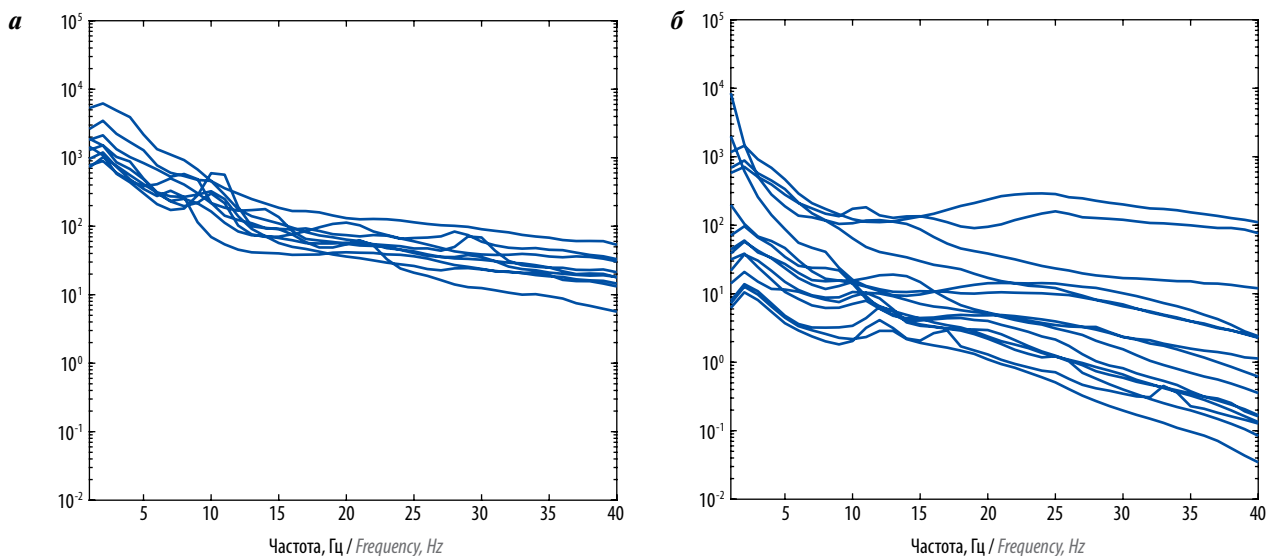


Рис. 2. Электроэнцефалограммные спектры здоровых детей (а) ($n = 10$) и больных артрогрипозом (б) ($n = 15$). Каждая линия представляет усредненный спектр по всем каналам одного ребенка (запись длительностью 10 мин). По оси ординат – логарифмическое представление мощности, $\mu V^2/Гц$

Fig. 2. Electroencephalographic spectra in healthy children (а) ($n = 10$) and children with arthrogyriposis (б) ($n = 15$). Each line represents an averaged spectrum for all channels of one child (10 min recording). Y axis shows logarithm of power, $\mu V^2/Hz$

Таблица 1. Среднее и стандартное отклонение значений амплитуды и ДВК, а также их отношение в 3 частотных диапазонах у здоровых детей и больных артрогрипозом

Table 1. Mean and standard deviation of amplitude and long-range temporal correlations and their ratio in 3 frequency ranges in healthy children and children with arthrogryposis

Частотный диапазон, Гц Frequency range, Hz	Норма Norm		Пациенты Patients		Норма/пациенты Norm/patients	
	амплитуда, мкВ amplitude, μV	ДВК LRTC	амплитуда, мкВ amplitude, μV	ДВК LRTC	амплитуда amplitude	ДВК LRTC
4–8	6,11 ± 1,05	0,62 ± 0,03	2,52 ± 2,20	0,60 ± 0,06	2,40	1,03
8–12	4,60 ± 0,97	0,63 ± 0,04	1,37 ± 1,06	0,62 ± 0,05	3,35	1,02
12–16	2,60 ± 0,57	0,60 ± 0,02	1,08 ± 0,83	0,60 ± 0,06	2,4	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ДВК – длинновременные корреляции.
Note. Here and in Tables 2, 3: LRTC – long-range temporal correlations.

демонстрацию безопасности и комфортности шапочки с закрепленными на ней электродами.

На рис. 1 приводится фрагмент записи ЭЭГ пациентки с артрогрипозом.

ЭЭГ и спектральный анализ. Существенным отличием ЭЭГ детей является нечеткая выраженность спектральных максимумов, обычно наблюдаемых у взрослых. Спектры всех исследованных здоровых детей и больных артрогрипозом представлены на рис. 2.

Обращает на себя внимание большая вариативность значений мощности у больных артрогрипозом. Однако это может быть связано с неодинаковым числом детей в группах. Также стоит отметить отсутствие четко выраженных максимумов, соответствующих основным ритмам – альфа (8–12 Гц) и бета (15–30 Гц).

Статистический анализ. В табл. 1 приведены измерения амплитуды и ДВК в исследуемых частотных диапазонах ЭЭГ.

Амплитуда во всех частотных диапазонах была больше у здоровых детей. Для проверки этого факта проведено статистическое сравнение значений амплитуды и ДВК по частотным диапазонам с помощью критерия Вилкоксона. Показано достоверное различие амплитуды по всем исследуемым частотным диапазонам. При этом статистическая достоверность сохраняется и при применении поправки Бонферрони (6 сравнений). Мы не обнаружили статистически значимого изменения ДВК у больных артрогрипозом по сравнению со здоровыми детьми (табл. 2).

Таким образом, имеется существенное снижение амплитуды ЭЭГ в исследуемых частотных диапазонах у детей с артрогрипозом.

Данный вывод подтверждает и анализ связи амплитуды со степенью восстановления у больных артрогрипозом. Значения уровня значимости коэффициента корреляции по Спирмену приведены в табл. 3. Причем наибольший уровень достоверности проявляется в нижних частотных диапазонах. Все корреляции были положительными.

Таблица 2. Значения уровня значимости T-критерия Вилкоксона для сравнения групп здоровых детей и больных артрогрипозом по амплитуде и ДВК для 3 частотных диапазонов

Table 2. Significance levels of Wilcoxon signed rank test for comparison of healthy children and children with arthrogryposis by amplitude and LRTC for 3 frequency ranges

Частотный диапазон, Гц Frequency range, Hz	Амплитуда Amplitude	ДВК LRTC
4–8	0,000688*	0,023647
8–12	0,00003*	0,123874
12–16	0,000172*	0,205092

*Статистическая достоверность, сохраняющаяся при применении поправки Бонферрони.

*Statistical significance valid after Bonferroni correction.

Таблица 3. Значения уровня значимости коэффициента корреляции Спирмена при сравнении амплитуды и ДВК со степенью двигательного восстановления

Table 3. Significance levels of Spearman's rank correlation coefficient for comparison of amplitude and LRTC with the level of motor rehabilitation

Частотный диапазон, Гц Frequency range, Hz	Амплитуда Amplitude	ДВК LRTC
4–8	0,014089*	0,574235
8–12	0,0230909*	0,630027
12–16	0,0295809*	0,213846

*Достоверные связи с учетом применения поправки Бонферрони.

*Statistical significance valid after Bonferroni correction.

Также был проведен анализ связи уровня реабилитации и возраста. Показана достоверная отрицательная корреляция этих параметров ($p = 0,000027$).

Обсуждение

В настоящей работе впервые была осуществлена оценка изменений на ЭЭГ у детей с диагнозом

артрогрипоза. В большинстве данных, приведенных в литературе, артрогрипоз связывают с повреждением мотонейронов спинного мозга [1, 2]. Однако нервная система функционирует как единое целое, и изменение на одном уровне может отражаться и на нейрональной активности других уровней [18].

Одной из особенностей мозга приматов является наличие прямых кортико-мотонейрональных связей, что, возможно, обуславливает высокий уровень контроля точных произвольных движений [19, 20]. Соответственно, нарушение в функционировании мотонейронов спинного мозга будет отражаться и на кортикальном уровне. Кроме того, возможно и вовлечение собственных нейрональных систем спинного мозга, напрямую связанных с мотонейронами, которые также играют ключевую роль в организации движения [21–23] и отражаются в электрофизиологических параметрах головного и спинного мозга. Однако систематических исследований различий биопотенциалов мозга у больных артрогрипозом от показателей здоровых детей до настоящего времени не проводилось.

У детей, больных артрогрипозом, существенно снижены репертуар и уровень двигательной активности [1, 24], что в первую очередь объясняется невозможностью выполнять полноценные движения в связи с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата. Снижение двигательной активности, вероятно, отражается на всех уровнях активности головного мозга [25]. Таким образом, снижение амплитуды осцилляций в основных частотных диапазонах отражает пониженную моторную активность у больных артрогрипозом. Такой вывод подтверждается увеличением мощности в альфа-диапазоне при повышенной общей двигательной активности [26, 27]. Причем этот эффект проявляется тем существенней, чем моложе человек [28].

Одним из важных методологических моментов является необходимость учета разности в уровне бодрствования и моторики детей во время проведения записи ЭЭГ. Как мы отмечали ранее, у пациентов наблюдалась пониженная моторная активность по сравнению со здоровыми детьми. Однако из данных литературы известно, что выполнение движений сопровождается выраженным снижением амплитуды нейрональной активности в альфа- и бета-диапазонах [29, 30]. Из этого следует, что если бы разница в двигательной активности между больными и здоровыми детьми действительно была бы обусловлена моторной

активностью во время проведения исследования, то мы должны были ожидать более низкие значения амплитуд на ЭЭГ именно у здоровых детей. Однако этого не наблюдалось, из чего можно сделать вывод о том, что более низкое значение амплитуд у больных артрогрипозом не связано с выполнением самих движений во время записи ЭЭГ, а, скорее, действительно отражает некоторый пониженный тонический уровень нейрональной активности коры больших полушарий.

Большой интерес представляет отсутствие существенных изменений в ДВК. Поскольку ДВК отражают нейродинамические характеристики, включая соотношение возбуждения и торможения, а также эффективность передачи информации [9], было интересно оценить, происходит ли изменение ДВК у детей с артрогрипозом. Например, показано, что смещение в ДВК отражает изменения на ЭЭГ у пациентов с различными заболеваниями ЦНС, такими как шизофрения [31], депрессия [14], эпилепсия [32], болезнь Альцгеймера [33], болезнь Паркинсона [34]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ДВК у детей с артрогрипозом остаются такими же, как и у здоровых детей. Среднее значение ДВК у исследуемых детей составило ~0,6, что ниже чем у взрослых (~0,7) [35]. Факт наличия более низких ДВК у детей, чем у взрослых, был также описан в работе [36]. Отсутствие изменения ДВК в нейрональной активности у больных артрогрипозом свидетельствует о том, что динамика нейрональных процессов не изменена, и при наличии функционально сохранного скелетно-мышечного аппарата нейрональные сети, вероятно, способны осуществлять свою работу. Это подтверждается тем, что после мышечных пересадок дети способны овладеть новыми моторными навыками [1]. Это требует дополнительной проверки на большей выборке пациентов.

Можно констатировать тот факт, что у пациентов с артрогрипозом по сравнению со здоровыми детьми того же возраста снижена корковая электрическая активность в диапазоне 4–16 Гц.

Заключение

В данной работе показано достоверное различие мощности ЭЭГ в диапазонах 4–8, 8–12 и 12–6 Гц у детей, больных артрогрипозом, и здоровых детей. Однако разницы в таком важном нейродинамическом показателе, как ДВК, не обнаружено. Возможно, факт снижения амплитуды ритмов на ЭЭГ у больных детей объясняется их более низкой общей моторной активностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogyposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:40–6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281. PMID: 19571066.
2. Hall J.G. Arthrogyposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6(3):159–66. DOI: 10.1097/01202412-199707000-00002. PMID: 9260643.

3. Zargarbashi R., Nabian M.H., Wérthel J.D., Valenti P. Is bipolar latissimus dorsi transfer a reliable option to restore elbow flexion in children with arthrogryposis? A review of 13 tendon transfers. *J Shoulder Elbow Surg* 2017;26(11):2004–9. DOI: 10.1016/j.jse.2017.04.002. PMID: 28689830.
4. Mikati M.A. Arthrogryposis, renal tubular acidosis and cholestasis syndrome: spectrum of the clinical manifestations. *Clin Dysmorphol* 2007;16(1):71. DOI: 10.1097/01.mcd.0000220607.32531.1b. PMID: 17159523.
5. Hirata H., Nanda I., van Riesen A. et al. ZC4H2 mutations are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am J Hum Genet* 2013;92(5):681–95. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.03.021. PMID: 23623388.
6. Başar E., Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:303–41. DOI: 10.1016/b978-0-7020-5307-8.00019-3. PMID: 24053047.
7. Yener G.G., Başar E. Brain oscillations as biomarkers in neuropsychiatric disorders: following an interactive panel discussion and synopsis. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:343–63. DOI: 10.1016/b978-0-7020-5307-8.00016-8. PMID: 24053048.
8. Van Der Naalt J. Resting functional imaging tools (MRS, SPECT, PET and PCT). *Handb Clin Neurol* 2015;127:295–308. DOI: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00019-2. PMID: 25702224.
9. Hardstone R., Poil S.S., Schiavone G. et al. Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations. *Front Physiol* 2012;3:450. DOI: 10.3389/fphys.2012.00450. PMID: 23226132.
10. Palva J.M., Zhigalov A., Hirvonen J. et al. Neuronal long-range temporal correlations and avalanche dynamics are correlated with behavioral scaling laws. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(9):3585–90. DOI: 10.1073/pnas.1216855110. PMID: 23401536.
11. Samek W., Blythe D.A.J., Curio G. et al. Multiscale temporal neural dynamics predict performance in a complex sensorimotor task. *Neuroimage* 2016;141:291–303. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.056. PMID: 27402598.
12. Poil S.S., Hardstone R., Mansvelder H.D., Linkenkaer-Hansen K. Critical-state dynamics of avalanches and oscillations jointly emerge from balanced excitation/inhibition in neuronal networks. *J Neurosci* 2012;32(29):9817–23. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5990-11.2012. PMID: 22815496.
13. Fedele T., Blagovechtchenski E., Nazarova M. et al. Long-Range Temporal Correlations in the amplitude of alpha oscillations predict and reflect strength of intracortical facilitation: combined TMS and EEG study. *Neuroscience* 2016;331:109–19. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.015. PMID: 27318302.
14. Mumtaz W., Malik A.S., Ali S.S. et al. Detrended fluctuation analysis for major depressive disorder. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:4162–5. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319311. PMID: 26737211.
15. Agranovich O.E., Lakhina O.L. Clinical variants of upper limbs deformities in children with arthrogryposis multiplex congenita. *Traumatol Orthop Russ* 2013;125–9. DOI: 10.21823/2311-2905-2013--3-125-129.
16. Morrey B.F., Bryan R.S., Dobyns J.H., Linscheid R.L. Total elbow arthroplasty. A five-year experience at the Mayo Clinic. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(7):1050–63. DOI: 10.2106/00004623-198163070-00002. PMID: 7276042.
17. Van Heest A., Waters P.M., Simmons B.P. Surgical treatment of arthrogryposis of the elbow. *J Hand Surg Am* 1998;23(6):1063–0. DOI: 10.1016/S0363-5023(98)80017-8. PMID: 9848560.
18. Friston K.J. The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000;355(1394):215–36. DOI: 10.1098/rstb.2000.0560. PMID: 10724457.
19. Lemon R.N. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:195–218. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547. PMID: 18558853.
20. Lemon R.N., Baker S.N., Davis J.A. et al. The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis Found Symp* 1998;218:202–15; discussion 215–8. DOI: 10.1002/9780470515563.ch11. PMID: 9949822.
21. Pettersson L.G., Alstermark B., Blagovechtchenski E. et al. Skilled digit movements in feline and primate – recovery after selective spinal cord lesions. *Acta Physiol* 2007;189(2):141–54. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2006.01650.x. PMID: 17250565.
22. Blagovechtchenski E., Pettersson L.G., Perfiliev S. et al. Control of digits via C3–C4 propriospinal neurones in cats; recovery after lesions. *Neurosci Res* 2000;38(1):103–7. DOI: 10.1016/s0168-0102(00)00147-4. PMID: 10997583.
23. Wilson J.M., Blagovechtchenski E., Brownstone R.M. Genetically defined inhibitory neurons in the mouse spinal cord dorsal horn: a possible source of rhythmic inhibition of motoneurons during fictive locomotion. *J Neurosci* 2010;30(3):1137–48. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1401-09.2010. PMID: 20089922.
24. Vasan A.P., Lacey S.H., Keith M.W., Shaffer J.W. Functional range of motion of the elbow. *J Hand Surg Am* 1995;20(2):288–92. DOI: 10.1016/S0363-5023(05)80028-0. PMID: 7775772.
25. Eyre J.A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(8):1136–49. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.05.011. PMID: 18053875.
26. Lardon M.T., Polich J. EEG changes from long-term physical exercise. *Biol Psychol* 1996;44(1):19–30. DOI: 10.1016/s0301-0511(96)05198-8. PMID: 8906355.
27. Cho S.H. Effects of horseback riding exercise on the relative alpha power spectrum in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;70:141–7. DOI: 10.1016/j.archger.2017.01.011. PMID: 28135668.
28. Moraes H., Deslandes A., Silveira H. et al. The effect of acute effort on EEG in healthy young and elderly subjects. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(1):67–75. DOI: 10.1007/s00421-010-1627-z. PMID: 20809229.
29. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110(11):1842–57. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00141-8. PMID: 10576479.
30. Nikulin V.V., Hohlefeld F.U., Jacobs A.M., Curio G. Quasi-movements: a novel motor-cognitive phenomenon. *Neuropsychologia* 2008;46(2):727–42. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.008. PMID: 18035381.
31. Nikulin V.V., Jönsson E.G., Brismar T. Attenuation of long-range temporal correlations in the amplitude dynamics of alpha and beta neuronal oscillations in patients with schizophrenia. *Neuroimage* 2012;61(1):162–9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.008. PMID: 22430497.
32. Monto S., Vanhatalo S., Holmes M.D., Palva J.M. Epileptogenic neocortical networks are revealed by abnormal temporal dynamics in seizure-free subdural EEG. *Cereb Cortex* 2007;17(6):1386–93. DOI: 10.1093/cercor/bhl049. PMID: 16908492.
33. Montez T., Poil S.S., Jones B.F. et al. Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(5):1614–9. DOI: 10.1073/pnas.0811699106. PMID: 19164579.
34. Hohlefeld F.U., Ehlen F., Tiedt H.O. et al. Correlation between cortical and subcortical neural dynamics on multiple time scales in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2015;298:145–60. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.013. PMID: 25881724.
35. Nikulin V.V., Brismar T. Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillations: relation to topography, frequency band, age and gender. *Neuroscience* 2005;130(2):549–58.

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.10.007.
 PMID: 15664711.
 36. Smit D.J., de Geus E.J., van de Nieuwen-

huijzen M.E. et al. Scale-free modulation
 of resting-state neuronal oscillations re-
 flects prolonged brain maturation in hu-

mans. *J Neurosci* 2011;31(37):13128–36.
 DOI: 10.1523/JNEURO-
 SCI.1678-11.2011. PMID: 21917796.

Вклад авторов

Е.Д. Благовещенский, О.Е. Агранович, Е.Л. Кононова, А.Г. Баиндурашвили, М.А. Назарова, А.Н. Шестакова, Е.Л. Габбасова, В.В. Никулин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

E.D. Blagoveschenskiy, O.E. Agranovich, E.L. Kononova, A.G. Baindurashvili, M.A. Nazarova, A.N. Shestokova, E.L. Gabbasova, V.V. Nikulin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов

Е.Д. Благовещенский: <https://orcid.org/0000-0002-0955-6633>

О.Е. Агранович: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

Е.Л. Кононова: <https://orcid.org/0000-0001-7624-013X>

А.Г. Баиндурашвили: <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>

М.А. Назарова: <https://orcid.org/0000-0001-5347-5948>

А.Н. Шестакова: <https://orcid.org/0000-0001-9374-9878>

Е.Л. Габбасова: <https://orcid.org/0000-0001-9908-0327>

В.В. Никулин: <https://orcid.org/0000-0001-6082-3859>

ORCID of authors

E.D. Blagoveschenskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0955-6633>

O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

E.L. Kononova: <https://orcid.org/0000-0001-7624-013X>

A.G. Baindurashvili: <https://orcid.org/0000-0001-8123-6944>

M.A. Nazarova: <https://orcid.org/0000-0001-5347-5948>

A.N. Shestokova: <https://orcid.org/0000-0001-9374-9878>

E.L. Gabbasova: <https://orcid.org/0000-0001-9908-0327>

V.V. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0001-6082-3859>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено на базе и при поддержке ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России, а также в рамках Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ) и с использованием средств субсидии в рамках государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации «5–100».

Financing. The study was conducted at and with the support of the G.I. Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Ministry of Health of Russia and within the framework of the Basic Research Program at the National Research University Higher School of Economics (HSE) and supported within the framework of a subsidy by the Russian Academic Excellence Project "5-100".

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. A written informed consent was obtained from parents for the participation of a child in the study.

Статья поступила: 08.05.2018. **Принята к публикации:** 04.06.2018.

Article received: 08.05.2018. **Accepted for publication:** 04.06.2018.

Оценка метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* у российских пациентов с нейродегенеративными заболеваниями

Ю.А. Шпилюкова, Е.Ю. Федотова, Т.В. Погода, Н.Ю. Абрамычева,
А.С. Ветчинова, М.Н. Захарова, С.Н. Иллариошкин

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

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова jshpilyukova@gmail.com

Введение. Гексануклеотидная экспансия в гене *C9orf72* является одной из наиболее значимых причин большого числа нейродегенеративных заболеваний: лобно-височной деменции (ЛВД), бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Паркинсона и др. При этом показана взаимосвязь с нейродегенеративным процессом как для полной экспансии (число GGGGCC-повторов >40), так и для промежуточной (13–20 повторов). В патогенезе ЛВД и БАС большую роль может играть метилирование гена *C9orf72*, механизм которого на сегодня недостаточно изучен.

Цель исследования – изучить статус метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, имеющих полную или промежуточную экспансию GGGGCC-повторов.

Материалы и методы. Мы исследовали метилирование 5'-промоторной области гена *C9orf72* в группе пациентов с полной экспансией и фенотипом БАС и/или ЛВД ($n = 12$), с промежуточной экспансией и фенотипом болезни Паркинсона ($n = 8$) и в контрольной группе ($n = 8$). Уровень метилирования определяли методом капиллярного секвенирования амплифицированных фрагментов, прошедших бисульфитную обработку.

Результаты. Выявлены 2 случая метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* у сибсов в группе пациентов с полной экспансией. Пациент А. (мужчина), 65 лет, имел атипичную клиническую картину БАС: манифестация с дрожания головы, длительное течение заболевания (на данный момент болен уже 9 лет), когнитивные нарушения, гипотрофия височных долей мозга по данным магнитно-резонансной томографии. У сестры пациента была сходная клиническая симптоматика. Ни одного случая метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* в группе с промежуточной экспансией и контрольной группе не обнаружено.

Заключение. Это первые данные о метилировании 5'-промоторной области гена *C9orf72*, полученные для российской популяции. Частота встречаемости в нашей выборке составила 9,1 %, что соответствует результатам, полученным на других популяциях. Нетипичная клиническая картина у выявленных пациентов может свидетельствовать о модифицирующем влиянии метилирования данной области на фенотип БАС.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, ген *C9orf72*, метилирование промоторной области гена *C9orf72*

Для цитирования: Шпилюкова Ю.А., Федотова Е.Ю., Погода Т.В. и др. Оценка метилирования 5'-промоторной области гена *C9orf72* у российских пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):33–41.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-33-41

Evaluation of methylation status of the 5'-promoter region of *C9orf72* gene in Russian patients with neurodegenerative diseases

Yu.A. Shpilyukova, E.Yu. Fedotova, T.V. Pogoda, N.Yu. Abramycheva, A.S. Vetchinova, M.N. Zakharova, S.N. Illarioshkin
Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Background. Hexanucleotide repeat expansion in the *C9orf72* gene is the most significant cause of a large number of neurodegenerative diseases: frontotemporal degeneration (FTD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease (PD), etc. Several studies have shown the relationship with the neurodegenerative process for full (>40 GGGGCC copies) and intermediate (13–20) repeats expansion. Methylation of the *C9orf72* gene can play an important role in the pathogenesis of FTD and ALS, but the mechanism has not been sufficiently studied.

The objective is to investigate the status of methylation of the 5'-promoter region of the *C9orf72* gene in patients with neurodegenerative disorders having full or intermediate expansion of GGGGCC-repeats.

Materials and methods. We investigated the methylation status of the 5'-promoter region of full *C9orf72* expansions in FTD/ALS patients ($n = 12$), of intermediate expansions in Parkinson's disease patients ($n = 8$) and of non-expanded alleles in healthy controls ($n = 8$). Methylation status was determined via sequencing of amplified fragments of bisulfite-converted DNA.

Results. We identified two cases (sibling) with the hypermethylation of the 5'-promoter region in the full *C9orf72* expansions group. Patient A. (65 years old, male) had an atypical ALS presentation: an onset with head tremor, a long duration of ALS symptoms (9 years at this

time), and cognitive impairments with a temporal lobes atrophy. The patient's sister had a similar clinical phenotype. There were no cases of the promoter hypermethylation in the intermediate and control groups.

Conclusion. This is the first data on the 5'-promoter region *C9orf72* gene methylation in Russian population. The frequency of the promoter methylation in this group was 9.1 % that consistent with previous studies in other populations. Atypical clinical presentation may indicate a modifying effect of methylation in this area on the ALS phenotype.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, *C9orf72* gene, methylation status of the 5'-promoter region of *C9orf72* gene

For citation: Shpilyukova Yu.A., Fedotova E.Yu., Pogoda T.V. et al. Evaluation of methylation status of the 5'-promoter region of *C9orf72* gene in Russian patients with neurodegenerative diseases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):33–41.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и лобно-височная деменция (ЛВД) – фатальные нейродегенеративные заболевания, которые сочетаются почти в 50 % случаев. Только 5–8 % всех случаев БАС являются семейными, при этом клиническая картина среди заболевших членов одной семьи может значительно различаться [1]. Другими наиболее распространенными симптомами, наблюдаемыми в таких семьях, являются когнитивные нарушения, которые могут встречаться при БАС до 50 % случаев. В действительности наблюдаемые нарушения исполнительных функций, зрительно-пространственные нарушения, нарушения немедленного воспроизведения, речи или беглости речи часто присутствуют у пациентов с БАС, однако выражены недостаточно для постановки диагноза «деменция» [2]. Только 15–20 % пациентов с БАС имеют сопутствующий диагноз ЛВД [3].

ЛВД считается 2-й по распространенности причиной нейродегенеративной деменции с ранним началом (в возрасте до 65 лет) после болезни Альцгеймера [4]. Она является клинически и генетически гетерогенной [5]. Вариации клинической картины среди подтипов объясняются различиями областей головного мозга, вовлеченных в патологический процесс. До 40 % случаев ЛВД имеют положительный семейный анамнез, аутомно-доминантный тип наследования наблюдается примерно в 10–25 % случаев [6]. При этом именно семейные случаи ЛВД имеют ассоциацию с болезнью двигательного нейрона.

Связь между БАС и ЛВД стала еще более очевидной после ее выявления во многих семьях, члены которых имели один или оба диагноза, случаев некодирующей гексануклеотидной (GGGGCC) экспансии в 1-минтроне гена *C9orf72* (OMIM *614260). Данный ген кодирует структуру 2 изоформных белков, которые могут играть важную роль в процессах аутофагии и эндосомальном транспорте [7], а также в регуляции стресса эндоплазматического ретикулума [8]. Последовательность повторов является важной функциональной частью промоторной области *C9orf72* [9]. По данным разных генетических исследований, пато-

логическая GGGGCC-экспансия встречается примерно в 34 % семейных и 6 % спорадических случаев БАС [10], в 3–48 % семейных и 2–23 % спорадических случаев ЛВД, а при сочетании ЛВД с БАС – в 10–88 % случаев [11, 12]. Несмотря на то, что частота встречаемости данной мутации значительно различается в разных популяциях, она считается одной из наиболее частых причин ЛВД и БАС.

В настоящее время большое значение в реализации генетической информации и в фенотипическом «оформлении» нейродегенеративных заболеваний придается эпигенетике [13]. Эпигенетические процессы регулируют репликацию и репарацию ДНК, транскрипцию РНК, конформацию хроматина, которые, в свою очередь, обуславливают регуляцию транскрипции и трансляции белков. До открытия гиперэкспансии в гене *C9orf72* в 2011 г. существовало небольшое количество работ, посвященных эпигенетическим исследованиям при БАС. Сегодня же их число значительно выросло, при этом более половины из них посвящены *C9orf72*. Возросший интерес к этой области науки при БАС и ЛВД связан с возможностью исследования новых теорий развития заболевания, что может обеспечить понимание механизмов этих 2 летальных патологий. Существуют противоречивые данные о том, что эпигенетическая модификация гена *C9orf72* посредством гиперметилирования значимо коррелирует с более быстрым течением заболевания, однако в других исследованиях показан нейропротективный эффект для этой категории пациентов [14–17]. Гиперметилирование CpG-островков 5' – промоторной области гена *C9orf72* продемонстрировано различными группами исследователей и встречается примерно в 10–30 % случаев среди пациентов с экспансией в гене *C9orf72* [14, 17], вероятно, приводя к снижению уровня экспрессии *C9orf72*. Z. Xi и соавт. показали, что метилирование данной области отмечается только среди носителей аллеля с количеством повторов более 50 и не обнаруживается у носителей или пациентов с промежуточным количеством повторов (22–43) [18].

В ряде исследований продемонстрировано снижение экспрессии одного или нескольких транскриптов

C9orf72 в лобной коре, двигательной коре, мозжечке, шейном отделе спинного мозга у пациентов с ЛВД или БАС, являющихся носителями гиперэкспансии в гене *C9orf72* [19–21], а также в соматических клетках и их производных [20–22]. Неясным также остается вопрос о влиянии метилирования *C9orf72* на фенотип заболевания.

Цель исследования – изучить статус метилирования 5' – промоторной области гена *C9orf72* у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, имеющих полную или промежуточную экспансию GGGGCC-повторов, и оценить его влияние на клиническую картину заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 12 пациентов с полной экспансией в гене *C9orf72* (1 – с ЛВД; 8 – с БАС, 3 – с БАС/ЛВД), 8 пациентов с промежуточной экспансией и фенотипом болезни Паркинсона. Контрольную группу составили 8 здоровых лиц (табл. 1). Исследовали пациентов как с отягощенным семейным анамнезом (50 % в группе с полной экспансией и 12,5 % в группе с промежуточной), так и спорадические случаи (50,0 и 87,5 % соответственно). Средний возраст дебюта в группе с полной экспансией GGGGCC-повторов составил $59,6 \pm 7,1$ года, при этом с клиническим фенотипом БАС – $60,4 \pm 4,1$ года, БАС/ЛВД – $63,3 \pm 6,5$ года (табл. 2). Всем пациентам проводили оценку их состояния согласно стандартному диагностическому протоколу, включающему сбор клинического и семейного анамнеза, неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, биохимический анализ крови, данные нейровизуализации и нейрофизиологических методов. Диагноз БАС устанавливали с учетом диагностических критериев El Escorial [23]. Клинический диагноз варианта ЛВД устанавливали согласно действующим диагностическим критериям для поведенческого варианта ЛВД [24] и первичной прогрессирующей афазии (классифицируемые далее в подтипы) [25]. Пациенты контрольной группы не имели в семейном анамнезе нейродегенеративных и психиатрических заболеваний. Группы были сопоставимы по возрасту. Все участники (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Научного центра неврологии.

Протокол исследования. Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Cat. #A1125, США) согласно стандартному протоколу. Скрининг экспансии GGGGCC-повторов в гене *C9orf72* проводили в 2 этапа. Сначала методом оценки длин фрагментов на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems/НІТАСНІ) с использованием программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (Applied

Biosystems, США) анализировали ампликоны, содержащие область GGGGCC-повторов (праймеры: C9ORF72-F (Fam) и C9ORF72-R1). Для установления поправочного коэффициента в целях точного расчета количества повторов 10 образцов с числом повторов от 2 до 14 были секвенированы и проанализированы с помощью пакета программ Data Collection Software v. 3.0, Sequencing Analysis Software v. 5.2 (Applied Biosystems, США). На 2-м этапе для всех образцов ДНК, идентифицированных как гомозиготные (определялся только 1 пик на электрофореграмме), в целях выявления возможного наличия 2-го ампликона с большим количеством повторов применяли метод Repeat-primed полимеразной цепной реакции (рис. 1). На основании полученных результатов пациенты были разделены на группы. В группу с полной GGGGCC-экспансией включены пациенты с GGGGCC-сегментом >40 повторов, в группу с промежуточной экспансией – пациенты с количеством повторов 13–20.

Наличие CpG-островков в промоторной области гена *C9orf72*, предшествующей GGGGCC-экспансии, идентифицировали с помощью программы Meth Primer. Статус метилирования CpG-островков устанавливали методом капиллярного секвенирования амплифицированных фрагментов, прошедших бисульфитную обработку с помощью готового набора EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, США) на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems/НІТАСНІ) (рис. 2).

Результаты

Мы обнаружили 2 случая гиперметилирования промоторной области гена *C9orf72* в группе пациентов с полной экспансией, при этом сайты метилирования являются сходными. Это члены одной семьи (сибсы). Детальная информация имелась только о клинической картине брата (пациент А.), тогда как сестра не смогла посетить клинику ввиду тяжести состояния и скончалась через некоторое время после проведения ДНК-анализа. Ни одного случая гиперметилирования в группе пациентов с промежуточной GGGGCC-экспансией и в контрольной группе не обнаружено.

Клинический случай

Пациент А., 65 лет, мужчина, обратился с жалобами на слабость в конечностях, эпизоды дрожания головы, снижение массы тела, ухудшение памяти, эпизоды ухудшения речи. Из анамнеза известно, что около 10 лет назад появилось дрожание головы по типу «нет – нет», около 5 лет назад манифестировала слабость в правой ноге, симптоматика постепенно прогрессировала. Около 2 лет назад присоединились слабость и гипотрофии мышц рук, ухудшилась походка. При проведении стимуляционной электромиографии выявлено снижение амплитуд М-ответа при тестировании срединного и локтевого нервов.

Таблица 1. Характеристика пациентов с полной и промежуточной экспансией

Table 1. Characteristic of the patients with full or intermediate expansion

Номер образца Sample number	Алели C9orf72 (число повторов) C9orf72 alleles (number of repeats)	Фенотип Phenotype	Пол Sex	Возраст начала заболевания, лет Age at disease onset, years	Длительность заболевания, лет Disease duration, years	Семейный анамнез Family history
ALS-380*	7/>50	ЛВД/БАС FTD/ALS	Женский Female	70	3**	+
F-171*	9/>50	ЛВД/БАС FTD/ALS	Мужской Male	57	9	+
ALS-364	2/>50	БАС ALS	Женский Female	65	2	Неотягощен Not affected
ALS-340	2/>50	БАС ALS	Женский Female	62	4	Неотягощен Not affected
ALS-336	2/>50	БАС ALS	Женский Female	56	1	Неотягощен Not affected
ALS-333	2/>60	БАС ALS	Мужской Male	53	3,5	Неотягощен Not affected
ALS-301	2/>56	БАС ALS	Женский Female	60	3	+
ALS-262	2/>40	БАС ALS	Мужской Male	65	4	+
PD-768	2/>40	ЛВД FTD	Женский Female	42	6	+
N-201	4/>55	БАС ALS	Мужской Male	61	3	+
ALS-387	2/>50	ЛВД/БАС FTD/ALS	Женский Female	63	7	Неотягощен Not affected
ALS-399	2/>60	БАС ALS	Женский Female	61	1,5	Неотягощен Not affected
PD-318	6/20	БП PD	Мужской Male	31	20	+
PD-389	5/19	БП PD	Женский Female	48	17	Неотягощен Not affected
PD-390	2/15	БП PD	Мужской Male	70	8	Неотягощен Not affected
PD-808	2/15	БП PD	Мужской Male	55	4	Неотягощен Not affected
PD-332	2/14	БП PD	Мужской Male	48	11	Неотягощен Not affected
PD-535	8/14	БП PD	Женский Female	48	10	Неотягощен Not affected
PD-331	2/14	БП PD	Женский Female	44	18	Неотягощен Not affected
PD-170	2/13	БП PD	Мужской Male	39	20	Неотягощен Not affected

*Сибсы. **Пациент умер.

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЛВД – лобно-височная деменция; БАС – боковой амиотрофический склероз; БП – болезнь Паркинсона.

*Siblings. **The patient died.

Note. Here and in Table 2: FTD – frontotemporal dementia; ALS – amyotrophic lateral sclerosis; PD – Parkinson's disease.

Таблица 2. Демографические и клинические данные в исследованных выборках пациентов

Table 2. Demographic and clinical data of the studied patient samples

Характеристика Characteristic	Полная экспансия Full expansion				Промежуточная экспансия Intermediate expansion
	БАС ALS	ЛВД FTD	ЛВД/БАС FTD/ALS	Всего Total	
Доля пациентов, % Patient fraction, %	66,7	8,3	25,0	12,0	8,0
Пол (мужской/женский), n Sex (male/female), n	3/5	0/1	1/2	4/8	5/3
Возраст дебюта (диапазон), лет Age of onset (range), years	60,4 ± 4,1 (53–65)	42	63,3 ± 6,5 (57–70)	59,6 ± 7,1 (42–70)	47,9 ± 11,5 (31–70)
Семейный анамнез, %: Family history, %:					
положительный positive	37,5	100	66,7	50,0	12,5
отрицательный negative	62,5		33,3	50,0	87,5

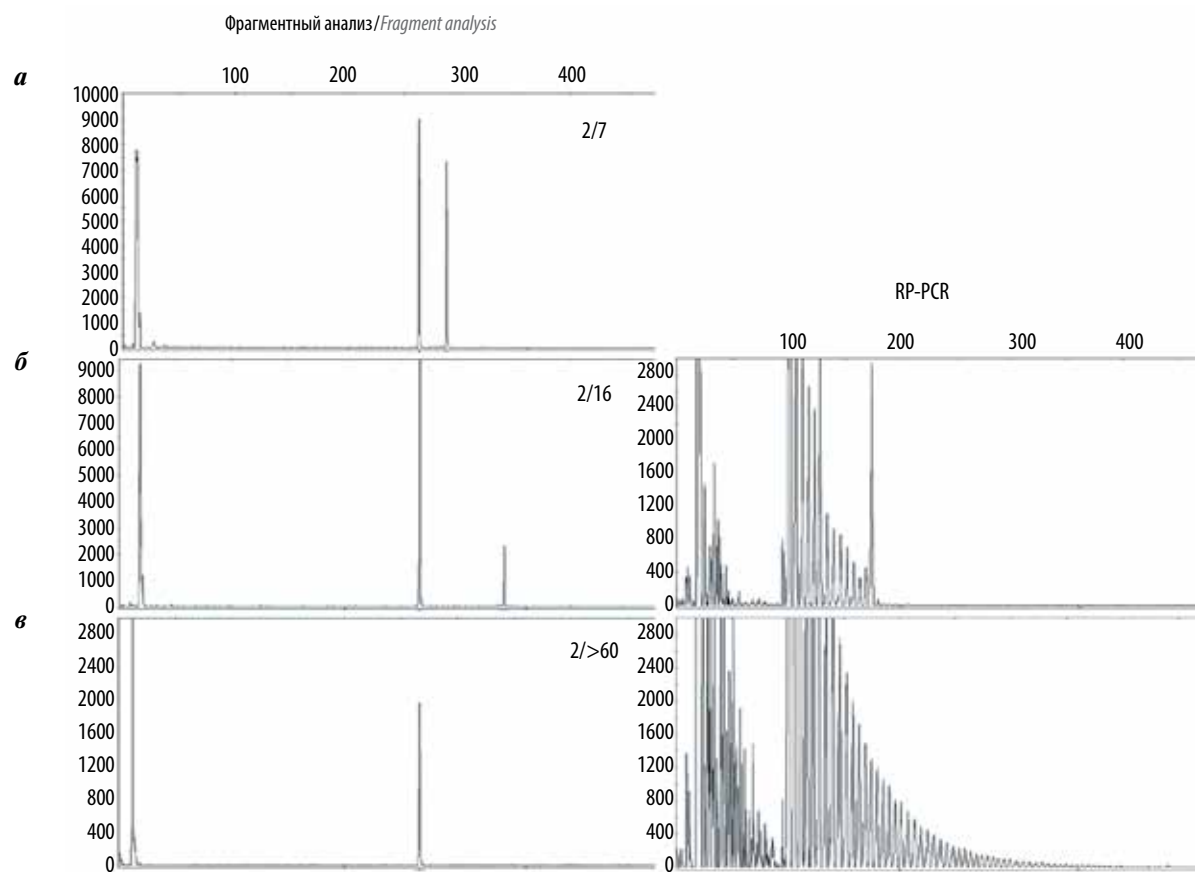


Рис. 1. Определение длины гексануклеотидной экспансии в промоторной области гена *C9orf72*: а – образцы, содержащий 2 коротких аллеля (2 и 7 повторов); фрагментный анализ; б – образец, содержащий короткий и промежуточный аллель (2 и 16 повторов); фрагментный анализ, repeat-primed полимеразная цепная реакция (RP-PCR); в – образец, содержащий гиперэкспансию: при фрагментном анализе виден только пик, соответствующий аллелю с количеством повторов 2 (подобно гомозиготному состоянию), однако при проведении RP-PCR во 2-м аллеле определяется гиперэкспансия (характерная «гребенка» справа)

Fig. 1. Determination of the hexanucleotide expansion length in the promotor region of the *C9orf72* gene: а – sample containing 2 short alleles (2 and 7 repeats); fragment analysis; б – sample containing a short and an intermediate allele (2 and 16 repeats); fragment analysis, repeat-primed polymerase chain reaction (RP-PCR); в – sample containing hyperexpansion: fragment analysis shows only a peak corresponding to the allele with 2 repeats (similar to the homozygous state), but RP-PCR in the 2nd allele shows hyperexpansion (a characteristic ridge on the right)

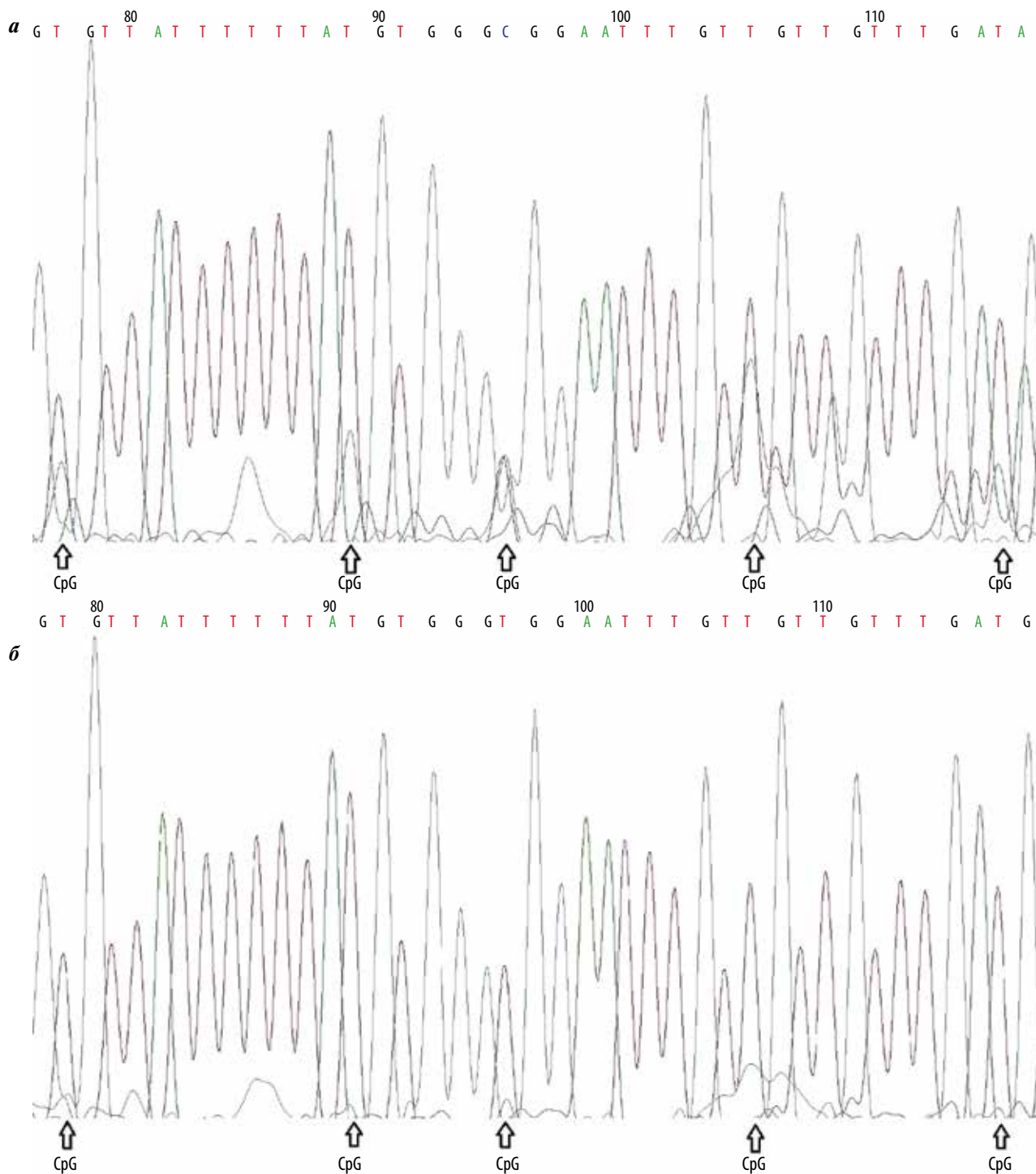


Рис. 2. Хроматограммы фрагментов ДНК, содержащих CpG-островки 5' – промоторной области гена *C9orf72* после бисульфитной конверсии. Определение метилирования проводили с использованием бисульфитной модификации ДНК с последующим секвенированием. После бисульфитной обработки метилированные цитозины остаются интактными (а), в то время как неметилированные остатки заменяются на урацил (б)

Fig. 2. Chromatograms of DNA fragments containing CpG-islands in the 5' – promoter region of the *C9orf72* gene after bisulfite conversion. Determination of methylation was performed using bisulfate DNA modification with subsequent sequencing. After bisulfite processing, methylated cytosines remain intact (a) while non-methylated residues are changed to uracil (b)

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечаются единичные мелкоочаговые изменения в белом веществе обоих полушарий головного мозга, небольшая атрофия височных долей с двух сторон. В течение последнего времени у пациента

наблюдается выраженное снижение речевой активности: обращенную к нему речь понимает, отвечает односложно, апатичен, эмоционально лабилен. В течение последних нескольких месяцев родственники больного отмечают изменение пищевого поведения

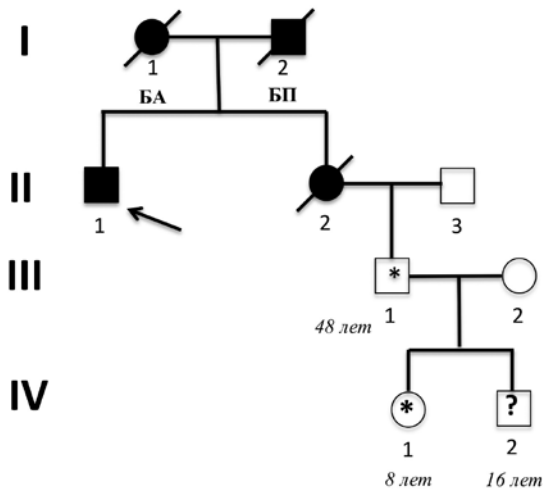


Рис. 3. Родословная пациента А. Пробанд обозначен стрелкой; БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона. Звездочкой обозначены клинически здоровые носители экспансии в гене *C9orf72*, курсивом – возраст членов семьи на момент составления родословной; знак вопроса означает, что результат ДНК-диагностики в настоящее время неизвестен
Fig. 3. Family tree of patient A. The proband is indicated by an arrow; AD stands for Alzheimer's disease; PD – Parkinson's disease. Asterisks indicate clinically healthy carriers of the expansion in the *C9orf72* gene, italics – age of the family members at the time of family tree building, question marks – currently unknown results of DNA diagnostics

в виде выраженного проявления желания к однотипной еде (около 2 мес ел только телячью колбасу, затем только глазированные сырки).

В семейном анамнезе имеется схожая симптоматика у родной сестры, у матери – болезнь Альцгеймера, у отца – болезнь Паркинсона (рис. 3). Результат неврологического осмотра: пациент в сознании, на вопросы отвечает по существу, сумма баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций 21 (нарушение исполнительных функций, счета, отсроченного воспроизведения, снижение литеральной беглости речи) (рис. 4). Глазодвигательных нарушений нет. Лицо симметрично. Глотание и фонация не нарушены. Глоточный рефлекс оживлен. Девиация языка влево. Умеренный парез мышц в дистальных отделах ног. Мышечный тонус диффузно снижен. Наблюдаются гипотрофии и фасцикуляции мышц конечностей. Глубокие рефлексы с рук живые, с правой ноги снижены, с левой оживлены. Патологических стопных знаков, клонусов нет. Отмечается рефлекс Маринеску–Радовичи слева. В пробе Ромберга пошатывается, координаторные пробы пациент выполняет с легкой дисметрией и интенцией. Походка паретическая, степпажная. Функции тазовых органов больной контролирует.

При проведении ДНК-диагностики у пациента выявлена GGGGCC-экспансия в гене *C9orf72* с количеством GGGGCC-повторов >50 в гетерозиготном состоянии. Аналогичная мутация обнаружена у его родной сестры с похожей клинической

Зрительно-конструктивные/
исполнительные навыки/Visuospatial
constructional/executive skills

Скопируйте
куб/Copy a cube

Нарисуйте часы (десять
минут двенадцатого)
(3 бала)/Draw a clock (ten
minutes past eleven) (3 points)

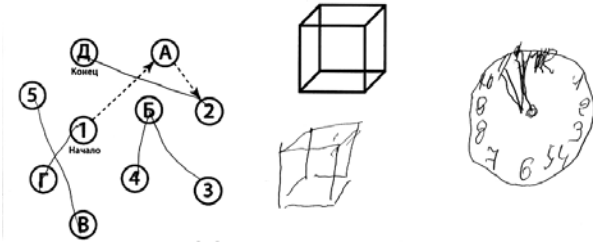


Рис. 4. Фрагмент тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций: выраженное нарушение исполнительных функций при относительно сохранных зрительно-пространственных функциях
Fig. 4. Fragment of the Montreal Cognitive Assessment test: pronounced impairment of executive functions with relatively preserved visual and spatial processing

симптоматикой. Подобная мутация также выявлена у клинически здорового сына сестры пациента А. 48 лет и его клинически здоровой дочери 8 лет: мутация определена в лаборатории в Германии, где указанные лица наблюдаются в настоящее время (см. рис. 4).

Обсуждение

В исследовании мы оценили уровень метилирования ДНК 5' – промоторной области гена *C9orf72* у пациентов с гиперэкспансией повтора GGGGCC, а также у носителей нормального и промежуточного аллелей. Это первые данные такого рода, полученные для российской популяции. Метилирование этой области обнаружено только у 2 сибсов в группе носителей полной экспансии. Таким образом, частота встречаемости мутации в нашей когорте составила 9,1% (1/11), что согласуется с результатами других исследований (10–30%) [14, 17]. Присутствие сходных сайтов метилирования у обоих пациентов-родственников может говорить о наследуемости данной модификации гена.

Наличие нетипичной клинической картины БАС с когнитивными, поведенческими нарушениями и длительным течением заболевания у нашего пациента может свидетельствовать о модифицирующем влиянии метилирования промоторной области гена *C9orf72* на клиническую картину заболевания. Для ЛВД и БАС, ассоциированных с экспансией в гене *C9orf72*, в качестве одного из механизмов патогенеза обсуждается «токсический» эффект GGGGCC-экспансии, опосредуемый аккумуляцией в нейронах смысловых и анти-смысловых РНК-фокусов и секвестрацией определенных РНК-связывающих протеинов; это приводит к дефектам транскрипции, продукции так называемых RAN-белков (repeat associated non-ATG translation) и эпигенетическим изменениям [26]. Однако являются ли данные события первичным механизмом или следствием других нарушенных клеточных

функций, остается неясным. Изменение клинического фенотипа у нашего пациента может быть результатом снижения уровня экспрессии патологического аллеля вследствие метилирования 5' – промоторной области гена *C9orf72*, что может способствовать уменьшению токсического эффекта экспансии. По данным других исследований, четкой корреляции статуса метилирования с фенотипическим вариантом нейродегенеративного процесса либо продолжительностью заболевания не выявлено [14–17]. Для поиска и анализа более детальных клинико-эпигенетических корреляций необходимы дальнейшие исследования на большей когорте

пациентов с БАС и другой *C9orf72*-ассоциированной нейродегенеративной патологией.

Заключение

Согласно полученным данным эпигенетические модификации можно рассматривать как один из важных механизмов, влияющих на фенотип заболевания. Дальнейшее изучение молекулярной природы БАС и ЛВД, а также более четкое понимание роли эпигенетических процессов в патологическом каскаде может помочь в идентификации биомаркеров и разработке новых подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Byrne S., Heverin M., Elamin M. et al. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: a population-based case-control cohort study of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74(5):699–708. DOI: 10.1002/ana.23969. PMID: 23836460.
- Raaphorst J., de Visser M., Linssen W.H. et al. The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1–2):27–37. DOI: 10.3109/17482960802645008. PMID: 19180349.
- Giordana M.T., Ferrero P., Grifoni S. et al. Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol Sci* 2011;32(1):9–16. DOI: 10.1007/s10072-010-0439-6. PMID: 20953810.
- Knopman D.S., Roberts R.O. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):330–35. DOI: 10.1007/s12031-011-9538-y. PMID: 21584654.
- Deuschländer A.B., Ross O.A., Dickson D.W. et al. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol* 2018;25(1):41–58. DOI: 10.1111/ene.13412. PMID: 28803444.
- Ber I.L., Guedj E., Gabelle A. et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006;129(11):3051–65. DOI: 10.1093/brain/aw1288. PMID: 17071924.
- Farg M., Sundaramoorthy V., Sultana J. et al. *C9ORF72*, implicated in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. *Hum Mol Genet* 2014;23(13):3579–95. DOI: 10.1093/hmg/ddu068. PMID: 24549040.
- Zhang Y.J., Jasen-West K., Xu Y. et al. Aggregation-prone c9FTD/ALS poly(GA) RAN-translated proteins cause neurotoxicity by inducing ER stress. *Acta Neuro-pathol* 2014;128(4):505–24. DOI: 10.1007/s00401-014-1336-5. PMID: 25173361.
- Gijssels L., van Langenhove T., van der Zee J. et al. A *C9orf72* promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol* 2012;11(1):54–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70261-7. PMID: 22154785.
- van Blitterswijk M., DeJesus-Hernandez M., Rademakers R. How do *C9ORF72* repeat expansions cause ALS and FTD: can we learn from other non-coding repeat expansion disorders? *Curr Opin Neurol* 2014;25(6):689–700. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835a3efb. PMID: 23160421.
- Cruts M., Gijssels L., van Langenhove T. et al. Current insights into the *C9orf72* repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci* 2013;36(8):450–9. DOI: 10.1016/j.tins.2013.04.010. PMID: 23746459.
- Majounie E., Renton A.E., Mok K. et al. Frequency of the *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11(4):323–30. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1. PMID: 22406228.
- Hwang J.Y., Aromolaran K.A., Zukin R.S. The emerging field of epigenetics in neurodegeneration and neuroprotection. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(6):347–61. DOI: 10.1038/nrn.2017.46. PMID: 28515491.
- Belzil V.V., Bauer P.O., Gendron T.F. et al. Characterization of DNA hypermethylation in the cerebellum of c9FTD/ALS patients. *Brain Res* 2014;1584(10):15–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.02.015. PMID: 24530272.
- Liu E.Y., Russ J., Wu K. et al. *C9orf72* hypermethylation protects against repeat expansion-associated pathology in ALS/FTD. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):525–41. DOI: 10.1007/s00401-014-1286-y. PMID: 24806409.
- McMillan C.T., Russ J., Wood E.M. et al. *C9orf72* promoter hypermethylation is neuroprotective: neuroimaging and neuropathologic evidence. *Neurology* 2015;84(16):1622–30. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001495. PMID: 25795648.
- Russ J., Liu E.Y., Wu K. et al. Hypermethylation of repeat expanded *C9orf72* is a clinical and molecular disease modifier. *Acta Neuropathol* 2015;129(1):39–52. DOI: 10.1007/s00401-014-1365-0. PMID: 25388784.
- Xi Z., Zinman L., Moreno D. et al. Hypermethylation of the CpG island near the G4C2 repeat in ALS with a *C9orf72* expansion. *Am J Human Genet* 2013;92(6):981–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.017. PMID: 23731538.
- Belzil V.V., Bauer P.O., Prudencio M. et al. Reduced *C9orf72* gene expression in c9FTD/ALS is caused by histone trimethylation, an epigenetic event detectable in blood. *Acta Neuropathol* 2013;126(6):895–905. DOI: 10.1007/s00401-013-1199-1. PMID: 24166615.
- Ciura S., Lattante S., Le Ber I. et al. Loss of function of *C9orf72* causes motor deficits in a zebrafish model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74(2):180–7. DOI: 10.1002/ana.23946. PMID: 23720273.
- Donnelly C.J., Zhang P.W., Pham J.T. et al. RNA toxicity from the ALS/FTD *C9ORF72* expansion is mitigated by antisense intervention. *Neuron* 2013;80(2):415–28. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.015. PMID: 24139042.
- Almeida S., Gascon E., Tran H. et al. Modeling key pathological features of frontotemporal dementia with *C9ORF72* repeat expansion in iPSC-derived human neurons. *Acta Neuropathol*

- 2013;126(3):385–99. DOI: 10.1007/s00401-013-1149-y. PMID: 23836290.
23. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. DOI:10.1080/146608200300079536. PMID: 11464847.
24. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of fronto-temporal dementia. *Brain* 2011;134(9):2456–77. DOI: 10.1093/brain/awr179. PMID: 21810890.
25. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006–14. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. PMID: 21325651.
26. Gendron T.F., Belzil V.V., Zhang YJ. et al. Mechanisms of toxicity in *C9FTLD/ALS*. *Actaneuropathol* 2014;127(3):359–76. DOI: 10.1007/s00401-013-1237-z. PMID: 24394885.

Вклад авторов

Ю.А. Шпилюкова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Т.В. Погода, А.С. Ветчинова: получение данных для анализа;

Н.Ю. Абрамычева: получение данных для анализа, написание текста рукописи;

М.Н. Захарова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

Yu.A. Shpilyukova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

E.Yu. Fedotova, S.N. Illarioshkin: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;

T.V. Pogoda, A.S. Vetchinova: obtaining data for analysis;

N.Yu. Abramychева: obtaining data for analysis, article writing;

M.N. Zakharova: article writing.

ORCID авторов

Ю.А. Шпилюкова: <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

Н.Ю. Абрамычева: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

С.Н. Иллариошкин: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

ORCID of authors

Yu.A. Shpilyukova: <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>

N.Yu. Abramychева: <https://orcid.org/0000-0001-9419-1159>

S.N. Illarioshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-75-20211).

Financing. The study was performed with the support of Russian Foundation for Basic Research (grant No. 17-75-20211).

Информированное согласие. Все пациенты (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients (or their legal representatives) gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.04.2018. **Принята к публикации:** 07.06.2018.

Article received: 17.04.2018. **Accepted for publication:** 07.06.2018.

Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене *SCN2A*

Е.Л. Дадали^{1,2}, Ф.А. Коновалов³, И.А. Акимова¹, А.А. Шарков^{3,4},
Г.Е. Руденская¹, С.В. Михайлова², С.А. Коростелев³

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

Введение. Описано большое количество моногенных заболеваний, в клинической картине которых наблюдаются судороги. Среди них особое место занимают ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ) — генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся манифестацией судорог до 2-летнего возраста и тяжелым прогрессирующим течением. К настоящему времени идентифицированы 58 генетических вариантов РЭЭ.

Цель исследования — анализ частоты встречаемости и клинико-генетических характеристик РЭЭ II типа в выборке больных из популяции России, выявленных в результате секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы. Выборка больных включала 67 детей (35 мальчиков и 32 девочки) в возрасте от 4 мес до 10 лет. Всем больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике. Мониторинг видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) осуществляли в соответствии с Международной системой 10–20. Для магнитно-резонансной томографии головного мозга применяли аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл. Выявленные замены подтверждали секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

Результаты. Были диагностированы 67 пациентов с РЭЭ, 8 из которых имели каузативные мутации в гене *SCN2A*: *p.Leu1611Pro* (с.4832T>C), *p.Cys728** (с.2184C>A), *p.Arg607** (с.1819C>T), *p.Val1325Ile* (с.623T>C), *p.Leu419Met* (с.1255T>A), *p.Asp1487Glu* (с.4461C>A), *p.Val208Ala* (с.3973G>A), *p.Gln1211Lys* (с.3631G>A). Анализ родительской ДНК показал, что все мутации возникли *de novo*. На момент дебюта приступов все пациенты имели мультирегиональную эпилептиформную активность по данным ЭЭГ. Чаще у пациентов отмечались фокальные приступы, миоклонические приступы и эпилептические спазмы. У большинства больных (5/8) наблюдалась диффузная мышечная гипотония. У всех пациентов отмечалась выраженная умственная отсталость. Все пациенты получали более 2 схем терапии (включая гормональную терапию и кетогенную диету), однако полной ремиссии эпилепсии достичь не удалось. У части пациентов зарегистрирована частичная положительная динамика при использовании гормональной терапии и блокаторов натриевых каналов. Разные мутации в гене *SCN2A* приводят к сходной клинической картине, но имеют различную функциональную значимость, что и определяет разную эффективность противоземлетической терапии.

Заключение. Идентификация гена, мутации в котором приводят к возникновению РЭЭ, и дальнейшее изучение его функции очень важны в выборе терапевтического подхода к лечению эпилепсии.

Ключевые слова: ранняя эпилептическая энцефалопатия II типа, судороги, ген *SCN2A*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Коновалов Ф.А., Акимова И.А. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии II типа, обусловленной мутациями в гене *SCN2A*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):42–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-42-52

Early epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutations: clinical and genetic description of eight novel patients

E.L. Dadali^{1,2}, F.A. Konovalov³, I.A. Akimova¹, A.A. Sharkov^{3,4}, G.E. Rudenskaya¹, S.V. Mikhaylova², S.A. Korostelev³

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Genomed; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

⁴Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Background. A large number of single gene disorders with seizures in clinical picture has been described. Among them, a special place is held by early-onset epileptic encephalopathies (EEE) – a genetically diverse group of disorders characterized by manifestation of seizures in the first 2 years of life and severe progressing course. Currently, 58 genetic variants of EEE has been identified.

The objective is to analyze the incidence, clinical and genetic characteristic of type II EEE in a sample of patients from Russia identified by whole exome sequencing using next generation sequencing.

Materials and methods. The patient sample included 67 children (35 boys and 32 girls) with ages varying from 4 months to 10 years. All patients underwent neurological examination using the standard techniques. Monitoring of electroencephalography (EEG) was performed in accordance with the International 10–20 system. For magnetic resonance imaging, tomographs with magnetic induction of 1.5 and 3.0 T were used. The identified changes were confirmed by Sanger sequencing using DNA from the patients and their parents.

Results. In total, 67 patients with EEE were diagnosed, 8 of which had causational mutations in the *SCN2A* gene: p.Leu1611Pro (c.4832T>C), p.Cys728* (c.2184C>A), p.Arg607* (c.1819C>T), p.Val1325Ile (c.623T>C), p.Leu419Met (c.1255T>A), p.Asp1487Glu (c.4461C>A), p.Val208Ala (c.3973G>A), p.Gln1211Lys (c.3631G>A). Analysis of parent DNA had shown that all mutations appeared de novo. At the time of disease onset, all patients had multiregional epileptiform activity per EEG. Focal seizures, myoclonic seizures, and epileptic spasms were the most common types of seizures in the patients. The majority of patients (5/8) had diffuse muscular hypotonia. All patients had pronounced mental deficiency. All patients received more than 2 therapy regimens (including hormonal therapy and ketogenic diet) but full remission wasn't obtained. In some patients, partial positive dynamic was registered with hormonal therapy and sodium channel blockers. Various mutations in the *SCN2A* gene caused a similar clinical picture but had different functional significance which determined the effectiveness of anti-epileptic therapy.

Conclusion. Identification of the mutated genes causing EEE and further study of their function are important for selection of therapeutic approach to epilepsy treatment.

Key words: II type early epileptic encephalopathy, seizures, gene *SCN2A*

For citation: Dadali E.L., Konovalov F.A., Akimova I.A. et al. Early epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutations: clinical and genetic description of eight novel patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):42–52.

Введение

Моногенные варианты ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ) – генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся появлением эпилептических приступов с рождения до 2-летнего возраста, тяжелым, прогрессирующим течением, грубой задержкой психомоторного и речевого развития и резистентностью к противоэпилептическим препаратам. Судороги у больных РЭЭ в большинстве случаев возникают без видимой причины, при отсутствии структурных повреждений мозга, и их этиология длительное время оставалась неизученной. Преодолеть трудности диагностики удалось с внедрением в клиническую практику метода секвенирования экзома нового поколения. В результате использования этого метода к настоящему времени идентифицированы 65 генетических вариантов РЭЭ и их поиск продолжается. Показано, что 31 вариант наследуется аутосомно-доминантно, 27 – аутосомно-рецессивно, 3 – X-сцепленно-рецессивно, 3 – X-сцепленно-доминантно и 1 – X-сцепленно ограничено женским полом.

Белковые продукты генов, мутации в которых приводят к возникновению РЭЭ, экспрессируются в различных структурах центральной нервной системы (ЦНС) и выполняют разные функции: являются структурными белками коры головного мозга и гиппокампа, формируют потенциалчувствительные и лигандзависимые каналы мембраны нейронов, осуществляют ферментный катализ, сигнальную трансдукцию, высвобождение медиаторов из синаптических пузырьков, участвуют в регуляции транскрипции, сплайсинга

и динамических процессах в микротрубочках в нейронах ЦНС и др.

В результате проведения секвенирования экзома в выборках больных с эпилепсией из различных популяций показано, что существенная роль в этиологии моногенных вариантов РЭЭ принадлежит гену *SCN1A*, мутации в котором приводят к возникновению VI типа этой группы заболеваний (синдрому Драве), характеристики которого описаны достаточно хорошо [1, 2]. Однако клинико-генетические особенности РЭЭ II типа, обусловленного мутациями в гене *SCN2A*, изучены недостаточно. Показано, что мутации в этом гене приводят к формированию 3 основных клинических фенотипов: доброкачественных неонатальных судорог, аутизма с умственной отсталостью и РЭЭ II типа [3–6]. Описаны также единичные больные с мутациями в гене *SCN2A*, страдающие шизофренией [7] и периодической атаксией [8]. К настоящему времени не обнаружено четких корреляций типа мутации в гене с особенностями клинических проявлений и течения заболеваний. Показано, что нонсенс или сплайсинговые мутации чаще встречаются у больных с умственной отсталостью, аутизмом и шизофренией, что позволяет предполагать гаплонедостаточность в качестве основного патогенетического механизма [9]. Обнаружено также, что некоторые мутации в гене *SCN2A* у больных с доброкачественными семейными судорогами обуславливают снижение экспрессии белка на мембране нейронов, что приводит к ослаблению функции ионных каналов, в то время как мутации, выявляемые

у больных с РЭЭ II типа, усиливают функцию натриевого канала [10].

Цель исследования — анализ частоты встречаемости и клинико-генетических характеристик РЭЭ II типа в выборке больных из популяции России, выявленных в результате секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы

Выборка больных РЭЭ, которые были диагностированы с помощью секвенирования экзона по панели из 560 генов, ответственных за возникновение моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами, включала 67 детей (35 мальчиков и 32 девочки) в возрасте от 4 мес до 10 лет. Всем больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике.

Мониторинг видео-электроэнцефалографии (ЭЭГ) осуществляли в соответствии с Международной системой 10–20 с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили с помощью коллодиевого клея. Соответственно международной классификации ЭЭГ-паттернов интериктальная эпилептиформная активность была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Для магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга использовали аппараты с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл, в части случаев по эпилептологическому протоколу [11]. Секвенирование экзона проводили на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100x с применением панели, включающей гены, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям ACMG [12], в том числе с применением контрольных выборок («1000 геномов», ESP6500 и ExAC), программ предсказания и специализированных баз данных и подтверждали секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больных и их родителей.

Результаты и обсуждение

В результате проведения секвенирования экзона больных с эпилептическими приступами нами выявлены 67 пациентов с типичными клиническими проявлениями РЭЭ и мутациями в генах, ответственных за возникновение заболеваний этой группы. У 8 (12 %) больных в возрасте 2–10 лет обнаружены мутации в гене *SCN2A*, что дало основание диагностировать РЭЭ II типа. Сходные данные о доле РЭЭ II типа в структуре этой группы заболеваний были получены N. Trump и соавт. в 2016 г., которые обнаружили 15 % больных с РЭЭ II типа в анализированной ими выборке [13]. Клинико-генетические характеристики пациентов с РЭЭ II типа представлены в таблице.

У наблюдаемых больных дебют приступов варьировал в широком возрастном диапазоне: с рождения

до 2 лет 9 мес. У 3 пациентов судороги возникли в первые 4 сут жизни, у 4 — в интервале от 11 мес до 2 лет 9 мес. У 7 больных первые приступы возникали без видимой причины и лишь у 1 больного они были спровоцированы повышением температуры тела после введения адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС).

Наиболее частыми приступами на момент дебюта эпилепсии были миоклонические ($n = 3$) и короткие фокальные тонические ($n = 4$), в 1 случае отмечались эпилептические спазмы. В дальнейшем у 4 пациентов выявлено присоединение новых типов приступов, включая асимметричные тонические приступы с версией головы и глаз, гемиклонические и асимметричные двусторонние клонические, гипомоторные приступы, эпилептические спазмы и миоклонии.

Эти результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших полиморфные приступы у больных с мутациями в гене *SCN2A* [14–16].

Подробный фармакоанамнез известен у 6 больных. Хорошим эффектом относительно эпилептических спазмов обладала гормональная терапия — выраженное урежение приступов и временная ремиссия у 2 пациентов, еще у 2 больных наблюдалась аггравация генерализованных тонических приступов. Положительный эффект разной степени выраженности (преимущественно на фокальные приступы) на фоне терапии блокаторами натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат) имели 4 пациента, в 1 случае отмечалось ухудшение вплоть до эпилептического статуса на фоне введения окскарбазепина. На кетогенную диету был переведен 1 пациент с положительным эффектом в виде исчезновения фокальных приступов.

В литературе описано урежение приступов на фоне использования блокаторов натриевых каналов с наибольшим положительным эффектом от приема фенитоина [17]. Также есть единичные упоминания эффективности в отношении приступов антиаритмических препаратов, таких как мексилетин [18].

Возникновение судорог приводило к задержке темпов моторного и психоречевого развития. У большинства больных (5/8) наблюдалась диффузная мышечная гипотония, что согласуется с данными J. Liang и соавт. [19], которые обнаружили мышечную гипотонию у 92 % пациентов с РЭЭ II типа. При проведении МРТ головного мозга у 5 больных значимых структурных аномалий не выявлено. Лишь у 2 пациентов обнаружены неспецифические атрофические изменения вещества мозга, у 1 — признаки мезиального темпорального склероза.

При проведении секвенирования экзона выявлены 6 миссенс-мутаций и 2 нонсенс-мутации в гене *SCN2A*. Пять миссенс-мутаций V208A, L419M, V1325I, D1487Q, L1611P и 1 нонсенс-мутация Cys728* обнаружены впервые. Нонсенс-мутация с.Arg607*

Клинико-генетические характеристики больных ранней эпилептической энцефалопатией II типа
Clinical and genetic characteristics of patients with early-onset epileptic encephalopathy type II

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семiotика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, неврологический статус Level of the delay in psychomotor development, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
1	Мужской Male	Не описана, p.Leu1611Pro, c.4832T>C Not described, p.Leu1611Pro, c.4832T>C	Беременность на фоне токсикоза, угрозы прерывания, ямблиоза, многоводия, анемии Pregnancy with toxicosis, giardiasis, polyhydramnios, anemia	1 год 4 мес 1 year 4 months	Генерализованные тонические Generalized tonic	Учащение на фоне VPA. Increased frequency with VPA. Отсутствие динамики на фоне PB. No dynamics with PB. Учащение на фоне PB + DEX. Increased frequency with PB + DEX. Учащение на фоне PB + OXC. Increased frequency with PB + OXC. Учащение на фоне PB + LVT. Increased frequency with PB + LVT. Учащение на фоне PB + TRM + MPS. Increased frequency with PB + TRM + MPS. Урежение на фоне CLZ. Decreased frequency with CLZ. Урежение на фоне CLZ + LMT. Decreased frequency with CLZ + LMT. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ + DEX. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ + DEX. Урежение на фоне CLZ + LMT + CBZ. Decreased frequency with CLZ + LMT + CBZ.	Выраженная; диффузная гипотония, стереотипные движения в кистях Pronounced; diffuse hypotonia, stereotypical hand movements	Диффузные атрофические изменения вещества мозга Diffuse atrophic brain matter changes
2	Женский Female	Не описана, p.Cys728*, c.2184C>A Not described, p.Cys728*, c.2184C>A	Беременность на фоне токсикоза и отеков. Затяжные роды с медикаментозной стимуляцией и оказанием ручного пособия по Кристеллеру Pregnancy with toxicosis and edema. Prolonged labor with drug stimulation and manual handling per Kristeller	1 год 2 мес 1 year 2 months	Генерализованные миоклонии Generalized myoclonus	Миоклонические, атонические и ночные генерализованные тонико-клонические на фоне VPA + CLZ + CLB + PB + АСТН. Myoclonic, atonic, and night-time generalized tonic-clonic with VPA + CLZ + CLB + PB + АСТН. Урежение на фоне VPA + CLZ + CLB Decreased frequency with VPA + CLZ + CLB	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Норма Normal

Продолжение таблицы
Continuation of table

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семiotика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, неврологический статус Level of the delay in psychomotor development, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
3	Женский Female	Описана, р.Arg607*, с.1819C>T Described, p.Arg607*, с.1819C>T	Беременность на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода Pregnancy with chronic prenatal hypoxia	2 года 9 мес 2 years 9 months	Фебрильно-ассоциированный миоклонический приступ Febrile myoclonus	Генерализованные тонико-клонические на фоне VPA + CBZ + LVT + TPM + CLZ. Generalized tonic-clonic with VPA + CBZ + LVT + TPM + CLZ. Учащение и появление фокальных приступов с нарушением осознанности, с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ, статусное течение на фоне OXC Increased frequency and focal seizures with affected consciousness, transition to bilateral tonic-clonic seizure, status course with OXC	Выраженная: диффузная гипотония, дистония, патологические рефлексы (Бабинского и Россолимо) Pronounced; diffuse hypotonia, dystonia, pathological reflexes (Babinski and Rossolimo)	Диффузная корково-подкорковая субатрофия больших полушарий Diffuse cortico-subcortical atrophy of the brain hemispheres
4	Женский Female	Не описана, р.Val1325Ile, с.623T>C Not described, p.Val1325Ile, с.623T>C	Беременность на фоне хронического пиелонефрита и угрозы прерывания. Роды преждевременные самопроизвольные на 36-й неделе гестации Pregnancy with chronic pyelonephritis and threatened miscarriage. Preterm spontaneous delivery at week 36 of gestation	11-е сутки Day 11 since birth	Тонические Tonic	Серийные спазмы, фрагментарные миоклонические, асимметричные тонические спазмы с апноэ и тонические с версией головы и глаз вправо на фоне VPA. Serial spasms, fragmental myoclonic, asymmetric tonic spasms with apnea and tonic with head and eye version to the right with VPA. Кратковременная ремиссия на фоне MPS. Short-term remission with MPS. Купирование фокальных приступов на фоне кетогенной диеты + VPA Relief of focal seizures with ketogenic diet + VPA	Выраженная; гипотония мышц туловища, дистония в конечностях Pronounced; torso muscle hypotonia, dystonia in the extremities	Норма Normal
5	Женский Female	Не описана, р.Leu419Met, с.1255T>A Not described, p.Leu419Met, с.1255T>A	Роды на 37-й неделе с преждевременным излитием околоплодных вод. С рождения аспирационная пневмония и мышечная гипотония Labor at week 37 with premature discharge of amniotic fluid. Aspiration pneumonia and muscle hypotonia since birth	3-и сутки Day 3 since birth	Фокальные тонические Focal tonic	Нет данных No data	Выраженная; диффузная гипотония, сухожильные рефлексы с рук ослаблены Pronounced; diffuse hypotonia, tendon reflexes in arms	Норма Normal

Окончание таблицы
End of table

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Мутация Mutation	Перинатальный анамнез Perinatal history	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Семиотика приступов на момент дебюта Semiology of seizures at the time of disease onset	Эволюция типа приступов, ответ на лечение Evolution of seizure type in response to treatment	Степень задержки психомоторного развития, невро- логический статус Level of the delay in psychomotor devel- opment, neurological status	Данные МРТ головного мозга Brain MRI data
6	Муж- ской Male	Не описана, p.Asp1487Glu, c.4461C>A Not described, p.Asp1487Glu, c.4461C>A	Беременность на фоне гипотонии, двусторонней пиелоэктазии, уреаплазмоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока I степени Pregnancy with hypotonia, bilateral pyelectasis, Ureaplasma infection, grade I disorder of uteroplacental blood flow	4-е сутки жизни Day 4 since birth	Тонические Tonic	Учащение генерализованных тонических приступов с развитием эпилептического статуса и присоединение серийных инфантильных спазмов и миоклоний на фоне VPA + LVT. Increased frequency of generalized tonic seizures with evolution of epileptic status and addition of serial infantile spasms and myoclonus with VPA + LVT. Учащение генерализованных и серийных инфантильных спазмов, урежение миоклоний на фоне VPA + PB + DEX Increased frequency of generalized and serial infantile spasms, decreased frequency of myoclonus with VPA + PB + DEX	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Признаки левостороннего мезального темпорального склероза Signs of left-side mesial temporal sclerosis
7	Муж- ской Male	Не описана, p.Val208Ala, c.3973G>A Not described, p.Val208Ala, c.3973G>A	Беременность на фоне угрозы прерывания, анемии, бронхита, гестоза. Роды экстренным кесаревым сечением в связи со слабостью родовой деятельности. Зеленые околоплодные воды. С рождения на искусственном вскармливании в связи с гипотонией Pregnancy with threatened miscarriage, anemia, bronchitis, toxemia. Emergency caesarian section due to stalled labor. Green amniotic fluid. Formula feeding since birth due to hypotonia	С рож- дения Since birth	Инфантиль- ные спазмы Infantile spasms	Без динамики на фоне VPA + DEX. No dynamics with VPA + DEX. Урежение на фоне DEX + OXC Decreased frequency with DEX + OXC	Выраженная; гипертонус мышц, больше нижних конечностей, клонусы стоп, рефлекс Бабинского Pronounced; muscle hypertonia, predominantly of the legs, feet clonus, Babinski reflex on 2 sides, nystagmus	Норма Normal
8	Жен- ской Female	Описана, p.Gln1211Lys, c.3631G>A Described, p.Gln1211Lys, c.3631G>A	Не оятошен Not affected	11 мес 11 months	Миоклонии Myoclonus	Нет данных No data	Выраженная; диффузная гипотония Pronounced; diffuse hypotonia	Норма Normal

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; VPA – вальпроовая кислота; PB – фенобарбитал; DEX – дексаметазон; OXC – окскарбазепин; LVT – леветирацетам; TRM – топирамат; MPS – метилпреднизолон; CLZ – клоназем; LMT – ламотриджин; CBZ – карбамазепин; CLB – клобазам; ACTH – тетракозактид.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; VPA – valproate; PB – phenobarbital, benzobarbital; DEX – dexamethasone; OXC – oxcarbazepine; LVT – levetiracetam; TRM – topiramate; MPS – methylprednisolone; CLZ – clonazepam; LMT – lamotrigine; CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; ACTH – tetracosactide.

была идентифицирована Т. Wang и соавт. при секвенировании экзонов большой выборки пациентов из Китая с диагнозом «аутизм», однако особенности клинических проявлений больного авторами не представлены [5]. Еще 1 мутация Gln1211Lys была описана I. Ogiwara и соавт. [20] у пациента с РЭЭ, у которого клинические проявления в значительной степени сходны с таковыми у наблюдаемой нами больной. При анализе клинических характеристик наших пациентов с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность различных белковых доменов, не выявлено значимых различий в типе и частоте приступов, особенности клинических проявлений, тяжести течения заболевания и терапевтической эффективности различных противоэpileптических препаратов у больных с различными типами мутаций (миссенс и нонсенс) и их локализацией. Также не обнаружено значимых различий в характере судорог и тяжести течения заболевания у больных с манифестацией судорог в периоде новорожденности и в более старшем возрасте.

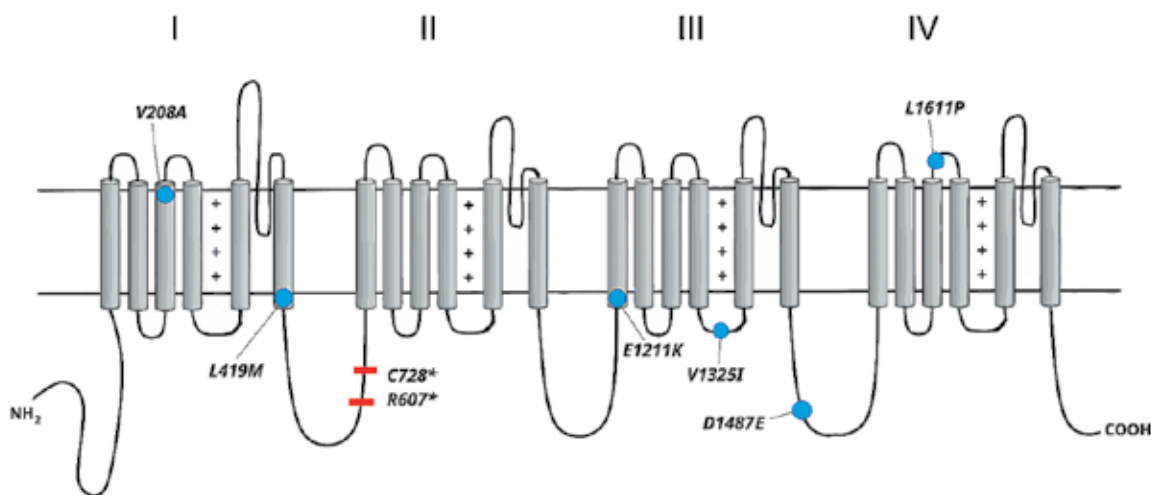
При оценке влияния выявленных нами мутаций на функцию натриевого канала проведен анализ локализации аминокислотных замен в белковых доменах. Показано, что 2 из вновь выявленных миссенс-мутаций нарушают аминокислотную последовательность трансмембранных α -спиралей 1-го и 1 мутация — 3-го белкового домена. Одна нонсенс-мутация расположена в интрацеллюлярной петле, связывающей 1-й и 2-й домены, 1 миссенс-мутация — в интрацеллюлярной петле, связывающей 3-й и 4-й домены, и 1 мутация — в экстрацеллюлярной петле между 3-й и 4-й трансмембранными α -спиралями 4-го домена (см. рисунок).

Для проведения сравнительного анализа особенностей клинических проявлений пациентов с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность

различных доменов, представляем клинико-генетические характеристики 2 больных с нарушениями функции 1-го и 4-го доменов белка.

Клинический случай 1

Пациентка, 2 лет, — единственный ребенок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Девочка родилась от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с 1 триместра, преждевременных самопроизвольных родов в головном предлежании на 36-й неделе гестации. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С 3-х суток жизни отмечалось повышение уровня билирубина, по поводу чего проводилась фототерапия. На 11-е сутки жизни возникли судороги в виде серийных вздрагиваний, фрагментарных миоклонических приступов, асимметричных тонических спазмов, апноэ до 6 с и тонических судорог с поворотом головы и глаз вправо, по поводу которых был назначен препарат вальпроевой кислоты без отчетливого терапевтического эффекта. При проведении МРТ головного мозга значимой патологии не выявлено. При выполнении видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована генерализованная эпилептическая активность в виде высокоамплитудных разрядов медленных волн, спайков, комплексов «острая — медленная волна», сменяющихся фазами выраженного угнетения фоновой активности с интервалами 5—10 с (с формированием ЭЭГ-паттерна «вспышка — подавление»). В целях купирования приступов ребенку проводилось различное лечение: левитирацетам, фенобарбитал, метилпреднизолон, пиридоксин, клобазам, вигабатрин, топирамат, окскарбазепин, этосуксимид. На фоне терапии вальпроевой кислотой и кетогенной диеты отмечался положительный эффект в виде исчезновения фокальных приступов, однако полной ремиссии в отношении остальных типов приступов достичь не удалось.



Схематическое расположение аминокислотных замен в белке SCN2A, выявленных у наблюдаемых пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией II типа

Diagram of amino acid changes in the SCN2A protein identified in the patients with early-onset epileptic encephalopathy type II under observation

При осмотре ребенка в возрасте 2 лет выявлена грубая задержка темпов психомоторного и речевого развития. Пациентка не удерживала голову в вертикальном положении, самостоятельно не садилась и не переворачивалась. Речь отсутствовала. Отмечались деформация черепа в виде брахицефалии и стигмы дизэмбриогенеза: низко расположенные ушные раковины, массивные приросшие мочки ушей, короткий, вздернутый нос, олигодонтия. У ребенка наблюдались диффузная мышечная гипотония, угнетение сухожильных рефлексов с рук, периодически возникали дистонические позы в руках. Ребенок не фиксировал взгляд, не реагировал на обращенную речь. Экспрессивная речь отсутствовала. Навыки опрятности и самообслуживания не были сформированы. На основании анамнеза, клинического осмотра и результатов обследования предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ.

Для уточнения диагноза пациентке проведено секвенирование экзома по панели «Наследственные эпилепсии», в результате которого выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 5 гена *SCN2A* с.23T>C (р.Val208Ala). При верификации мутации прямым секвенированием по Сэнгеру наличие мутации у ребенка было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствовало о ее происхождении *de novo*. Отсутствие варианта у родителей пробанда и соответствие клинической картины больной клинике РЭЭ позволили считать выявленную нуклеотидную замену патогенной и рассматривать ее в качестве причины заболевания у пациентки.

Необходимо отметить, что мутацию в том же кодоне, но с заменой валина на глутаминовую кислоту, обнаружили J.R. Lemke и соавт. в 2012 г. [21]. Однако, в отличие от нашей больной, клинические критерии которой соответствовали РЭЭ II типа, в наблюдаемой авторами семье у членов 3 поколений диагностированы доброкачественные семейные судороги, которые возникали в первые месяцы жизни и самопроизвольно прекращались к возрасту 1 года. Возникновение различных фенотипических проявлений при одной и той же мутации или мутаций в том же нуклеотиде, но приводящих к замене на другую аминокислоту в полипептидной цепи, было показано другими авторами [19, 21]. Например, аминокислотная замена R1882Q обуславливала возникновение у больных умственной отсталости, не сопровождавшейся судорогами, а замена R1882G выявлена у больных с доброкачественными семейными судорогами. Предполагается, что причина того, что идентичные мутации приводят к возникновению различных заболеваний, связана с существованием генов-модификаторов [19].

Клинический случай 2

Пациент, 5 лет, — единственный ребенок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Мальчик родился от 2-й беременности (1-я — замершая

беременность на 6–7-й неделе гестации), протекавшей на фоне угрозы прерывания, токсикоза, лямблиоза, многоводия, анемии. Роды произошли в срок путем кесарева сечения в связи с преэклампсией и слабостью родовой деятельности. Мальчик при рождении имел массу тела 4020 г, длину 53 см, оценку по шкале Апгар 7/8 баллов. До 5 мес ребенок развивался по возрасту, затем отмечалась темповая задержка: садиться начал в 1 год, к этому же времени говорил 1 слово. В 5 мес на следующий день после 2-й прививки АКДС на фоне повышения температуры тела до субфебрильных значений появились вялость и сонливость. С этого возраста родители стали отмечать, что ребенок перестал приобретать моторные навыки, стал плаксивым и у него появились стереотипии в виде покачивания головой из стороны в сторону и миоклонии в кистях. В 10 мес родители обратились к неврологу в связи с отставанием в моторном развитии и возникшим страбизмом. Ребенок получал курс ноотропных препаратов, физиотерапевтическое лечение и массаж. С возраста 1 года появились новые стереотипии в виде хлопанья в ладоши и возникли инфантильные спазмы. В возрасте 1 года и 4 мес на фоне диспептических явлений возник первый генерализованный тонический приступ длительностью до 30 с. Ребенок был госпитализирован в стационар, где приступ повторился. Такие приступы впоследствии повторялись с частотой от 10 раз в сутки до 1 приступа в несколько дней. Постепенно ребенок начал утрачивать приобретенные навыки — перестал говорить и интересоваться игрушками. При проведении МРТ головного мозга отмечались диффузные атрофические изменения вещества мозга: атрофическая вентрикуломегалия S>D при компенсированной ликвородинамике. При проведении ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левой височно-лобной области в виде нерегулярных комплексов «пик–волна», «острая–медленная волна». В течение жизни ребенку проводилась терапия без выраженного эффекта с использованием препаратов вальпроевой кислоты, фенобарбитала, дексаметазона, оскарбазепина, левитирацетама, топирамата, метилпреднизолона, клоназепама, ламотриджина и карбамазепина.

На момент осмотра пациент голову держит, самостоятельно садится, не ходит, экспрессивная речь отсутствует, обращенную речь не понимает. Выявлены диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия и отсутствие фиксации взгляда. Полиморфные приступы возникали с частотой 2–3 раза в день. На основании анамнеза, клинического осмотра, результатов проведенных обследований и отсутствия терапевтического эффекта при назначении противосудорожных препаратов предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ.

Для уточнения диагноза ребенку проведено секвенирование экзома, в результате которого выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 26 гена

SCN2A c.4832T>C (p.Leu1611Pro). Отсутствие мутации у родителей пробанда и соответствие его клинической картины РЭЭ позволили отнести вариант c.4832T>C к категории «патогенный» и считать его причиной заболевания у пациента.

Заключение

Мутации в гене *SCN2A* приводят к возникновению широкого спектра неврологических симптомов, в том числе доброкачественных семейных судорог, РЭЭ II типа, аутизма, умственной отсталости и некоторых форм шизофрении, что объясняется важностью белкового продукта для функционирования нервной системы в постнатальном периоде, а также формирования структуры нейронов коры головного мозга в эмбриональном периоде. РЭЭ II типа — один из наиболее частых аллельных вариантов, обусловленных мутациями в гене *SCN2A*. Показано, что не менее 36 % мутаций в этом гене приводят к формированию полиморфных, фармакорезистентных эпилептических приступов, выраженной задержке темпов моторного и психоречевого развития в младенческом и раннем детском возрасте [10]. Ген содержит 26 экзонов и кодирует $\alpha 2$ -субъединицу вольтажзависимого натриевого канала. Показано, что α -субъединица состоит примерно из 2000 аминокислотных остатков, формирующих 4 гомологичных домена, каждый из которых включает 6 трансмембранных спиралей [22]. Белок экспрессируется в аксонах возбуждающих вставочных нейронов коры головного мозга, обеспечивающих передачу информации внутри ЦНС с афферентных нейронов на эфферентные. Располагаясь в начальном сегменте таких аксонов, натриевый канал участвует в формировании потенциала действия на мембране нейрона [22, 23]. Нарушение функционирования канала в постнатальном периоде приводит к изменению баланса между процессами возбуждения и торможения и возникновению эпилептического приступа. К настоящему времени описана 221 мутация в гене *SCN2A*. Основное количество мутаций — 166 — представлено миссенс-заменами, 15 мутаций приводят к образованию терминирующего кодона, 10 — нарушают функционирование сайтов сплайсинга и 7 — являются внутригенными делециями, приводящими к сдвигу рамки считывания. Остальные 23 мутации — крупные делеции, дупликации и инсерции в области локуса гена *SCN2A* на хромосоме 2q24.2-q24.3. Четких корреляций типа мутации с особенностью фенотипических проявлений не выявлено. Показано, что к возникновению доброкачественных

семейных судорог раннего возраста и РЭЭ II типа наиболее часто приводят миссенс-мутации, а у больных с аутизмом и интеллектуальной недостаточностью преимущественно обнаруживаются нонсенс и сплайсинговые мутации. Считается, что основным патогенетическим механизмом заболеваний, обусловленных миссенс-мутациями в гене *SCN2A*, является замедление инактивации ионного канала, приводящее к возникновению непрерывного тока натрия внутрь клетки, вызывая гиперовозбудимость нейронов и, как следствие, появление приступа. Нонсенс-мутации и мутации, сдвигающие рамку считывания, обуславливают гаплонедостаточность, что приводит к нарушению формирования структуры нейронов в эмбриогенезе и формированию интеллектуального дефицита [10, 24]. Однако при проведении функционального анализа некоторых миссенс-мутаций, обнаруженных у больных РЭЭ II типа, показано различное влияние разных нуклеотидных замен на функционирование натриевых каналов. Так, некоторые из них приводят к усилению функций канала, вызывая его длительное открытие, в то время как другие препятствуют открытию натриевых каналов, замедляя поляризацию мембраны нейронов коры головного мозга. Эта информация оказывается полезной при выборе тактики лечения больных с различными мутациями в гене *SCN2A* [10]. Противоэпилептические препараты, являющиеся блокаторами натриевых каналов, оказываются эффективными только при мутациях, приводящих к усилению функции ионных каналов, в то время как при мутациях, оказывающих блокирующий эффект, они не эффективны. К сожалению, до настоящего времени функциональная значимость различных мутаций не определена. Имеются лишь единичные работы, посвященные анализу влияния различных мутаций на процессы ре- и деполяризации мембраны нейронов. Так, в работе M. Wolff и соавт. показано, что мутации V423L и F597L в гене *SCN2A* обуславливают усиление функции натриевого канала, в то время как мутации G899S и F1622S приводят к блокированию функции канала и снижению возбудимости нейронов коры головного мозга [10].

Таким образом, идентификация гена, мутации в котором приводят к возникновению РЭЭ, и проводимое в последние несколько лет интенсивное изучение влияния различных мутаций на функционирование ионных каналов окажут существенную помощь врачу-эпилептологу при выборе лекарственного препарата, направленного на коррекцию приступов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gambardella A., Marini C. Clinical spectrum of *SCN1A* mutations. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 5):20–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02115.x. PMID: 19469841.
- Brunklaus A., Ellis R., Reavey E. et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome. *Brain* 2012;135(Pt 8):2329–36. DOI: 10.1093/brain/aww151. PMID: 22719002.
- Herlenius E., Heron S.E., Grinton B.E. et al. *SCN2A* mutations and benign familial neonatal/infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2007;48(6):1138–42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01049.x. PMID: 17386050.
- Nakamura K., Kato M., Osaka H. et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013;81(11):992–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e57. PMID: 23935176.
- Wang T., Guo H., Xiong B. et al. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun* 2016;7:13316. DOI: 10.1038/ncomms13316. PMID: 27824329.
- Chen C.P., Lin S.P., Chern S.R. et al. Array-CGH detection of a de novo 2.8 Mb deletion in 2q24.2–q24.3 in a girl with autistic features and developmental delay. *Eur J Med Genet* 2010;53(4):217–20. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.03.006. PMID: 20346423.
- Carroll L.S., Woolf R., Ibrahim Y. et al. Mutation screening of *SCN2A* in schizophrenia and identification of a novel loss-of-function mutation. *Psychiatr Genet* 2016;26(2):60–5. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000110. PMID: 26555645.
- Leach E.L., van Karnebeek C.D., Townsend K.N. et al. Episodic ataxia associated with a *de novo* *SCN2A* mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):772–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.020. PMID: 27328862.
- Li J., Cai T., Jiang Y. et al. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NP de novo database. *Mol Psychiatry* 2016;21(2):290–7. DOI: 10.1038/mp.2015.40. PMID: 25849321.
- Wolff M., Johannesen K.M., Hedrich U.B.S. et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in *SCN2A*-related disorders. *Brain* 2017;140(5):1316–36. DOI: 10.1093/brain/awx054. PMID: 28379373.
- Chugani H. *Neuroimaging in Epilepsy*. Oxford Scholarship Online, 2011. Pp. 272.
- Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733–47. DOI: 10.1038/gim.2013.92. PMID: 23887774.
- Trump N., McTague A., Brittain H. et al. Improving diagnosis and broadening the phenotypes in early-onset seizure and severe developmental delay disorders through gene panel analysis. *J Med Genet* 2016;53(5):310–17. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103263. PMID: 26993267.
- Saitoh M., Ishii A., Ihara Y. et al. Missense mutations in sodium channel *SCN1A* and *SCN2A* predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Res* 2015;117:1–6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.001. PMID: 26311622.
- Dhamija R., Wirrell E., Falcao G. et al. Novel *de novo* *SCN2A* mutation in a child with migrating focal seizures of infancy. *Pediatr Neurol* 2013;49(6):486–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103508. PMID: 23988467.
- Sundaram S.K., Chugani H.T., Tiwari V.N., Huq A.H. *SCN2A* mutation is associated with infantile spasms and bitemporal glucose hypometabolism. *Pediatr Neurol* 2013;49(1):46–9. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.03.002. PMID: 23827426.
- Howell K.B., McMahon J.M., Carvill G.L. et al. *SCN2A* encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology* 2015;85(11):958–66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001926. PMID: 26291284.
- Foster L.A., Johnson M.R., MacDonald J.T. et al. Infantile epileptic encephalopathy associated with *SCN2A* mutation responsive to oral mexiletine. *Pediatric Neurology* 2017; 66: 108–11. PMID: 27867041. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.008.
- Liang J., Wang J., Yang M. et al. The therapeutic implication of a novel *SCN2A* mutation associated early-onset epileptic encephalopathy with Rett-like features. *Brain Dev* 2017;39(10):877–81. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.06.003. PMID: 28709814.
- Ogiwara I., Ito K., Sawaishi Y. et al. *De novo* mutations of voltage-gated sodium channel alphaII gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology* 2009;73(13):1046–53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9cebc. PMID: 19786696.
- Lemke J.R., Riesch E., Scheurenbrand T. et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia* 2012;53(8):1387–98. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03516.x. PMID: 22612257.
- Catterall W.A. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp Physiol* 2014;99(1):35–51. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.071969. PMID: 24097157.
- Boiko T., Van Wart A., Caldwell J.H. et al. Functional specialization of the axon initial segment by isoform-specific sodium channel targeting. *J Neurosci* 2003;23(6):2306–13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-06-02306.2003. PMID: 12657689.
- Shi X., Yasumoto S., Kurahashi H. et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev* 2012;34(7):541–5. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.09.016. PMID: 22029951.

Вклад авторов

- Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 Ф.А. Коновалов: анализ полученных данных;
 И.А. Акимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.А. Шарков: получение данных для анализа, написание текста рукописи;
 Г.Е. Руденская: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 С.В. Михайлова: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

- E.L. Dadali: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;
 F.A. Kononov: analysis of the obtained data;
 I.A. Akimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Sharkov: obtaining data for analysis, article writing;
G.E. Rudenskaya: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
S.V. Mikhaylova: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
S.A. Korostelev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Ф.А. Коновалов: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
И.А. Акимова: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>
А.А. Шарков: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>
Г.Е. Руденская: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
С.А. Коростелев: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

ORCID of authors

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
F.A. Kononov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>
A.A. Sharkov: <https://orcid.org/0000-0002-0980-2638>
G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
S.A. Korostelev: <https://orcid.org/0000-0002-3816-8031>

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

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

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 12.02.2018. **Принята к публикации:** 07.06.2018.
Article received: 12.02.2018. **Accepted for publication:** 07.06.2018.

Электронейрографическое исследование диафрагмального нерва у здоровых детей

В.Б. Войтенков¹, В.Н. Команцев², Н.В. Скрипченко¹, Е.В. Екушева³, А.В. Климкин¹, А.И. Аксёнова¹

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Владислав Борисович Войтенков vlad203@inbox.ru

Введение. В отличие от параметров проведения по диафрагмальному нерву у здоровых взрослых, которые отличаются устойчивостью, у детей в норме с возрастом наблюдается разброс показателей.

Цель исследования – изучение латентности и амплитуды М-ответа при электронейрографическом (ЭНГ) исследовании диафрагмального нерва у здоровых детей разного возраста для создания нормативной базы нейрофизиологических данных.

Материалы и методы. Обследованы 48 здоровых детей (28 девочек и 20 мальчиков). Средний возраст составил $9,19 \pm 3,43$ года (1–18 лет). ЭНГ-исследование диафрагмального нерва проводили с использованием модифицированной 3-канальной регистрации М-ответа с диафрагмы при стимуляции правого диафрагмального нерва в области внешнего края нижней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы при параллельном контроле наличия вызванных ответов с дельтовидной, передней зубчатой мышц, что позволяет избежать нежелательных артефактов исследования.

Результаты. Получены средние значения латентности М-ответа $5,64 \pm 1,25$ мс и амплитуды – $0,66 \pm 0,34$ мВ. При разделении группы детей на возрастные подгруппы 1–2 года ($n = 7$), 3–5 лет ($n = 9$), 6–12 лет ($n = 15$) и 13–18 лет ($n = 17$) латентность составила $4,96 \pm 1,94$; $5,01 \pm 1,13$; $5,42 \pm 0,84$ и $6,44 \pm 1,43$ мс и амплитуда – $1,01 \pm 0,37$; $0,87 \pm 0,31$; $0,61 \pm 0,24$ и $0,45 \pm 0,21$ мВ соответственно. Показатели амплитуды М-ответа у детей 1–2 лет достоверно отличались от таковых у детей в возрасте 6–12 и 13–18 лет.

Заключение. ЭНГ-исследование диафрагмального нерва является простым в исполнении и интерпретации результатов методом. При проведении ЭНГ диафрагмального нерва у детей необходимо учитывать возрастную вариабельность латентности и амплитуды М-ответа. Показатели амплитуды М-ответа у здоровых детей раннего возраста (1–2 года) достоверно выше таковых у детей 6–18 лет.

Ключевые слова: диафрагмальный нерв, нормативные данные, амплитуда, латентность, М-ответ, дети

Для цитирования: Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Электронейрографическое исследование диафрагмального нерва у здоровых детей. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):53–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-53-58

Conduction studies of phrenic nerve in healthy children

V.B. Voitenkov¹, V.N. Komantsev², N.V. Skripchenko¹, E.V. Ekusheva³, A.V. Klimkin¹, A.I. Aksenova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 9 Professora Pavlova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

³Institute of Advanced Training of the Federal Medical-Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371, Russia

Background. Unlike parameters of phrenic nerve conduction in healthy adults characterized by stability, in children variations with age are observed. **The objective** is to investigate the M-wave latency and amplitude in electroneurographic (ENG) examination of the phrenic nerve in healthy children of different ages for development of a normative database of neurophysiological data.

Materials and methods. 48 healthy children (28 girls and 20 boys) were examined. Mean age was 9.19 ± 5.43 years (1–18 years). ENG examination of the phrenic nerve was performed with the modified standard procedure of stimulation at the level of the outer margin of the lower third of the sternocleidomastoid muscle with registration of M-wave from standard diaphragm point and parallel registration of the muscle activity from m.deltoideus and m.serratus anterior.

Results. Mean values of the M-response latency were 5.64 ± 1.25 ms, amplitude – 0.66 ± 0.34 mV. For age-differentiated subgroups 1–2 years ($n = 7$), 3–5 years ($n = 9$), 6–12 years ($n = 15$), and 13–18 years ($n = 17$), the latency was 4.96 ± 1.94 ; 5.01 ± 1.13 ; 5.42 ± 0.84 ,

and 6.44 ± 1.43 ms, respectively; the amplitude was 1.01 ± 0.37 ; 0.87 ± 0.31 ; 0.61 ± 0.24 , and 0.45 ± 0.21 mV, respectively. The M-response amplitude values in children aged 1–2 years significantly differed from the values in children aged 6–12 and 13–18 years.

Conclusion. ENG examination of the phrenic nerve is a technically uncomplicated procedure, and the obtained data is easy to interpret. During phrenic nerve ENG in children, it is necessary to take age variability of the M-wave latency and amplitude into account. The M-wave amplitude in healthy toddlers (1–2 years old) was significantly lower than in children aged 6–18 years.

Key words: phrenic nerve, normative data, amplitude, latency, M-wave, children

For citation: Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. et al. Conduction studies of phrenic nerve in healthy children. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):53–8.

Введение

Диафрагмальный нерв (*n.phrenicus*) – парный смешанный нерв, образованный передними ветвями СIII–CV спинномозговых корешков шейного сплетения. Большую часть диафрагмального нерва составляют двигательные волокна, которые иннервируют диафрагму, участвуя в акте дыхания. Около трети волокон являются чувствительными, иннервируют плевру, перикард (перикардиальная ветвь, *r. pericardiacus*) и покрывающую диафрагму брюшину (диафрагмально-брюшинные ветви, *nn. phrenicoabdominales*) [1].

Одностороннее поражение диафрагмального нерва протекает, как правило, асимптомно и обычно является случайной находкой при рентгенографии легких. Поражение проявляется симптомокомплексом «сухого плеврита» или «затянувшейся стенокардии», не купируемой валидолом или нитроглицерином. Возникающая при этом боль может иррадиировать в область шеи и плеча, усиливаться при глотании, глубоком дыхании и кашле [2], иногда наблюдается ослабление нижнего диафрагмального дыхания (т.е. при вдохе исчезает движение передней брюшной стенки), реже – пароксизмы длительной икоты. Билатеральная патология диафрагмального нерва приводит к снижению переносимости физической нагрузки, диспноэ, ортопноэ или одышке в положении лежа, гиперкапнической дыхательной недостаточности, выраженной утомляемости и повышению артериального давления. В ряде случаев развиваются серьезные жизнеугрожающие состояния [2–4]. Новорожденным с двусторонним поражением диафрагмального нерва требуется искусственная вентиляция легких.

В клинической практике при поражении диафрагмального нерва, передних рогов и передних корешков III–IV шейных сегментов спинного мозга наблюдается парадоксальный тип дыхательных движений брюшной стенки, при которых объем грудной клетки уменьшается во время вдоха и увеличивается во время выдоха, т.е. происходят дыхательные движения «с точностью наоборот». Рентгенологическими признаками данного процесса являются высокое стояние и неподвижность диафрагмы.

Регистрация М-ответа при электронейрографическом (ЭНГ) исследовании диафрагмального нерва

с анализом латентности и амплитуды позволяет объективно оценить функциональное состояние собственно нерва и диафрагмы [3, 5].

Первые исследования по измерению скорости проведения по диафрагмальному нерву (которая составила 78 м/с) на трупном материале были выполнены еще в 1936 г. [6]. В 1948 г. была предпринята одна из первых попыток электрических стимуляций диафрагмального нерва в лечебных целях [7]. В 1967 г. впервые ЭНГ диафрагмального нерва в клинических условиях выполнена английским неврологом J.N. Davis, зарегистрировавшим у взрослых лиц среднюю латентность М-ответа $7,7 \pm 0,8$ мс [8]. Аналогичное исследование у детей впервые проведено А. Мооса в 1981 г. Было продемонстрировано, что латентность М-ответа диафрагмального нерва у детей пропорциональна длине нерва по мере увеличения роста ребенка [9].

Нормативные данные исследуемых параметров М-ответа при ЭНГ диафрагмального нерва у взрослых и детей приводятся в ряде работ (см. таблицу). Латентность М-ответа и показатели проведения по диафрагмальному нерву у взрослых различаются стабильностью и малым разбросом. В детской популяции наблюдается, во-первых, больший разброс латентности и амплитуды, во-вторых, представленные данные отличаются значительной вариабельностью в разных возрастных группах, что затрудняет их оценку и применение в клинической практике.

Это обуславливает необходимость набора собственных нормативных данных нейрофизиологических показателей для диафрагмального нерва у детей.

Цель исследования – изучение вариабельности латентности и амплитуды М-ответа при ЭНГ-исследовании диафрагмального нерва у здоровых детей разного возраста.

Материалы и методы

В Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней в целях создания собственной нормативной базы нейрофизиологических данных были обследованы 48 здоровых детей (28 девочек и 20 мальчиков). Средний возраст составил $9,19 \pm 3,43$ года (1–18 лет). Регистрацию М-ответа с диафрагмы

Показатели латентности и амплитуды М-ответа диафрагмы при ЭНГ-исследовании диафрагмального нерва по данным литературы
Literature data on the phrenic nerve M-wave latency and amplitude measured by electroneurography

Автор, год Author, year	Латентность М-ответа, мс M-wave latency, ms	Амплитуда М-ответа, мВ M-wave amplitude, mV	Пациенты, возраст Patients, age
J.N. Davis, 1967 [8]	7,7 ± 0,8	—	Взрослые Adults
I.C. MacLean, T.A. Mattioni, 1981 [10]	7,4 ± 0,6	0,8 ± 0,4 (0,2–2)	Взрослые Adults
M. Carvalho et al., 1991 [11]	7,77 ± 0,20	0,62–0,91	Взрослые Adults
U. Zifko et al., 1996 [12]	6,5 ± 0,8	0,66 ± 0,21	Взрослые Adults
T. Similowski et al., 1997 [13]	6,57 ± 0,97	0,45–0,87	Взрослые Adults
H.J. Lee, J. DeLisa, 2004 [14]	7,7 ± 0,8	0,16–0,50	Взрослые Adults
S. Podnar, 2013 [2]	6,48–6,51	0,84–0,96	Взрослые Adults
D.C. Preston, B.E. Shapiro, 2013 [15]	6,3 ± 0,8	0,68 ± 0,14	Взрослые Adults
A. Moosa, 1981 [9]	(2,6 ± 0,3) – (4,2 ± 0,7) (с возрастом)	—	Дети, 1–15 лет Children, 1–15 years
M.C. Martinez de Posadas et al., 1997 [16]	4,78–6,0 (с возрастом), ± 0,31	—	Дети, 1–15 лет Children, 1–15 years
T. Imai et al., 2000 [17]	6,2 ± 0,9	0,45 ± 0,31	Дети до 1 года Children younger than 1 year
T. Imai et al., 2000 [17]	5,7 ± 0,5	0,47 ± 0,31	Дети, 1–4 года Children, 1–4 years
R.I. Russell et al., 2001 [18]	4,8–6,3 (с возрастом)	—	Дети, 1–18 лет Children, 1–18 years

Примечание. ЭНГ – электронейрографический.
Note. ENG – electroneurographic.

проводили при наложении активного электрода на мечевидный отросток грудины, референтного – на VII межреберный промежуток по срединно-ключичной линии [10]. Чтобы избежать параллельную стимуляцию волокон плечевого сплетения и регистрацию артефакта активности дельтовидной и зубчатой мышц, что может отразиться на показателях латентности, уменьшая ее в среднем на 3 мс [19], использована модифицированная схема 3-канальной регистрации с наложением регистрирующих электродов также на дельтовидную мышцу и переднюю зубчатую мышцу (рис. 1).

Отсутствие или минимизация активации других эфферентов контролировалась амплитудой М-ответа с дельтовидной и передней зубчатой мышц. Для получения М-ответа максимальной амплитуды во время вдоха предъявляли электрический стимул на уровне нижней трети наружного края грудино-ключично-сосцевидной мышцы; максимальная сила тока 40 мА,

длительность стимула 0,2 мс. Регистрацию проводили на 4-канальном электронейромиографе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия). Законные представители детей, родители или попечители, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической оценки полученных данных применяли дисперсионный анализ на базе компьютерной программы Statistica для Windows 7.0. Обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel для Windows 7.0. Последующий анализ полученных данных позволил построить графики распределения величин амплитуд и латентностей М-ответа с изображением полиномиальной линии тренда, расчетом коэффициента аппроксимации R^2 .

Результаты

Все обследуемые дети хорошо перенесли ЭНГ-исследование, жалоб на болевые ощущения или иной

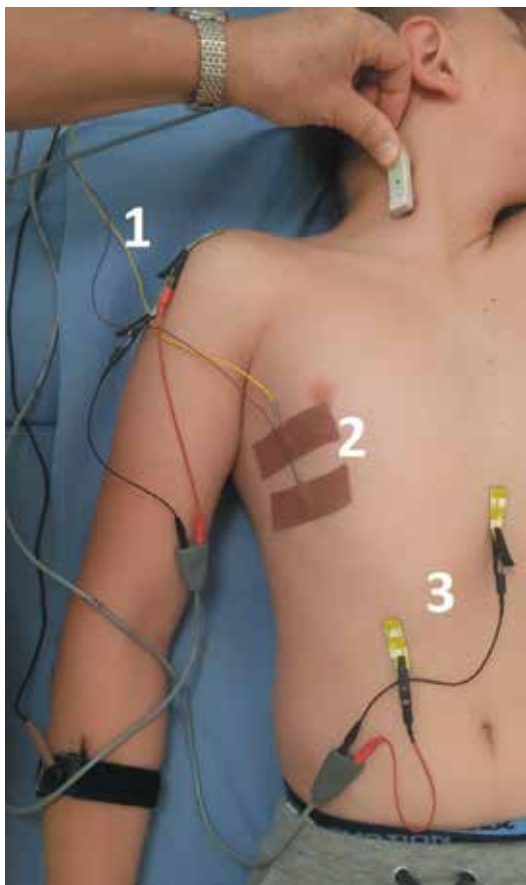


Рис. 1. Схема наложения электродов при модифицированной 3-канальной регистрации при стимуляции правого диафрагмального нерва. Расположение активных электродов для отведения М-ответа: 1 – с дельтовидной мышцы, 2 – с передней зубчатой мышцы, 3 – с диафрагмы. Референтные электроды – провода красного и желтого цвета. Заземляющий электрод располагается на предплечье, стимулирующий электрод – в проекции внешнего края нижней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы

Fig. 1. Diagram of electrode localization for modified 3-channel registration with stimulation of the right phrenic nerve. Location of the active electrodes for M-wave recording: 1 – from the deltoid muscle, 2 – from the serratus anterior, 3 – diaphragm. Reference electrodes are red and yellow cables. Grounding electrode is located on the forearm, stimulating electrode – on the projection of the outer margin of the lower third of the sternocleidomastoid muscle

дискомфорт не предъявляли. Предельная сила тока, при которой регистрировался М-ответ максимальной амплитуды, не превышала 40 мА. Средние значения латентности и амплитуды М-ответа по всей группе соответственно составили $5,64 \pm 1,25$ мс и $0,66 \pm 0,34$ мВ. При разделении на возрастные подгруппы 1–2 года ($n = 7$), 3–5 лет ($n = 9$), 6–12 лет ($n = 15$) и 13–18 лет ($n = 17$) латентность составила $4,96 \pm 1,94$; $5,01 \pm 1,13$; $5,42 \pm 0,84$ и $6,44 \pm 1,43$ мс, амплитуда – $1,01 \pm 0,37$; $0,87 \pm 0,31$; $0,61 \pm 0,24$ и $0,45 \pm 0,21$ мВ соответственно. Значения амплитуды М-ответа для детей в возрасте 1–2 лет отличались от таковых у детей в возрасте 6–12 и 13–18 лет ($p < 0,05$). При этом достоверных различий латентности между детьми разного возраста не получено.



Рис. 2. Нормальный М-ответ с диафрагмы при стимуляции диафрагмального нерва у ребенка 12 лет

Fig. 2. Normal M-wave from the diaphragm during stimulation of the phrenic nerve in a child aged 12

На рис. 2 представлен пример нормального М-ответа при ЭНГ диафрагмального нерва у ребенка 12 лет.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют существенную вариабельность значений латентности и амплитуды вызванного М-ответа при стимуляции диафрагмального нерва у здоровых детей. При этом наблюдались тенденция к увеличению показателей латентности с возрастом и достоверное снижение показателей амплитуды. Последнее обстоятельство отражает увеличение толщины мышечно-кожного слоя с возрастом и, соответственно, ухудшение условий регистраций с относительно глубоко залегающей мышцы, как диафрагма.

Вызванный при стимуляции нерва М-ответ представляет собой сумму ответов двигательных единиц иннервируемой им мышцы. Показатель латентности М-ответа и скорость распространения импульса косвенно отражают длину проводника (в данном случае *n. phrenicus*), в то время как показатель амплитуды М-ответа свидетельствует о числе активированных двигательных единиц. Таким образом, увеличение значения латентности М-ответа закономерно и объясняется увеличением длины проводника с возрастом. Эти данные совпадают с результатами, полученными ранее при оценке проведения по другим моторным нервам, обычно анализируемым при нейрофизиологических исследованиях [20].

Наличие базы нормативных показателей ЭНГ-исследования диафрагмального нерва у детей и взрослых необходимо для исключения нейропатии, поражения цервикальных сегментов спинного мозга, а также при прогнозе дыхательной недостаточности у пациентов с острой и хронической патологией периферической нервной системы (синдром Гийена–Барре,

перинатальная травма шейного сплетения, боковой амиотрофический склероз и др.), мониторинге эффективности лечебного процесса [20].

Заключение

- ЭНГ-исследование диафрагмального нерва является простым в исполнении и интерпретации результатов методом.
- При ЭНГ-исследовании диафрагмального нерва необходимо учитывать вариабельность показателей латентности и амплитуды М-ответа у здоровых детей разного возраста.
- Показатели амплитуды М-ответа у здоровых детей раннего возраста (1–2 года) достоверно выше, чем у детей 6–18 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perotto A.O., Delagi E.F., Iazzetti J., Daniel M. Anatomical guide for the electromyographer: the limbs and trunk. 5th edn. Thomas C.C. Publisher, LTD., 2011. 378 p.
2. Podnar S. Idiopathic phrenic neuropathies: a case series and review of the literature. *Muscle Nerve* 2015;52(6):986–92. DOI: 10.1002/mus.24673. PMID: 25846409.
3. Gaber T.A.-Z.K. Case studies in neurological rehabilitation. Cambridge University Press, 2008. 193 p.
4. Jenkins J.A., Sakamuri S., Katz J.S. et al. Phrenic nerve conduction studies as a biomarker of respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17(3–4):213–20. DOI: 10.3109/21678421.2015.1112406. PMID: 26618854.
5. Smith B.K., Corti M., Martin A.D. et al. Altered activation of the diaphragm in late-onset Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2016;222:11–5. DOI: 10.1016/j.resp.2015.11.013. PMID: 26612101.
6. Heinbecker P., Bishop G.H., O’Leary J.L. Functional and histologic studies of somatic and autonomic nerves of man. *Arch Neur Psych* 1936;35(6):1233–55. DOI: 10.1001/archneur-psyc.1936.02260060075007.
7. Sarnoff S.J., Hardenbergh E., Whittenberger J.L. Electrophrenic respiration. *Am J Physiol* 1948;155(1):1–9. DOI: 10.1152/ajplegacy.1948.155.1.1. PMID: 18102659.
8. Davis J.N. Phrenic nerve conduction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30(5):420–6. DOI: 10.1136/jnnp.30.5.420. PMID: 4294147.
9. Moosa A. Phrenic nerve conduction in children. *Dev Med Child Neurol* 1981;23(4):434–48. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1981.tb02016.x. PMID: 7274591.
10. MacLean I.C., Mattioni T.A. Phrenic nerve conduction studies: a new technique and its application in quadriplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;25:229–36. PMID: 6972202.
11. Carvalho M., Alves M., Sales-Luis M.L. Neurophysiologic study of the phrenic nerve. *Acta Med Port* 1991;4(6):297–300. PMID: 1807093.
12. Zifko U., Chen R., Remtulla H. et al. Respiratory electrophysiological studies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(2):191–4. DOI: 10.1136/jnnp.60.2.191. PMID: 8708652.
13. Similowski T., Mehiri S., Duguet A. et al. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol* 1997;82(4):1190–9. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.4.1190. PMID: 9104856.
14. Lee H.J., DeLisa J. Manual of nerve conduction study and surface anatomy for needle electromyography. 4th edn. Philadelphia, 2004. 301 p.
15. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders. 3rd edn. Saunders, Philadelphia, 2013. 664 p.
16. Martinez de Posadas M.C., Liste H., Cottini C., Aranafe N. Combined phrenic nerve conduction and diaphragmatic ultrasound, in children’s neuromuscular diseases. *J Neurol Sci* 1997;150(1):S95. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(97)85305-1.
17. Imai T., Shizukawa H., Imaizumi H. et al. Phrenic nerve conduction in infancy and early childhood. *Muscle Nerve* 2000;23(6):915–8. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(200006)23:6<915::AID-MUS11>3.0.CO;2-T. PMID: 10842268.
18. Russell R.I., Helps B.A., Helms P.J. Normal values for phrenic nerve latency in children. *Muscle Nerve* 2001;24(11):1548–50. DOI: 10.1002/mus.1181. PMID: 11745959.
19. Aminoff M.J. Aminoff’s electrodiagnosis in clinical neurology. 6th edn. Saunders, Philadelphia, 2012.
20. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В. и др. Возрастная динамика состояния периферической нервной системы и мышц конечностей у здоровых людей. *Успехи геронтологии* 2017;130(1):78–83. [Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V. et al. Age-related changes of peripheral nerve system and muscles of the limbs in healthy persons. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology* 2017;130(1):78–83. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Войтенков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.Н. Команцев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;

Н.В. Скрипченко: разработка дизайна исследования;

Е.В. Екушева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.В. Клишкин, А.И. Аксёнова: получение данных для анализа.

Authors’ contributions

V.B. Voitenkov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

V.N. Komantsev: developing the research design, obtaining data for analysis;

N.V. Skripchenko: developing the research design;

E.V. Ekusheva: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article’s theme;

A.V. Klimkin, A.I. Aksenova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

В.Б. Войтенков: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Н.В. Скрипченко: <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

Е.В. Екушева: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

А.В. Клишкин: <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

А.И. Аксёнова: <https://orcid.org/0000-0002-4668-5530>

ORCID of authors

V.B. Voitenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

N.V. Skripchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

E.V. Ekusheva: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

A.V. Klimkin: <https://orcid.org/0000-0002-6180-4403>

A.I. Aksenova: <https://orcid.org/0000-0002-4668-5530>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 31.05.2017. **Принята к публикации:** 30.05.2018.

Article received: 31.05.2017. **Accepted for publication:** 30.05.2018.

Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*

Е.Л. Дадали¹, С.С. Никитин², Ф.А. Коновалов³, И.А. Акимова¹, С.А. Коростелев³

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями в нескольких десятках генов. Одна из редких форм аутосомно-доминантных СМА характеризуется преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик больных, проживающих на территории России, со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*, выявленными в результате проведения секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы. Для диагностики синдрома использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, электронейромиографию и ДНК-диагностику. Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности у пробандов и их родителей были исследованы методом прямого автоматического секвенирования с использованием олигонуклеотидных праймеров.

Результаты. Выявлены 5 больных из 4 семей с гетерозиготными мутациями в гене *DYNC1H1*. У пациентов предполагался один из вариантов СМА с преимущественным поражением нижних конечностей. До проведения секвенирования экзона все больные наблюдались с диагнозом миелодисплазии, причем при проведении магнитно-резонансной томографии спинного мозга у 4 из них выявлялись протрузии и/или спондилолистез поясничных позвонков. Полученные результаты могут свидетельствовать как о гипердиагностике, так и о том, что патология позвоночника может быть одним из характерных симптомов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Заключение. Полученные результаты позволяют высказать предположение о значительном размахе клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *DYNC1H1*. Помимо типичных клинических проявлений СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, у пациентов могут диагностироваться наследственная моторно-сенсорная нейропатия 2-го типа, миелодисплазия и врожденный артрогрипоз, что необходимо учитывать при проведении диагностического поиска.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, ген *DYNC1H1*, спинальная амиотрофия

Для цитирования: Дадали Е.Л., Никитин С.С., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):59–67.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67

Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the *DYNC1H1* gene

E.L. Dadali¹, S.S. Nikitin², F.A. Kononov³, I.A. Akimova¹, S.A. Korostelev³

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Genomed; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia

Background. Spinal muscle atrophies (SMA) are a group of diverse heterogenous diseases caused by mutations in several dozens of genes. A rare form of autosomal dominant SMA predominantly affects muscles of the lower extremities.

The study objective is to describe clinical and genetic characteristics of Russia-living patients with SMA predominantly affecting muscles of the lower extremities caused by the *DYNC1H1* gene mutation discovered by next-generation exome sequencing.

Materials and methods. To diagnose the syndrome a complex of examination techniques was used: genealogical analysis, neurological examination, electromyography, and DNA diagnostics. Changes in the nucleotide sequence in the probands and their parents identified with massive parallel sequencing were studied using direct automatic sequencing with oligonucleotide primers.

Results. Five (5) patients from 4 families with heterozygous mutations in the *DYNC1H1* gene were identified. In the patients, one type of SMA predominantly affecting the lower extremities was assumed. Prior to exome sequencing, all patients were monitored for myelodysplasia diagnosis, and magnetic resonance imaging of the spine has showed protrusions and/or spondylolisthesis of the lumbar spine in 4 of the patients. The obtained results can demonstrate both hyperdiagnosis and that spinal pathology is one of the characteristic symptoms of SMA predominantly affecting the lower extremities.

Conclusion. The obtained results allow to make an assumption about a wide range of clinical polymorphisms in patients with mutations of the *DYNC1H1* gene. Apart from typical clinical manifestations of SMA predominantly affecting the lower extremities, patients can be diagnosed with hereditary motor and sensory neuropathy 2, myelodysplasia, and congenital arthrogyposis which has to be taken into account during diagnostic search.

Key words: spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype, *DYNC1H1* gene, spinal amyotrophy

For citation: Dadali E.L., Nikitin S.S., Kononov F.A. et al. Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the *DYNC1H1* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):59–67.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных болезней, обусловленных мутациями в нескольких десятках генов. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют 3 основных их варианта: проксимальные, дистальные и бульбоспинальные, особенности клинических проявлений которых хорошо описаны, и их диагностика не вызывает затруднений. Основную группу составляют проксимальные СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленные делециями 7 и/или 8 экзонов гена *SMN*, на долю которых приходится около 85 % всех заболеваний этой группы. СМА, наследующиеся аутосомно-доминантно, встречаются значительно реже, и их клинико-генетические характеристики изучены недостаточно. В настоящее время известен генетический дефект только для 30 % болезней из этой группы [1].

Одна из редких форм аутосомно-доминантных СМА характеризуется преимущественным поражением мышц нижних конечностей. Сегодня идентифицированы 3 гена, ответственных за возникновение клинических проявлений данного заболевания: *BICD2*, *TRPV4* и *DYNC1H1* [1–3]. Чаще всего диагностируется вариант СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей (OMIM:158600), обусловленный мутациями в гене *DYNC1H1*, локализованном на хромосоме 14q32.31 [4]. Белковый продукт гена формирует тяжелую цепь цитоплазматического *динеина*, основными функциями которого являются обеспечение ретроградного транспорта разных везикул и органелл вдоль микротрубочек аксонов центральных и периферических нейронов, а также сортировка белков между их апикальной и базолатеральной поверхностями [5, 6]. Первые клинические проявления возникают в широком возрастном диапазоне — с рождения до взрослого возраста и характеризуются поражением мышц дистальных и проксимальных отделов преимущественно нижних конечностей. В большинстве случаев отмечается медленное прогрессирование симптомов, и пациенты сохраняют способность к само-

стоятельной ходьбе до возраста 60–70 лет. Описаны редкие клинические варианты СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей с врожденной деформацией стоп и контрактурами крупных суставов (преимущественно нижних конечностей), препятствующими формированию способности к самостоятельной ходьбе [7, 8].

Идентифицировано более 60 мутаций в гене *DYNC1H1*, приводящих к возникновению нескольких аллельных вариантов, характеризующихся выраженной гетерогенностью клинических проявлений. Самое большое количество мутаций выявлено у больных с двумя нозологическими формами — пороками развития мозга, умственной отсталостью и судорогами (47 %) и СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей (35 %) [9]. В большинстве случаев у пациентов имеются описанные проявления этих двух заболеваний, но в отдельных случаях отмечается сочетание умственной отсталости и СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [10, 11]. Описаны больные с клиническими проявлениями моторно-сенсорной нейропатии (16 %) [12], врожденной катарактой, мышечной гипотонией и пороками развития желудочно-кишечного тракта (2 %) [13], а также со спастической параплегией [14]. Считается, что разнообразие клинических проявлений при мутациях в гене *DYNC1H1* связано с разным влиянием мутаций на функцию белкового продукта гена, однако четкой корреляции типа с локализацией мутаций и характером нарушения функционирования различных белковых доменов до настоящего времени не выявлено. Это диктует необходимость продолжения исследований, направленных на изучение фенотипа больных с разными мутациями в гене *DYNC1H1* и уточнение особенностей патогенетических механизмов возникновения заболевания.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик больных, проживающих на территории России, со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*, выявленными в резуль-

тате проведения секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, электронейромиографию (ЭНМГ) и ДНК-диагностику. Неврологический осмотр проводили по стандартной методике. ЭНМГ-исследование включало анализ скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима, а также анализ потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и спонтанной активности мышечных волокон в мышцах конечностей стандартными методами на электромиографах Keypoint (Дания) и Нейрософт (Россия) двумя независимыми исследователями.

ДНК выделяли по стандартной методике. Секвенирование экзона выполняли на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с применением панели, включающей 4800 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов.

Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности у пробандов и их родителей были исследованы методом прямого автоматического секвенирования с использованием олигонуклеотидных праймеров.

Пациенты или их представители дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

В результате проведения секвенирования экзона выявлены 5 больных из 4 семей с гетерозиготными мутациями в гене *DYNC1H1*. Клинико-генетические характеристики пациентов представлены в таблице.

Первые признаки заболевания у 4 из 5 больных обнаружены с момента начала самостоятельной ходьбы, в возрасте от 1 года 4 мес до 2 лет. Лишь у 1 больной варусную деформацию стоп диагностировали с рождения. Клинические проявления у всех пациентов соответствовали таковым при СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей и характеризовались варусной, вальгусной или эквиварусной деформацией стоп, слабостью и гипотрофией дистальных и проксимальных групп мышц нижних конечностей, нарушением походки, трудностями при подъеме по лестнице и беге, сухожильной гипорефлексией с ног и гипотрофией мышц стоп. У пациентов отмечалась специфическая походка с наклоном туловища вперед и наличием степпажа. Все

они сохранили способность к самостоятельной ходьбе без вспомогательных средств, однако при подъеме с пола использовали приемы Говерса, что свидетельствовало о заинтересованности проксимальных групп мышц ног и тазового пояса. Характерным признаком у всех больных была тугоподвижность в голеностопных суставах. Лишь у 1 больной в возрасте 17 лет в патологический процесс были вовлечены также коленные и тазобедренные суставы. Типичным клиническим проявлением болезни был гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Больные испытывали выраженные затруднения при беге и не могли прыгать. У 3 пациентов отмечались фасцикуляции в языке при отсутствии в других мышечных группах. У всех больных не зарегистрировано вовлечение в патологический процесс мышц рук, однако у 3 пациентов наблюдалась слабость надостных и подостных мышц. Следует отметить, что у всех пациентов до проведения молекулярно-генетического анализа в качестве основного диагноза рассматривалась миелодисплазия поясничного отдела. Для подтверждения этого диагноза было выполнено рентгенологическое обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела спинного мозга. В результате у 3 больных выявлены протрузии диска L5, спондилолистез L5–S1 I степени, что давало основание врачам обосновать диагноз. При ЭНМГ-обследовании у 4 пациентов в мышцах голени и бедра обнаружены признаки хронического денервационно-реиннервационного процесса с наличием ПДЕ увеличенной амплитуды (до 3–9–14 мВ) и длительности, снижением паттерна рекрутирования по нейрогенному типу, а также со спонтанной активностью мышечных волокон малой выраженности. У 1 больного изменения проявлялись только по наличию выпадающих ПДЕ (до 4 ПДЕ имели амплитуду выше нормы при нормальных параметрах средних значений), при этом паттерн рекрутирования был снижен. Полученные ЭНМГ-данные констатировали вовлечение мотонейронов спинного мозга на уровне поясничного утолщения.

При проведении секвенирования экзона у 3 больных зарегистрированы ранее описанные мутации в гетерозиготном состоянии в гене *DYNC1H1*, а у 2 больных (отца и дочери) мутация в гене *динеин* выявлена впервые. У наблюдаемого нами больного с обнаруженной мутацией отмечены типичные признаки СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей при отсутствии расстройств чувствительности и координации, характерных для аксональных вариантов наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН). При проведении ЭНМГ-обследования потенциалы действия сенсорного нерва для икроножного нерва были сохранены.

Нами выявлена только одна мутация в гене *DYNC1H1*, которая не была описана ранее, у пробанда – девочки 8 лет и ее отца 37 лет. С учетом наличия

Клинико-генетические и ЭМГ-характеристики больных со спинальной мышечной атрофией 1-го типа с преимущественным поражением нижних конечностей

Clinical, genetic, and EMG characteristics of patients with spinal muscular atrophy type 1 predominantly affecting the lower extremities

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Возраст на момент осмотра, лет Age at the time of examination, years	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Деформация стоп Feet deformation	Выраженный кифоз в грудном отделе позвоночника Pronounced kyphosis in the thoracic spine	Деформация грудной клетки Rib cage deformation	Коленные рефлексы Knee reflexes	Патология пояснично-крестцового отдела позвоночника Pathology of the lumbosacral spine	Контрактуры суставов Joint contractures
1	Мужской Male	6	1,5 года 1.5 years	Эквиноварусная Equinovarus	+	+	Отсутствуют Absent	+	—
2	Женский Female	17	2 года 2 мес 2 years 2 mnths	Вальгусная Valgus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Коленных, тазобедренных, голеностопных Knee, hip, ankle
3	Мужской Male	4	1 год 4 мес 1 year 4 months	Варусная Varus	—	—	Сохранены Preserved	—	—
4	Женский Female	8	1 год 5 мес 1 year 5 months	Варусная Varus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Голеностопных Ankle
5	Мужской Male	38	2 года 2 years	Варусная Varus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Голеностопных Ankle

Примечание. ЭМГ — электромиография; СРВ — скорость распространения возбуждения; ПД — потенциал действия; N — норма; СА — спонтанная активность мышечных волокон; НП — нейрогенный паттерн рекрутирования двигательных единиц; (+) — минимальная выраженность СА; НД — нет данных.

Note. EMG — electromyography; NCV — nerve conduction velocity; AP — action potential; N — normal; SA — spontaneous activity of motor fibers; NP — neurogenic pattern of motor unit recruitment; (+) — minimal SA; N/A — data not available.

полиморфизма клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *DYNC1H1*, приводим более подробное описание клинических и ЭМГ-характеристик 2 больных с ранее не описанными нуклеотидными заменами.

Пробанд — девочка, 8 лет, с жалобами на нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице и из горизонтального положения. Родилась от первой физиологически протекавшей беременности, в срок, с массой тела 3100 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Раннее развитие пациентки протекало с задержкой темпов набора моторных навыков — голову держала с 3 мес, самостоятельно садилась с 7 мес, самостоятельная ходьба оказалась возможной с 1,5 года. Нарушения походки отмечены с момента начала самостоятельной ходьбы, не могла бегать и прыгать.

При осмотре в возрасте 8 лет (рис. 1) наблюдаются грудной сколиоз, поясничный гиперлордоз, эквиноварусная деформация стоп, нарушение походки по типу «утиной» с наклоном туловища вперед. При вставании

Слабость надостных и подостных мышц Supraspinatus and infraspinatus muscle weakness	Стимуляционная ЭНМГ Stimulatory EMG				Паттерн ЭНМГ игольчатым электродом Needle EMG pattern			Мутация Mutation
	Амплитуда М-ответа, СРВ M response amplitude, NCV	<i>n. peroneus</i>	<i>n. medianus</i>	ПД нерва, СРВ (<i>n. suralis</i>) Nerve A, NCV (<i>n. suralis</i>)	<i>m. Vastus lateralis</i> (CA) <i>m. Vastus lateralis</i> (SA)	<i>m. Tibialis</i> (CA) <i>m. Tibialis</i> (SA)	<i>m. Deltoideus</i> (CA) <i>m. Deltoideus</i> (SA)	
–	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (нет) NP (no)	N	Описана, p.Arg598Cys, c.1792C>T Described, p.Arg598Cys, c.1792C>T
+	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	НД N/A	Описана, p.Arg598Leu, c.1793G>T Described, p.Arg598Leu, c.1793G>T
–	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	N	Описана, p.Arg251His, c.752G>A Described, p.Arg251His, c.752G>A
+	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	N	Не описана, p.Val560Met, c.1678G>A Not described, p.Val560Met, c.1678G>A
+	Снижена Decreased	N	N	Нет ответа No response	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	НП (нет) NP (no)	Не описана, p.Val560Met, c.1678G>A Not described, p.Val560Met, c.1678G>A

с короточек пациентка использует приемы Говерса. Ходьба на пятках невозможна, на носках затруднена. Сухожильные рефлексы с рук не изменены, с ног – отсутствуют. Сила мышц плечевого пояса во всех отделах, дистальных мышц рук и кисти – 5 баллов; в проксимальных мышцах ног – 3,5 балла, в дистальных отделах – до 3 баллов. В позе Ромберга устойчива, однако выявлен интенционный тремор при проведении пальце-носовой пробы. Расстройств чувствительности не отмечено.

При проведении генеалогического анализа обнаружено наличие идентичных жалоб у отца ребенка 38 лет (рис. 2). Интересно отметить, что ребенок наблюдался с диагнозом миелодисплазии, а отец – вертеброгенной дорсопатии.

По данным ЭНМГ-исследования моторных волокон срединного и малоберцового нервов не выявлено отклонений от нормальных значений дистальной латентности, скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответов. Удочери сенсорные ответы при стимуляции



Рис. 1. Фенотип пациентки 4

Fig. 1. Phenotype of the female patient 4

икроножного нерва не отличались от нормы; у отца — не зарегистрированы.

При исследовании мышц ног игольчатыми электродами у дочери и отца отмечены однотипные изменения ПДЕ по нейрогенному типу со значительным увеличением амплитуды потенциалов до 8–14 мВ; у отца аналогичные изменения обнаружены также и в проксимальных мышцах рук. Спонтанная активность мышечных волокон минимальной выраженности зарегистрирована только в мышцах голени у отца; в остальных мышцах не выявлено денервационных изменений и потенциалов фасцикуляций ни у дочери, ни у отца. Полученные результаты были расценены как проявления хронического нейронального процесса с преимущественным вовлечением сегментарных мотонейронов поясничного утолщения.

Таким образом, на основании анамнеза (начало заболевания в детском возрасте в виде задержки моторного развития), данных неврологического осмотра (нарушение походки, снижение коленных рефлексов, тонуса и силы мышц нижних конечностей, деформация стоп), результатов ЭНМГ (наличие заинтересованности мотонейронов спинного мозга в большинстве случаев) у пациентов предполагался один из вариантов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Обсуждение

СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей — группа генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями



Рис. 2. Фенотип пациента 5

Fig. 2. Phenotype of the male patient 5

в 3 генах. Наиболее часто диагностируется 1-й тип, обусловленный мутациями в гене *DYNC1H1*, кодирующем тяжелую цепь динеина, осуществляющего ретроградный аксональный транспорт молекул. Помимо СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, мутации в этом гене могут приводить к возникновению врожденных пороков развития мозга, скелетных деформаций и НМСН 2-го типа. Показано, что белковый продукт гена — тяжелая цепь динеина — состоит из 2 доменов: моторного и хвостового. Считается, что к возникновению СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей и НМСН чаще приводят мутации, нарушающие аминокислотную последовательность хвостового домена белка, а к умственной отсталости и порокам развития мозга — мутации, нарушающие функцию моторного домена тяжелой цепи динеина [15, 16]. Основная функция хвостового домена заключается в осуществлении димеризации белка и его взаимодействия с другими

белками, прежде всего с динактином, а также сцепления с транспортируемыми субстратами, в то время как моторный домен обеспечивает перемещение белкового комплекса в концевой участок микротрубочек, используя энергию молекулы аденозинтрифосфата [11, 17].

Необходимо отметить, что мутации в хвостовом домене белка обнаруживаются как у больных со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, так и при НМСН 2-го типа. Однако клинические проявления заболеваний в значительной степени сходны, особенно на начальных стадиях, что затрудняет проведение их дифференциальной диагностики. Основными дифференциально-диагностическими признаками могут быть расстройства чувствительности, которые выявляются у большинства больных с аксональным вариантом НМСН и не отмечены при СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей. Так, при стимуляционной ЭНМГ у пораженных отца и дочери обнаружены различия в регистрации сенсорных ответов – они не отличались от нормы у 8-летней дочери и отсутствовали у 38-летнего отца.

Все больные до проведения секвенирования экзона наблюдались с диагнозом миелодисплазии, причем при выполнении МРТ спинного мозга у 4 из них выявлялись протрузии и/или спондилолистез поясничных позвонков. К сожалению, нам не удалось получить снимки МРТ больных. Результаты могут свидетельствовать как о гипердиагностике, так и о том, что патология позвоночника может быть одним из характерных симптомов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей. В пользу последнего предположения косвенно могут свидетельствовать данные, полученные J. Punetha и соавт., которые наблюдали больного со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутацией в гене *DYNC1H1*, в сочетании с патологией позвонков в поясничном отделе (*lumbar hemivertebrae*) [18]. Наличие подобной патологии позволяет предположить СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей среди больных с диагнозом миелодисплазии. Кроме того, у 1 больной в нашей выборке и у нескольких пациентов, описанных в литературе, первые симптомы возникали с рождения и характеризовались варусной деформацией стоп. Эти наблюдения позволили E. Mercuri и соавт. предположить, что у части пациентов с врожденной деформацией стоп и кистей, сходной с таковой при артрогрипозе, могут быть выявлены мутации в гене *DYNC1H1* [19].

Гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена *DYNC1H1* (с.752G>A), приводящая к замене аминокислоты в позиции 251 белка (p.Arg251His, NM_001376.4), обнаруженная нами у больного 3, зарегистрирована T. Antoniadis и соавт. при проведении секвенирования

экзона в выборке пациентов с НМСН 2-го типа [20]. К сожалению, авторы не приводят клинические и ЭНМГ-характеристики больного с данной мутацией. Однако другая гетерозиготная мутация, приводящая к замене аминокислоты в той же позиции (p.Arg251Cys) описана S. Chan и соавт. у пациента со СМА с преимущественным поражением нижних конечностей [21]. Аналогичная ситуация, обнаруженная при гетерозиготной мутации с. 1792C>T в экзоне 8 гена *DYNC1H1*, приводящей к замене аминокислоты в позиции 598 белка (p.Arg598Cys, NM_001376.4), выявлена нами у больного 1. Гетерозиготная мутация обнаружена J. Punetha и соавт. у пациентов со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [18], а K. Peeters и соавт. зарегистрировали ее у больного с НМСН 2-го типа [22]. Третья мутация (с.1793G>T), приводящая к замене аминокислоты в позиции 598 белка (p.Arg598Leu, NM_001376.4) и выявленная нами у пациентки 2, описана ранее M. Scoto и соавт. у больного с типичными проявлениями СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [2].

У всех наблюдаемых пациентов в процессе предварительного ЭНМГ-обследования игольчатыми электродами отмечены изменения, аналогичные описанным в литературе, – хронический денервационно-реиннервационный процесс с характерным снижением паттерна рекрутирования ПДЕ увеличенной амплитуды в мышцах ног (в 1 случае амплитуда ПДЕ в *m. quadriceps* была увеличена до 20 мВ [7]) на фоне сохранной проводящей функции моторных и сенсорных волокон периферических нервов [18, 23, 24]. Следует отметить, что в литературе есть сообщения о снижении проводящей функции по нервам ног в редких случаях, например по большеберцовому нерву у 1 пациента [14], что не может иметь решающего диагностического значения при оценке совокупности нейрофизиологических изменений. Отсутствие потенциалов действия икроножного нерва у отца пробанда 38 лет, имеющего длительное время деформацию стоп, ставит под сомнение информативность обнаруженной аномалии. Нейрогенный паттерн изменения подтверждается результатами биопсии мышц бедра [7, 14, 23].

Заключение

Полученные нами результаты и анализ данных литературы позволяют высказать предположение о значительном диапазоне клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *DYNC1H1*. Помимо типичных клинических проявлений СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, у пациентов могут диагностироваться НМСН 2-го типа, миелодисплазия и врожденный артрогрипоз, что необходимо учитывать при проведении диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Neveling K., Martinez-Carrera L.A., Hölker I. et al. Mutations in BICD2, which encodes a Goldin and important motor adaptor, cause congenital autosomal-dominant spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2013;92(6):946–54. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.011. PMID: 23664116.
- Scoto M., Rossor A.M., Harms M.B. et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of *DYNC1H1*-associated spinal muscular atrophy. *Neurology* 2015;84(7):668–79. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001269. PMID: 25609763.
- Astrea G., Brisca G., Fiorillo C. et al. Muscle MRI in TRPV4-related congenital distal SMA. *Neurology* 2012;78(5):364–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245295a. PMID: 22291064.
- van der Vleuten A.J., van Ravenswaaij-Arts C.M., Frijns C.J. et al. Localisation of the gene for a dominant congenital spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs to chromosome 12q23–q24. *Eur J Hum Genet* 1998;6(4):376–82. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200229. PMID: 9781046.
- Allan V.J. Cytoplasmic dynein. *Biochem Soc Trans* 2011;39(5):1169–78. DOI: 10.1042/BST0391169. PMID: 21936784.
- Schiavo G., Greensmith L., Hafezparast M., Fisher E.M. Cytoplasmic dynein heavy chain: the servant of many masters. *Trends Neurosci* 2013;36(11):641–51. DOI: 10.1016/j.tins.2013.08.001. PMID: 24035135.
- Harms M.B., Allred P., Gardner R. et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology* 2010;75(6):539–46. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec800c. PMID: 20697106.
- Tsurusaki Y., Saitoh S., Tomizawa K. et al. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics* 2012;13(4):327–32. DOI: 10.1007/s10048-012-0337-6. PMID: 22847149.
- Willemsen M.H., Vissers L.E., Willemsen M.A. et al. Mutations in *DYNC1H1* cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet* 2012;49(3):179–83. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100542. PMID: 22368300.
- Poirier K., Lebrun N., Broix L. et al. Mutations in *TUBG1*, *DYNC1H1*, *KIF5C* and *KIF2A* cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013;45(6):10.1038/ng.2613. DOI: 10.1038/ng.2613. PMID: 23603762.
- Fiorillo C., Moro F., Yi J. et al. Novel dynein *DYNC1H1* neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat* 2014;35(3):298–302. DOI: 10.1002/humu.22491. PMID: 24307404.
- Weedon M.N., Hastings R., Caswell R. et al. Exome sequencing identifies a *DYNC1H1* mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2011;89(2):308–12. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.07.002. PMID: 21820100.
- Gelineau-Morel R., Lukacs M., Weave K.N. et al. Stottmann congenital cataracts and gut dysmotility in a *DYNC1H1* dyneinopathy patient. *Genes (Basel)* 2016;7(10):85. DOI: 10.3390/genes7100085. PMID: 27754416.
- Strickland A.V., Schabhuhtl M., Offenbacher H. et al. Mutation screen reveals novel variants and expands the phenotypes associated with *DYNC1H1*. *J Neurol* 2015;262(9):2124–34. DOI: 10.1007/s00415-015-7727-2. PMID: 26100331.
- Beecroft S.J., McLean C.A., Delatycki M.B. et al. Expanding the phenotypic spectrum associated with mutations of *DYNC1H1*. *Neuromuscul Disord* 2017;27(7):607–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.011. PMID: 28554554.
- Hoang H.T., Schlager M.A., Carter A.P., Bullock S.L. *DYNC1H1* mutations associated with neurological diseases compromise processivity of dynein-dynactin-cargo adaptor complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(9):E1597–606. DOI: 10.1073/pnas.1620141114. PMID: 28196890.
- Lipka J., Kuijpers M., Jaworski J., Hoogenraad C.C. Mutations in cytoplasmic dynein and its regulators cause malformations of cortical development and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2013;41(6):1605–12. DOI: 10.1042/BST20130188. PMID: 24256262..
- Punetha J., Monges S., Franchi M.E. et al. Exome sequencing identifies *DYNC1H1* variant associated with vertebral abnormality and spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Pediatr Neurol* 2015;52(2):239–44. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.003. PMID: 25484024.
- Mercuri E., Messina S., Kinali M. et al. Congenital form of spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs: a clinical and muscle MRI study. *Neuromuscul Disord* 2004;14(2):125–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2003.09.005. PMID: 14733958.
- Antoniadi T., Buxton C., Dennis G. et al. Application of targeted multi-gene panel testing for the diagnosis of inherited peripheral neuropathy provides a high diagnostic yield with unexpected phenotype-genotype variability. *BMC Med Genet* 2015;16:84. DOI: 10.1186/s12881-015-0224-8. PMID: 26392352.
- Chan S., Ip J., Mak C. et al. Lower extremity predominance spinal muscular atrophy by *DYNC1H1* mutation. Conference: 29th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society. Hong Kong, 2016.
- Peeters K., Bervoets S., Chamova T. et al. Novel mutations in the *DYNC1H1* tail domain refine the genetic and clinical spectrum of dyneinopathies. *Hum Mutat* 2015;36(3):287–91. DOI: 10.1002/humu.22744. PMID: 25512093.
- Niu Q., Wang X., Shi M., Jin Q. A novel *DYNC1H1* mutation causing spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurol Genet* 2015;1(2):e20. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000017. PMID: 27066557.
- Ding D., Chen Z., Li K. et al. Identification of a de novo *DYNC1H1* mutation via WES according to published guidelines. *Sci Rep* 2016;6:20423. DOI: 10.1038/srep20423. PMID: 26846447.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

С.С. Никитин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;

Ф.А. Коновалов: анализ полученных данных;

И.А. Акимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali E: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

S.S. Nikitin: obtaining data for analysis, article writing;

F.A. Konovalov: analysis of the obtained data;
I.A. Akimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.A. Korostelev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
С.С. Никитин: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
Ф.А. Коновалов: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
И.А. Акимова: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

ORCID of authors

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
F.A. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

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

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

Информированное согласие. Все пациенты или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients and their parents gave written informed consent to participate in the study.

Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за пациенткой с феноменом фокальной констрикции лучевого нерва по типу «песочные часы»

Д.С. Дружинин¹, Е.С. Наумова², С.С. Никитин²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Дмитрий Сергеевич Дружинин druzhininds@gmail.com

Представлено проспективное клинико-сонографическое наблюдение за женщиной 29 лет с острой нейропатической болью по ходу лучевого нерва и в последующем выявленным феноменом фокальной констрикции по типу «песочные часы» на уровне локтевого сгиба. Динамическое исследование проводилось с уровня максимальной концентрации болевого синдрома (локтевой сгиб), начиная с 3-х суток от момента развития симптомов в течение 15 мес. При первичном обращении, несмотря на выраженность болевого синдрома и пареза разгибателей кисти и пальцев, не обнаружено явных изменений сонографической картины лучевого нерва. В ходе динамического наблюдения участок фокальной констрикции периферического нерва обнаружен на 30-е сутки, мульти-сегментарной констрикции — на 57-е сутки, при этом полученные изменения не коррелировали с характером восстановления неврологического дефицита. При сканировании лучевого нерва через 9 и 15 мес от начала болезни на участке интереса обнаружено равномерное уменьшение диаметра нерва, которое, в свою очередь, приводит к невозможности визуализировать фокальную констрикцию периферического нерва.

Ключевые слова: фокальная констрикция периферического нерва, нейропатическая боль, ультразвуковое исследование периферических нервов, лучевой нерв

Для цитирования: Дружинин Д.С., Наумова Е.С., Никитин С.С. Проспективное клинико-сонографическое наблюдение за пациенткой с феноменом фокальной констрикции лучевого нерва по типу «песочные часы». *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):68–74.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-68-74

Prospective clinical and sonographic observation of the patient with hourglass-like focal radial nerve constriction

D.S. Druzhinin¹, E.S. Naumova², S.S. Nikitin²

¹Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl' 150000, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

This prospective clinical and sonographic observation of the 29 y.o. woman with acute neuropathic pain along the course of the radial nerve, who was later diagnosed with hourglass-like focal radial nerve constriction at the level of the inner fold of the elbow. Dynamic observation was carried out at the level of the most severe pain (at the inner fold of the elbow), starting from the 3rd day after onset of symptoms and within 15 months. At the time of patient's admission pain syndrome and paresis of extensor muscles of the hand and fingers were significantly pronounced, but we didn't detect any sonographic changes of the radial nerve. During dynamic observation the segment of focal peripheral nerve constriction has been detected on the 30th day of observation and the portion of multisegmental constriction on the 57th day of observation, but the observed changes did not correlate with the rate of neurologic deficit restoration. On the scans of the radial nerve obtained 9 and 15 months after disease onset the uniform decrease in the nerve diameter was evident, which made it impossible to visualize focal peripheral nerve constriction.

Key word: focal constriction of peripheral nerve, neuropathic pain, ultrasound of peripheral nerve, radial nerve

For citation: Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Prospective clinical and sonographic observation of the patient with hourglass-like focal radial nerve constriction. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):68–74.

Синдром острой мононейропатии, сопровождающейся нейропатической болью, является состоянием, этиология которого часто остается невыясненной. Общепринятые нейрофизиологические методы, а также нейровизуализация периферических нервов, как правило, не обнаруживают специфических изменений, позволяющих рассматривать конкретный случай в рамках той или иной нозологической формы. В 1966 г. опубликовано наблюдение с описанием случайной находки фокальной констрикции периферического нерва (ФКПН) по типу «песочных часов» у пациента, направленного на хирургическое лечение по поводу острой нейропатии лучевого нерва [1]. В последующем случаи ФКПН были описаны и другими хирургами [2–8], а также представлены результаты сопоставления операционных находок с результатами изменения нерва по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии на том же уровне [9–13], при этом не проводилось системной оценки обнаруженных изменений. Вопрос о структурных и функциональных нарушениях периферического нерва при острых мононейропатиях до сих пор остается открытым. Это связано с относительной редкостью этих состояний, а также с тем, что используемые рутинные методы диагностики в дебюте болезни не имеют необходимой разрешающей способности для их обнаружения. Представлено проспективное наблюдение в течение 15 мес за пациенткой с синдромом острой болевой мононейропатии лучевого нерва, у которой вне острого периода по данным УЗИ выявлена ФКПН.

При каждом визите с информированного согласия пациентки документировали моторный дефицит, оценивали выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). В момент обращения и в последующем силу мышц оценивали по шкале British Medical Research Council, MRC. Электромиографическое (ЭМГ) исследование проводили на миографе «Нейрософт-МВП» (Россия) по стандартной методике. УЗИ периферических нервов выполняли на ультразвуковом сканере Sonoscare S20 (Китай) в режиме серой шкалы с линейным датчиком в диапазоне частот 8–15 МГц двумя независимыми исследователями. При визуальном выявлении изменения нерва по типу ФКПН определяли диаметр проксимального и дистального участков на расстоянии не более 0,5 см от места максимального сужения.

Оценка сонографических изменений участка нерва в течение 15 мес свидетельствует о том, что в рассматриваемом случае ФКПН является динамическим процессом. Предпринята попытка выделения сонографических критериев ФКПН.

Клинический случай

Пациентка Е., 29 лет, проснулась ночью от острой, непереносимой локальной боли в области локтевого

сгиба по латеральной поверхности левой руки. Боль иррадиировала по тыльной поверхности кисти. Утром пациентка отметила отсутствие движений в мышцах разгибателей запястья и пальцев при неизменной выраженности болевого синдрома. При осмотре на 3-й день от начала болезни пациентка предъявляла жалобы на жгучую стреляющую интенсивную боль в области локтевого сгиба с иррадиацией по тыльной поверхности предплечья и кисти, отсутствие движений в мышцах разгибателей кисти и пальцев, вынужденное положение руки с приведением к груди для облегчения болевого синдрома. Во всех остальных мышечных группах пораженной и контралатеральной руки моторных и сенсорных нарушений не обнаружено.

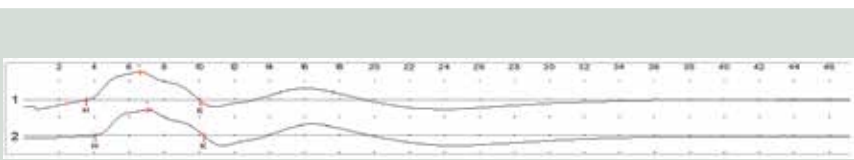
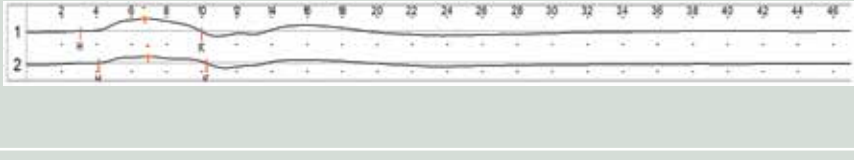
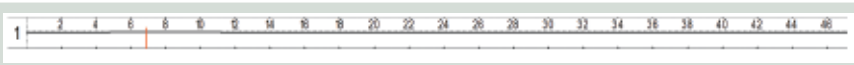
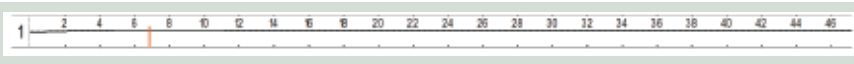
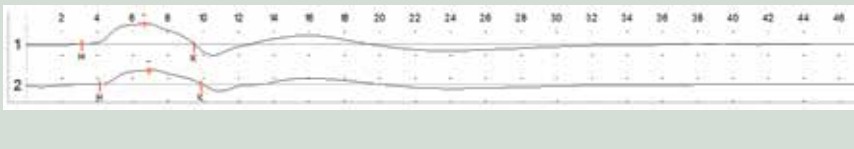
По данным ЭМГ-исследования не выявлено изменений амплитуды и длительности М-волны, скорости проведения и асимметрии параметров при тестировании срединного, локтевого и лучевого нервов с 2 сторон через 3 дня от начала болезни. При исследовании сенсорных волокон перечисленных нервов также обнаружены нормальные значения их потенциала действия. Пациентке был установлен предварительный диагноз невралгической амиотрофии, рекомендовано симптоматическое лечение нейропатического болевого синдрома (прегабалин в дозе 300 мг/сут), а также повторный осмотр через 10 дней. В последующем осмотр и обследование проводились во время визитов, которые носили несистематический характер в связи с тем, что пациентка самостоятельно определяла время посещения относительно дебюта болезни (табл. 1, 2, рис. 1, 2).

При осмотре на 16-й день отмечены плегия мышц разгибателей кисти, нейропатический болевой синдром исходной интенсивности по ВАШ, вынужденное положение руки. При осмотре на 30-е сутки в покое болезненности нет, при пальпации боль до 6 баллов (по ВАШ) с иррадиацией до средней трети предплечья. Мышечная сила: лучевой разгибатель запястья (ECR) – М1, разгибание пальцев – М0. На 57-е сутки наблюдения отмечено увеличение мышечной силы ECR до М4, мышца, разгибающая мизинец (EI), – М1, общий разгибатель пальцев (EDC) – М0; боли в покое нет, при пальпации ее выраженность уменьшается до 1 балла (по ВАШ) на 79-е сутки наблюдения и полностью исчезает при осмотре через 9 мес. Функция общего разгибателя запястья восстановилась к 9 мес до М4, EDC и EI – М3 и не изменилась при последнем визите через 4 мес. За период наблюдения пациентка не получала лечения, кроме симптоматической терапии прегабалином.

При повторных ЭМГ и УЗИ (см. табл. 1, 2) отмечены снижение амплитуды М-волны и потенциала действия лучевого нерва вплоть до полного отсутствия вызванного моторного ответа на 30-е сутки и последующая регистрация ответа на 371-е сутки от развития болезни. Проведено УЗИ периферических нервов и плечевого сплетения. При первичном и последующем наблюдении площадь поперечного сечения

Таблица 1. Результаты ЭМГ-исследования у пациентки Е.

Table 1. Results of EMG test in patient E.

День Day	Кривые Curves	Параметры ЭМГ EMG parameters
3-й 3 rd		A1 – 4,01 мВ A2 – 3,54 мВ СРВ – 56 м/с ДЛ – 3,15 мс A1 – 4.01 mV A2 – 3.54 mV NCV – 56 m/s DL – 3.15 ms
16-й 16 th		A1 – 3,21 мВ A2 – 2,01 мВ СРВ – 55 м/с ДЛ – 3,15 мс A1 – 3.21 mV A2 – 2.01 mV NCV – 55 m/s DL – 3.15 ms
30-й 30 th		A1, A2 – 0 мВ A1, A2 – 0 mV
49-й 49 th		A1, A2 – 0 мВ A1, A2 – 0 mV
371-й 371 st		A1 – 3,10 мВ A2 – 2,13 мВ СРВ – 56 м/с ДЛ – 3,15 мс A1 – 3.10 mV A2 – 2.13 mV NCV – 56 m/s DL – 3.15 ms

Примечание. ЭМГ – электромиография; СРВ – скорость распространения возбуждения; ДЛ – дистальная латентность.
Note. EMG – electromyography; NCV – nerve conduction velocity; DL – distal latency.



Рис 1. Осмотр пациентки Е.: а – при первом обращении (на 3-и сутки от начала болезни (27.10.2018)); б – через 2,5 мес наблюдения (на 79-е сутки (11.01.2018)). ECR – m. Extensor Carpi Radialis; EI – Extensor Indicis; EDC – Extensor Digitorum Communis

Fig 1. Examination of patient E.: а – the first visit (on day 3 (27.10.2018)); б – 2.5 months of observation (on day 79 (11.01.2018)). ECR – m. Extensor Carpi Radialis; EI – Extensor Indicis; EDC – Extensor Digitorum Communis

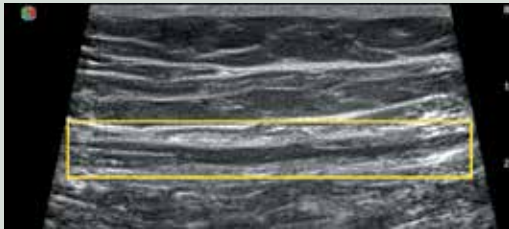
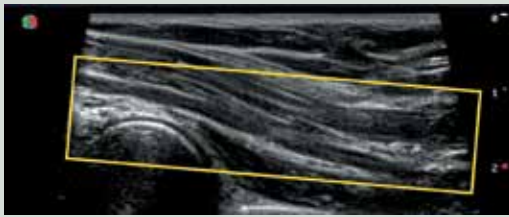
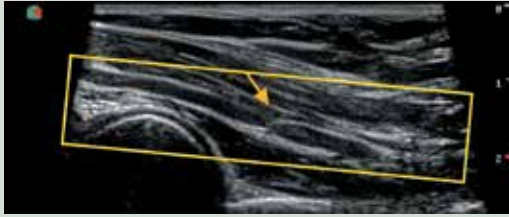
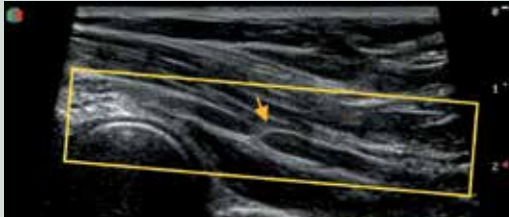
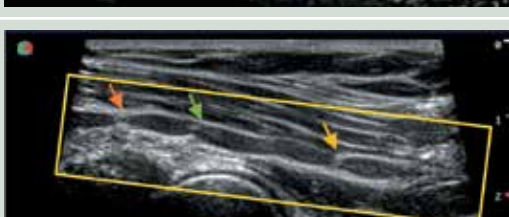
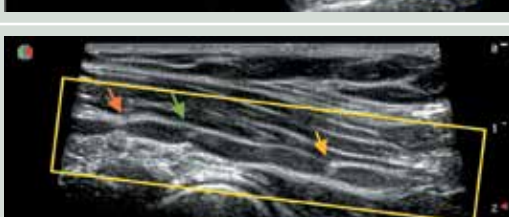
спинномозговых нервов плечевого сплетения, срединного и локтевого нервов обеих рук не отличалась от нормальных значений. Результаты клинико-сонографического обследования на разных сроках представлены в табл. 1.

При обращении на 3-и сутки от начала болезни по данным УЗИ левого лучевого нерва его сонографическая структура не отличалась от нормы. Отсутствие

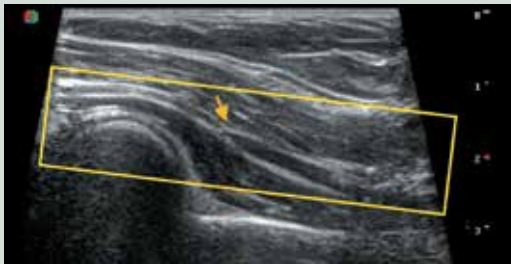

изменений левого лучевого нерва также отмечено и на 16-й день.

На 30-й день от начала болезни по данным УЗИ впервые обнаружено изменение внешнего контура нерва по типу ФКПН (см. табл. 1). Диаметр нерва на участке констрикции составил менее 0,3 мм, что выходит за пределы интервала измерений, позволяющих определить достоверную величину при заданной разрешающей

Таблица 2. Клинико-сонографические изменения у пациентки Е. на разных сроках наблюдения
Table 2. Clinical and sonographic changes in patient E. at various times of observation

День Day	Боль, число баллов по визуально-аналоговой шкале Points per the visual analogue scale	Оценка по шкале British Medical Research Council Evaluation per the British Medical Research Council scale			Диаметр нерва проксимальнее констрикции/дистальнее констрикции, мм Nerve diameter proximally to constriction/distally to constriction, mm	Ультразвуковое изображение (положение датчика ±1,5 см по латеральной поверхности локтевого сгиба, стрелка указывает участок ФКПН) Ultrasound image (transducer location ±1.5 cm along the lateral surface of the bend of the arm, arrow points at FCPN)
		ECR	ExI	EDC		
3-й 3 rd	8–6*	M0	M0	M0	2,5	
16-й 16 th	8–6*	M0	M0	M0	2,6	
30-й 30 th	6–4**	M1	M0	M0	2,7/2,6	
49-й 49 th	5**	M2	M1	M0	3,1/3,3	
57-й 57 th	4**	M4	M1	M1	3,2/3,3	
79-й 79 th	1**	M4	M1	M1	3,2/3,1	

Окончание табл. 2
End of table 2

День Day	Боль, число баллов по визуально-аналоговой шкале Points per the visual analogue scale	Оценка по шкале British Medical Research Council Evaluation per the British Medical Research Council scale			Диаметр нерва проксимальнее констрикции/дистальнее констрикции, мм Nerve diameter proximally to constriction/distally to constriction, mm	Ультразвуковое изображение (положение датчика ±1,5 см по латеральной поверхности локтевого сгиба, стрелка указывает участок ФКПН) Ultrasound image (transducer location ±1.5 cm along the lateral surface of the bend of the arm, arrow points at FCPN)
		ECR	ExI	EDC		
278-й 278 th	0	M4	M3	M2	1,6/1,4	
371-й 371 st	0	M4	M3	M2	1,6/1,3	

*Оценка боли в покое. **Оценка выраженности вызванной боли при надавливании в проекции нерва.

*Evaluation of pain at rest. **Evaluation of pain while pressure is applied in the nerve projection.

Примечание. ECR – Extensor Carpi Radialis; EI – Extensor indicis; EDC – Extensor Digitorum communis; ФКПН – фокальная констрикция периферического нерва.

Note. ECR – Extensor Carpi Radialis; EI – Extensor indicis; EDC – Extensor Digitorum communis; FCPN – focal constriction of the peripheral nerve.

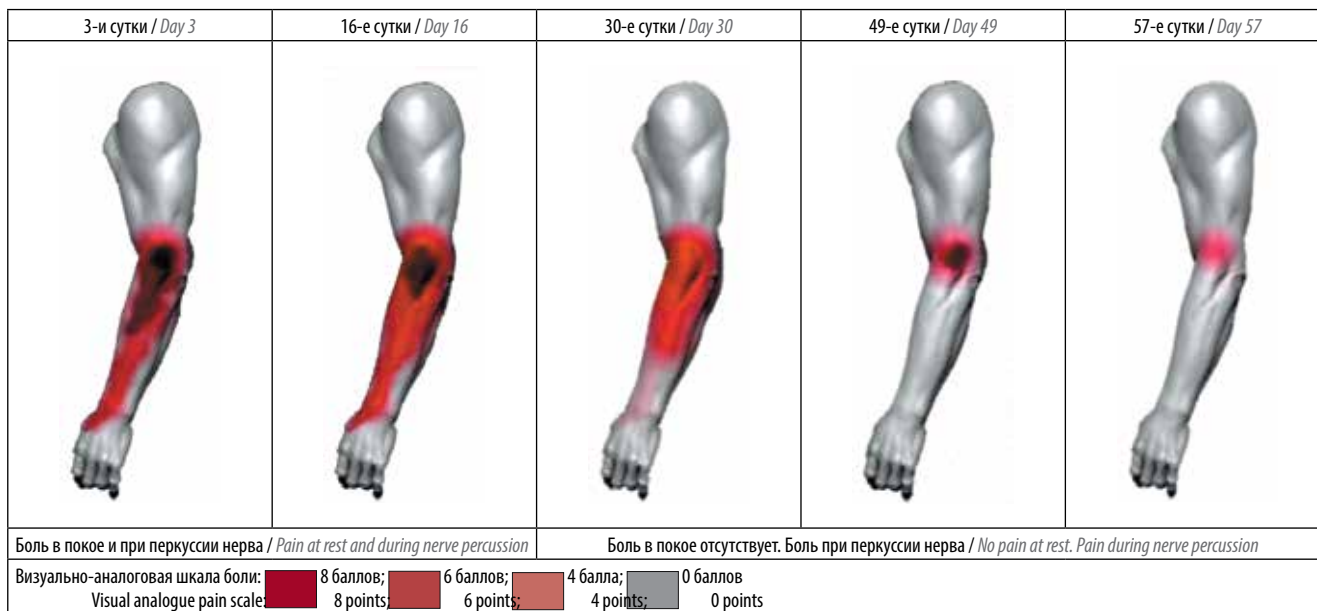


Рис. 2. Схематическое отображение распространения и выраженности болевого синдрома у пациентки E.

Fig. 2. Diagram of pain syndrome expansion and manifestation in patient E.

способности сканера. Область констрикции нерва оставалась неизменной на 49-й день наблюдения, а на 57-й день от начала болезни по данным УЗИ в области интереса выявлена динамика изменения лучевого нерва с появлением множественных участков ФКПН на том же участке нерва.

Диаметр лучевого нерва проксимальнее и дистальнее места констрикции на уровне локтевого сгиба до 57-х суток наблюдения варьировал в пределах от 2,5 до 3,3 мм (по сравнению с контралатеральной стороной 3,0 мм). На 79-й день от начала болезни диаметр проксимального и дистального участков нерва составил 3,2 и 3,1 мм соответственно с уменьшением к 278-му дню наблюдения до 1,6 и 1,4 мм и к 371-му дню до 1,6 и 1,3 мм.

При сканировании лучевого нерва через 9 и 15 мес от начала болезни на участке интереса выявлено равномерное уменьшение диаметра нерва, которое, в свою очередь, приводит к невозможности визуализировать ФКПН. С учетом определения констрикции как участка сужения минимальной протяженности обнаруженное изменение не может рассматриваться как фокальное изменение нерва.

Обсуждение

Проспективное наблюдение в течение 15 мес за пациенткой с синдромом острой болевой нейропатии лучевого нерва, которая самостоятельно определяла сроки посещения врача, позволило оценить динамику клинической картины, а также обнаружить ФКПН по данным УЗИ и проследить эволюцию изменения нерва от момента обнаружения до восстановления диаметра нерва с невозможностью различить ранее выявленные изменения. Выраженность болевого синдрома и моторного дефицита не совпадала по времени с изменениями лучевого нерва по данным УЗИ. По результатам ЭМГ-исследования выявлено уменьшение моторного и сенсорного ответа нерва вплоть до его полного отсутствия в период с 16-го по 30-й день и позже.

Обнаружение ФКПН при ультразвуковом сканировании возможно в период 16–30-го дня от момента развития болевого синдрома и позднее, тогда как

на ранних этапах структура нерва не отличается от нормальных значений, несмотря на выраженный характер болевого синдрома. В период 1–3 мес возможно появление дополнительных участков констрикции в сочетании с небольшим увеличением площади поперечного сечения нерва. При наблюдении позднее 9 мес дифференцировать участок ФКПН становится затруднительно в связи с уменьшением диаметра нерва в 3 раза от исходного. При продольном ультразвуковом сканировании участок нерва, ранее дифференцируемый как ФКПН, определяется в виде локального изменения эхогенности, с невозможностью измерить участок констрикции.

Острое развитие нейропатической боли с формированием пlegии в короткие сроки не позволяет однозначно остановиться на диагнозе невралгической амиотрофии, несмотря на то, что в литературе подобные случаи расцениваются рядом авторов в рамках этого заболевания [9, 13, 14].

Моторный неврологический дефицит до 1 мес наблюдения складывался из паралича разгибателей запястья и пальцев с появлением первых признаков движения в лучевом разгибателе запястья к 30-м суткам наблюдения, разгибателе указательного пальца к 49-м суткам и общем разгибателе пальцев к 57-м суткам. Последовательное включение указанных мышц в разные сроки может быть объяснено разным удалением от очага поражения нерва.

На основании приведенного наблюдения под ФКПН следует понимать локальный участок сужения (уменьшение диаметра менее 0,3 мм) при неизменных диаметрах на участках $\pm 0,5$ см, выявляемый в период 1–9 мес от момента манифестации болевого синдрома. Это требует дальнейшей проверки на большем статистическом материале с использованием унифицированного протокола УЗИ. Наблюдение показало, что эволюция ФКПН с невозможностью ее обнаружения на поздних сроках наблюдения вероятно связана с расширением участка поражения нерва, что может соответствовать неполному клиническому улучшению утраченной функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abe T., Hoshiko M., Shinohara N. et al. Isolated paralysis of the deep branch of the radial nerve thought to be the entrapment neuropathy [in Japanese]. *Rinsho Seikei Geka* 1966;1:617–21.
2. Nagano A., Shibata K., Tokimura H. et al. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constriction within the main trunk of the median nerve. *J Hand Surg Am* 1996;21(2):266–70. DOI: 10.1016/S0363-5023(96)80114-6. PMID: 8683060.
3. Loizides A., Baur E.M., Plaikner M., Gruber H. Triple hourglass-like fascicular constriction of the posterior interosseous nerve: a rare cause of PIN syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(5):635–7. DOI: 10.1007/s00402-015-2177-y. PMID: 25697815.
4. Wu G., Li C., Sun H. et al. Hourglass-like constriction of the musculocutaneous nerve: case report. *J Hand Surg Am* 2010;35(10):1652–4. DOI: 10.1016/j.jhssa.2010.07.008. PMID: 20888501.
5. Vignasio A., Marcoccio I. Homolateral hourglass-like constrictions of the axillary and suprascapular nerves: case report. *J Hand Surg Am* 2009;34(10):1815–20. DOI: 10.1016/j.jhssa.2009.07.016. PMID: 19897320.
6. Oberlin C., Shafi M., Diverres J.P. et al. Hourglass-like constriction of the axillary nerve: report of two patients. *J Hand Surg Am* 2006;31(7):1100–4. DOI: 10.1016/j.jhssa.2006.03.007. PMID: 16945710.

7. Hosi K., Ochiai N., Shinoda H. et al. Median nerve palsy with hourglass deformed funiculi: a case report [in Japanese]. *Rinsho Useikeigeka* 1993;28:1171–4.
8. Västamäki M. Prompt interfascicular neurolysis for the successful treatment of hourglass-like fascicular nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2002;36(2):122–4. DOI: 10.1080/028443102753575329. PMID: 12038206.
9. Arányi Z., Csillik A., Dévay K. Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve* 2015;52(4):503–11. DOI: 10.1002/mus.24615. PMID: 25703205.
10. Qi H.T., Wang X.M., Li S.Y. et al. The role of ultrasonography and MRI in patients with non-traumatic nerve fascicle torsion of the upper extremity. *Clin Radiol* 2013;68(9):479–83. DOI: 10.1016/j.crad.2013.03.021. PMID: 23622794.
11. Nakashima Y., Sunagawa T., Shinomiya R., Ochi M. High-resolution ultrasonographic evaluation of “hourglass-like fascicular constriction” in peripheral nerves: a preliminary report. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(7):1718–21. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.12.011. PMID: 24613638.
12. Pan Y.W., Wang S., Tian G. et al. Typical brachial neuritis (Parsonage-Turner syndrome) with hourglass-like constrictions in the affected nerves. *J Hand Surg Am* 2011;36(7):1197–203. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.03.041. PMID: 21601996.
13. Hobson-Webb L.D., Padua L. Ultrasound of focal neuropathies. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(2):94–102. DOI:10.1097/WNP.000000000000233. PMID: 27035249.
14. Yasunaga H., Shiroishi T., Ohta K. et al. Fascicular torsion in the median nerve within the distal third of the upper arm: three cases of nontraumatic anterior interosseous nerve palsy. *J Hand Surg Am* 2003;28(2):206–11. DOI: 10.1053/jhsu.2003.50021. PMID:12671849.

Вклад авторов

Д.С. Дружинин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста;

Е.С. Наумова: анализ и интерпретация данных, написание текста;

С.С. Никитин: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors' contributions

D.S. Druzhinin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

E.S. Naumova: data analysis and interpretation, article writing;

S.S. Nikitin: verification of critically important intellectual content, final approval of the article before publication.

ORCID авторов

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

Е.С. Наумова: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

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

ORCID of authors

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

E.S. Naumova: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 09.06.2018. **Принята к публикации:** 12.06.2018.

Article received: 09.06.2018. **Accepted for publication:** 12.06.2018.

Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной

С.А. Курбатов^{1,2}, Т.Б. Миловидова³, В.П. Федотов⁴, А.Ф. Муртазина²,
Г.Е. Руденская³, О.А. Щагина³, А.В. Поляков³

¹АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018 Воронеж, пл. Ленина, 5А;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр
«Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский проспект, 151

Контакты: Айсылу Фанзировна Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Введение. Наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН) – генетически гетерогенная группа заболеваний периферических нервов, характеризующихся постепенным развитием слабости, гипо-/атрофии мышц, чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей. Среди рецессивных форм в настоящее время наиболее распространенной является НМСН, ассоциированная с изменениями в гене *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН).

Цель исследования – представить наблюдение семейного случая аксональной *GDAP1*-НМСН с необычной родословной.

Материалы и методы. Проведены клинические, электрофизиологические и молекулярно-генетические исследования больных *GDAP1*-НМСН и здоровых членов семьи.

Результаты. Представлено описание семьи с аутосомно-рецессивной *GDAP1*-НМСН с больными в двух не следующих друг за другом поколениях, мутациями как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Заключение. Особенностью случая является обнаружение больных не только в одном поколении, что характерно для рецессивных форм, а в двух не следующих друг за другом поколениях. Такой тип наследования обусловлен наличием у внука пробанда мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтверждено молекулярно-генетическим анализом. Описанное наблюдение показывает необходимость проведения полного анализа гена *GDAP1* или выявления 2 мутаций в транс-положении независимо от предполагаемого типа наследования для корректного медико-генетического консультирования и профилактики повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Интересно отметить многократно возникавшие инсультоподобные эпизоды у 2 больных членов семьи, что при *GDAP1*-НМСН ранее не было описано. Известны случаи нарушения мозгового кровообращения при изменениях в гене *MFN2*, ответственном за развитие НМСН и так же, как и *GDAP1*, влияющем на функцию митохондрий в нервных клетках.

Ключевые слова: наследственная моторная сенсорная нейропатия, ген *GDAP1*, рецессивный тип наследования, острое нарушение мозгового кровообращения

Для цитирования: Курбатов С.А., Миловидова Т.Б., Федотов В.П. и др. Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):75–83.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83

A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy

S.A. Kurbatov^{1,2}, T.B. Milovidova³, V.P. Fedotov⁴, A.F. Murtazina², G.E. Rudenskaya³, O.A. Shchagina³, A.V. Polyakov³

¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; 5A Lenina Ploshchad', Voronezh 394018, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

⁴Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh 394066, Russia

Background. Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN) are a genetically diverse group of disorders of the peripheral nerves characterized by gradual development of weakness, muscular hypo-/atrophy, sensory disturbances in distal areas of the extremities. Currently among the recessive forms, the most prevalent HMSN is associated with the ganglioside-induced differentiation associated-protein 1 (*GDAP1*) gene (*GDAP1*-HMSN).

The objective is to present an observation of a family case of HMSN type IVA with unusual genealogy.

Materials and methods. Clinical, electrophysiological, and genetic characteristics of a Russian family with *GDAP1*-HMSN were examined.

Results. We describe a family with autosomal recessive HMSN and unusual genealogy due to homozygous and compound heterozygous mutations of *GDAP1*.

Conclusion. The particularity of the described family case is the unusual genealogy with the patients in two non-consecutive generations. This type of inheritance is caused by presence of mutations in compound heterozygous state in the proband's grandson which was confirmed by genetic analysis. The presented case demonstrates the importance and necessity of full analysis of the *GDAP1* gene or identification of 2 mutations in trans-position in the proband and subsequent assessment of possible risks for future generations. Multiple stroke-like episodes in the 2 affected members of the family are described that have not been previously reported for *GDAP1*-HMSN. Stroke has been presented in HMSN associated with mitofusin-2 gene which also as *GDAP1*, affects mitochondrial function in the neurons.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy, *GDAP1* gene, recessive inheritance, cerebral accident

For citation: Kurbatov S.A., Milovidova T.B., Fedotov V.P. et al. A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):75–83.

Введение

Наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН) — генетически гетерогенная группа заболеваний периферических нервов, характеризующихся постепенным развитием слабости, гипо-/атрофии мышц, чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей [1]. НМСН, обусловленные мутациями более 80 генов, составляют наиболее распространенную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний с суммарной частотой 1 на ~1000 населения [2]. В основе классификации НМСН более 50 лет лежит электрофизиологический критерий — скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам срединного нерва [3]. По СРВ выделяют миелинопатию, или НМСН I типа (~80 % НМСН), аксонопатию, или НМСН II типа (~15 % НМСН), и промежуточный тип (~4 % НМСН) [4].

Для НМСН описаны как аутосомные, так и X-сцепленные формы болезни. Большинство НМСН имеют аутосомно-доминантный тип наследования, однако аутосомно-рецессивные формы являются не столь редкими, как считалось ранее [5]. Установлено, что на долю мутаций гена *GDAP1*, ответственного за аксональную форму НМСН IVA типа, приходится до 7 % НМСН II типа [6], а на долю НМСН IVA и IVC типов — не менее 2 % всех случаев НМСН у больных, проживающих на территории России [7]. В исследованиях, проведенных в Италии и Финляндии, показано, что мутации в гене *GDAP1* являются самой частой молекулярной причиной НМСН II типа [8, 9].

С появлением полногеномных методов исследования стало очевидно, что мутации многих генов, ответственных за НМСН (*PO*, *MFN2*, *MME*, *NEFL*, *JPH1*, *GDAP1*, *LRSA1*, *PMP22*, *PRX*), могут быть причиной как доминантных, так и рецессивных форм болезни [10].

Даже в семейных случаях НМСН родословная не всегда позволяет верно установить тип наследования. Известны случаи псевдоминантного типа наследования, обусловленные накоплением в родословной рецессивных мутаций одного и того же гена [11]. Как правило, в таких случаях один из родителей болен

и имеет 2 рецессивные мутации в *транс*-положении, другой является гетерозиготным носителем. Коварность заключается в ошибочном предположении доминантного наследования и прекращении молекулярно-генетического исследования после выявления одной мутации. Сегодня описано более 80 мутаций гена *GDAP1* [12]. НМСН, ассоциированная с геном *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН), может иметь любую электрофизиологическую картину, хотя до сих пор ведутся споры по поводу существования демиелинизирующей формы. Результаты биопсии икроножного нерва пациентов с *GDAP1*-НМСН показали изолированное поражение осевого стержня нерва [13]. Однако другая исследовательская группа обнаружила экспрессию гена *GDAP1* и в шванновских клетках, что теоретически не исключает первичное поражение миелинной оболочки при *GDAP1*-НМСН [14]. Рецессивные формы НМСН, причиной которых являются гомоили компаунд-/гетерозиготные мутации гена *GDAP1*, впервые были описаны в 2002 г. [15, 16]. Через 3 года появились публикации, продемонстрировавшие возможность доминантного наследования при этой нейропатии [17].

Для генетически гетерогенных наследственных болезней, таких как НМСН, точно установить тип наследования возможно только после выявления причины болезни — патогенный вариант/варианты конкретного гена. Установление типа наследования болезни является критически важным в медико-генетическом консультировании, так как определяет риск рождения больных детей в отягощенных семьях, и только на основании этих сведений возможно планирование профилактических мероприятий.

Ниже представлено описание семейного случая аксональной формы *GDAP1*-НМСН, особенностями которого является родословная с необычным типом наследования с наличием больных в двух не следующих друг за другом поколениях, а также эпизоды нарушения мозгового кровообращения у 2 больных старшего поколения с полным восстановлением неврологического дефицита.

Материалы и методы

Исследованы клинические, электрофизиологические и молекулярно-генетические характеристики больных *GDAP1*-НМСН и здоровых членов семьи. (рис. 1).

Клинический диагноз НМСН был поставлен на основании критериев Европейского консорциума по изучению НМСН [1].

Электромиография (ЭМГ) включала оценку проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима и регистрацию потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в мышцах рук и ног стандартными методами на 4-канальном электромиографе «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия).

Всем доступным больным и здоровым членам семьи был проведен поиск частых мутаций генов НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования с использованием метода мультиплексной лигазозависимой полимеразной цепной реакции (ПЦР) по протоколу и с применением реагентов, приведенных в статье О.А. Шагиной и соавт. в 2016 г. [7].

Определение нуклеотидной последовательности гена *GDAP1* выполняли методом прямого секвенирования продукта ПЦР как с прямого, так и с обратного праймера. В качестве матрицы для проведения сиквенса использовали фрагменты, полученные после ПЦР. Автоматическое секвенирование выполняли согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). Дизайн

олигонуклеотидных праймеров и проб осуществляли в лаборатории ДНК диагностики Медико-генетического научного центра, синтез — в ЗАО «Евроген» (Москва). Последовательности праймеров выбирали согласно базе данных GeneBank.

Для названия выявленных вариантов использовали номенклатуру, представленную на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> (версия 2.15.11).

Оценку патогенности ранее не описанных миссенс-мутаций выполняли с применением ресурсов SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>) и UMD-predictor (<http://umd-predictor.eu/>). Для оценки влияния изменений нуклеотидной последовательности на структуру белка, замены аминокислот были отображены на трехмерной модели с использованием программы CMBI (<http://www.cmbi.ru.nl/hope/>). Патогенность выявленных вариантов определяли согласно принятым критериям [18].

Результаты

Результаты молекулярно-генетического анализа и клинико-электрофизиологические характеристики пациентов обобщены в таблице.

Впервые члены семьи обратились в медико-генетическую консультацию г. Воронежа в 1985 г. На тот момент в семье у здоровых родителей (I:1 и I:2) 4 из 6 детей имели признаки нервно-мышечного заболевания (II:4; II:5; II:7; II:10). Родители родом из одной деревни с населением 80 человек. При обследовании родителей в возрасте 64 лет признаков периферической полинейропатии не выявлено. Отец больных (I:1) умер в возрасте 65 лет от рака легкого, мать (I:2) умерла в возрасте 87 лет от неустановленной причины.

У обследованных больных членов семьи II:4; II:5; II:7; II:10 клинические проявления моторной сенсорной полинейропатии на момент 1-го обращения в 1985 г. были однотипны. Первыми симптомами, проявлявшимися в возрасте 6–7 лет как у девочек, так и у мальчиков, были нарастающая слабость в ногах, подворачивание стоп, невозможность долго ходить. К 10–12 годам сформировалась ступня походка, нарастала слабость в сгибательных и разгибательных группах мышц голени. Через несколько лет больные отмечали деформацию кистей по типу «когтистой лапы», связанную с атрофией мышц (рис. 2).

Пробанд II:10, 1957 года рождения, с 38 лет инвалид 2-й группы по основному заболеванию. Ходьба возможна только в ортопедической обуви. При повторных осмотрах в 38 и 40 лет выявлены типичные неврологические нарушения: снижение бицепитальных и коленных сухожильных рефлексов, отсутствие карпорадиальных и ахилловых рефлексов, грубые атрофии мышц кистей, стоп, голени, гипотрофии мышц предплечий

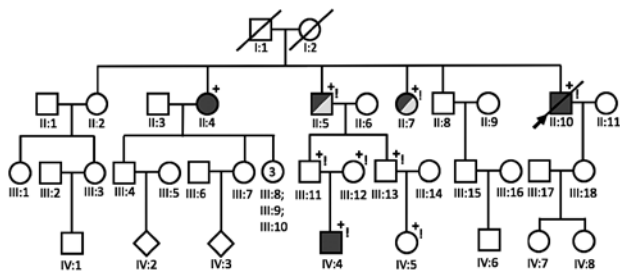


Рис. 1. Родословная семьи с аксональной формой наследственной моторной сенсорной нейропатии, ассоциированной с геном *GDAP1*. Родословная семьи построена на клинических данных. «+» — клинически осмотренные члены семьи; «/» — генотипированные члены семьи; закрашенная фигура со стрелкой — больной пробанд; закрашенные фигуры — больные члены семьи с наследственной моторной сенсорной нейропатией; двуцветные фигуры — больные члены семьи с наследственной моторной сенсорной нейропатией и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе; незакрашенные фигуры — здоровые члены семьи; зачеркнутые фигуры — умершие члены семьи

Fig. 1. Genealogy of the family with the axonal form of hereditary motor and sensory neuropathy associated with the *GDAP1* gene. The genealogy is based on clinical data. «+» indicates clinically examined members of the family; «/» — genotyped members of the family; filled figure with an arrow — proband patient; filled figures — affected members of the family with hereditary motor and sensory neuropathy; two-color figures — affected members of the family with hereditary motor and sensory neuropathy and a history of cerebrovascular accidents; empty figures — healthy members of the family; crossed figures — deceased members of the family



Рис. 2. Фотография больной А., 66 лет (II:7): отмечаются грубые атрофии дистальных мышц рук по типу «когтистой лапы» и ног, отек нижних конечностей, деформация стоп (состояние после оперативного лечения)

Fig. 2. Photo of patient A., 66 years old (II:7): «bird arm» gross atrophy of the distal arm muscles, atrophy of the distal leg muscles, edema of the lower extremities, feet deformity (state after surgical treatment)

и нижней трети бедер, ступня походка, выраженная деформация стоп по типу стопы Фридрейха, сила методом кистевой динамометрии 10 кг, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, легко выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. В 41 год больной погиб в дорожно-транспортном происшествии.

Больной II:5, 1952 года рождения, в 18 лет оперирован по поводу эквиноварусной деформации стоп. В 22 года перенес менингит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки с 30 лет. Обращает внимание повторное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте 49, 52 и 61 года с нарушением речи, выпадением полей зрения и с последующим полным восстановлением. При осмотре в 35 лет бицепитальные и коленные рефлексы живые, карпорадиальные рефлексы снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют, выявлены грубые атрофии мышц кистей, стоп, голеней, гипотрофии мышц предплечий, ступня походка, фасцикуляции в мышцах бедер, сила методом кистевой динамометрии 7 кг, невыраженная поверхностная гипестезия, незначительное нарушение глубокой чувствительности, умеренно выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. В 35 лет установлена 2-я группа инвалидности, в 50 лет — 1-я группа инвалидности. С 58 лет больной передвигается с помощью инвалидной коляски.

Больная II:7, 1954 года рождения (см. рис. 2), в 5 лет перенесла полиомиелит. Асимметричная эквиноварусная деформация стоп с 6 лет, в 11 лет

проведены реконструкция стоп и удлинение ахилловых сухожилий. Больная работала портной до 36 лет. При повторных осмотрах в 33 и 63 года выявлены типичные неврологические нарушения: снижение бицепитальных рефлексов, отсутствие карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов, грубые атрофии мышц кистей, стоп, голеней, гипотрофии мышц предплечий и нижней трети бедер с асимметрией (более выражены слева), деформация стоп по типу стопы Фридрейха, выраженная поверхностная гипестезия по полиневритическому типу, нарушение глубокой чувствительности, умеренно выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. С 33 лет больная ходит с опорой, после перелома костей голеней в 51 год передвигается с помощью инвалидной коляски. В 36 лет установлена 2-я группа инвалидности, в 51 — 1-я группа инвалидности по основному заболеванию. В возрасте 64 лет перенесла ОНМК в вертебробазилярном бассейне с нарушением речи, снижением слуха и с последующим полным восстановлением.

Больная II:4, 1950 года рождения, до 55 лет работала контролером на элеваторе. С 59 лет ходит с опорой на костыли. При осмотре в возрасте 62 лет выявлены типичные неврологические нарушения: арефлексия, грубые атрофии мышц кистей и стоп, деформация стопы по типу стопы Фридрейха, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности.

Дети всех больных и здоровых sibсов не имели признаков периферической полинейропатии (поколение III на рис. 1).

Результаты ЭМГ представлены в таблице. У всех больных выявлено грубое снижение и/или отсутствие амплитуды моторного ответа (М-ответа) при тестировании нервов рук и ног. Сенсорные волокна нервов рук и ног были исследованы только у больной II:7, потенциал действия срединного нерва был снижен при малоизмененной СРВ, потенциал действия икроножного нерва отсутствовал. СРВ по моторным волокнам срединного нерва находились в пределах 48–58 м/с. Результаты исследования мышц игольчатыми электродами показали однотипные изменения ПДЕ по нейрогенному типу с увеличением амплитуды и средней длительности ПДЕ, с максимальной амплитудой ПДЕ в мышцах рук до 10–15 мВ, в подбородочной мышце до 3,8 мВ, в дистальных мышцах ног ПДЕ не рекрутированы или представлены единичными гигантскими ПДЕ. В латеральной мышце бедра и большеберцовой мышце зарегистрирована спонтанная активность мышечных волокон в виде единичных положительных острых волн и фасцикуляций, редко регистрировались комплексные разряды высокой частоты.

На основании генеалогического анализа, неврологического осмотра и электрофизиологического обследования был поставлен клинический диагноз: НМСН II типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. При проведении молекулярно-генетического

анализа в 2008 г. — поиска частых мутаций при ауто-сомно-рецессивных нейропатиях — у больных II:5 и II:7 был выявлен ранее описанный, эндемичный для славянских народов и самый частый у больных, проживающих на территории России, патогенный вариант с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1* в гомозиготном состоянии. Диагноз аксональной НМСН с ауто-сомно-рецессивным типом наследования был подтвержден молекулярно-генетическими методами.

В 2010 г. в Медико-генетический научный центр обратился здоровый сын одного из больных (II:5) по поводу нарушения походки у своего сына 6 лет (IV:4 на рис. 1). Мальчик начал ходить в 11 мес. В возрасте

2 лет заметили, что мальчик стал быстро уставать, часто спотыкаться. НМСН диагностировали в 4 года. При неврологическом осмотре отмечены негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), арефлексия в ногах, трофика мышц не нарушена, деформации стоп и четких расстройств чувствительности не выявлено. У отца мальчика (III:11) клинических признаков НМСН не найдено.

Результаты проведенной мальчику ЭМГ показали снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов при сохранной СРВ по всем исследованным нервам (см. таблицу). При исследовании игольчатым электродом передней большеберцовой мышцы выявлены денервационная активность в виде потенциалов

Результаты молекулярно-генетического анализа и клинико-электрофизиологические характеристики членов семьи с мутациями гена *GDAP1*
Results of genetic analysis and clinical electrophysiological characteristics of the family members with *GDAP1* gene mutations

№ члена семьи в родословной No of the family member in the genealogy	Клинический статус Clinical status	Возраст, лет Age, years	Генотип по гену <i>GDAP1</i> <i>GDAP1</i> genotype	Амплитуда моторного или сенсорного ответа, СРВ дистальная Amplitude of motor or sensory response, NCV distal			
				<i>n. Medianus</i> (M); <i>n. Ulnaris</i> (U)		<i>n. Tibialis</i> (T); <i>n. Peroneus</i> (P) (AH; EDB)	<i>n. Suralis</i>
				моторный ответ (APB; ADM) СМАР (APB; ADM)	сенсорный ответ SNAP		
II:7	Болен Affected	33	с.[715C>T]; [715C>T]	(M) 1,5 мВ, 48,8 м/с (U) 0,5 мВ, 51,2 м/с (M) 1,5 mV, 48,8 m/s (U) 0,5 mV, 51,2 m/s	Нет данных No data	(T) Нет ответа (T) No response	Нет данных No data
		63		(M) 0,02 мВ, 48,8 м/с (U) 0,1 мВ, 43,8 м/с (M) 0,02 mV, 48,8 m/s (U) 0,1 mV, 43,8 m/s	(M) 5,6 мкВ, 44,8 м/с (M) 5,6 μV, 44,8 m/s	(T) Нет ответа (T) No response	Нет ответа No response
II:10	Болен Affected	38	с.[715C>T]; [715C>T]	(U) 3,5 мВ, 56,6 м/с (U) 3,5 mV, 56,6 m/s	Нет данных No data	(T) 0,1 мВ, 40,5 м/с (T) 0,1 mV, 40,5 m/s	Нет данных No data
II:5	Болен Affected	35	с.[715C>T]; [715C>T]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
IV:4	Болен Affected	4	с.[715C>T]; [221C>T]	(M) 6,2 мВ, 52,0 м/с (U) 3,5 мВ, 56,0 м/с (M) 6,2 mV, 52,0 m/s (U) 3,5 mV, 56,0 m/s	(M) 8,0 мкВ, 48,0 м/с (M) 8,0 μV, 48,0 m/s	(P) 0,1 мВ (T) 2,2 мВ 43,0 м/с (P) 0,1 mV (T) 2,2 mV 43,0 m/s	1,0 мкВ, 37,0 м/с 1,0 μV, 37,0 m/s
III:13	Здоров Healthy	32	с.[715C>T]; [=]	(M) 8,4 мВ, 57,9 м/с (M) 8,4 mV, 57,9 m/s	(M) 19,6 мкВ, 58,1 м/с (M) 19,6 μV, 58,1 m/s	(P) 8,0 мВ, 42,6 м/с (P) 8,0 mV, 42,6 m/s	20,9 мкВ, 50,0 м/с 20,9 μV, 50,0 m/s
IV:5	Здоров Healthy	4	с.[715C>T]; [=]	(M) 5,9 мВ, 60,3 м/с (M) 5,9 mV, 60,3 m/s	(M) 36,8 мкВ, 54,0 м/с (M) 36,8 μV, 54,0 m/s	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. СРВ — скорость распространения возбуждения; AH — *Abductor hallucis*; EDB — *Extensor digitorum brevis*; APB — *Abductor pollicis brevis*; ADM — *Abductor digiti minimi*.

Note. NCV stands for nerve conduction velocity; AH — *Abductor hallucis*; EDB — *Extensor digitorum brevis*; APB — *Abductor pollicis brevis*; ADM — *Abductor digiti minimi*.

фибрилляций и изменение параметров ПДЕ по нейрогенному типу.

При поиске частых мутаций аутосомно-рецессивных НМСН обнаружен патогенный вариант с.715C>T (p.Leu289Phe) гена *GDAP1* в гетерозиготном состоянии, как и у клинически здоровых отца (III:11), дяди (III:13) и двоюродной сестры мальчика (IV:5). В целях поиска минимальных проявлений периферической нейропатии клинически здоровым родственникам — дяде (III:13), двоюродной сестре мальчика (IV:5) — проведена ЭМГ. Электрофизиологических признаков заинтересованности периферических нервов не выявлено (см. таблицу).

Для поиска причины НМСН у внука (IV:4) было проведено исследование всей кодирующей последовательности гена *GDAP1* и прилежащих интронных областей. В результате исследования в экзоне 2 был обнаружен миссенс-вариант с.221C>T, приводящий к замене треонина в положении 74 на изолейцин (p.Thr74Ile). Эта же мутация в гетерозиготном состоянии выявлена у его матери (III:12), со слов которой среди известных ей родственников случаев периферических нейропатий не было.

Обсуждение

Нами представлено описание семьи с аутосомно-рецессивной НМСН с больными в двух не следующих друг за другом поколениях, обусловленной мутациями в гене *GDAP1* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В гене *GDAP1* описаны мутации, при которых НМСН наследуется по аутосомно-доминантному типу. В работе D. Kabzińska и соавт. продемонстрирована возможность разного типа наследования одной и той же мутации [19]. Однако этот факт остался недоказанным, так как у гетерозиготных носителей мутации с очень поздним дебютом полинейропатии не исключены другие причины ее возникновения. В 2011 г. в работе M. Zimoń и соавт. описаны несколько родословных с аутосомно-доминантным типом наследования НМСН: при проведении анализа сцепления было доказано сцепление с локусом 8q21 по полиморфным STR-маркерам и выявлены мутации гена *GDAP1* в гетерозиготном состоянии [20]. Для патогенного варианта с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1* неоднократно подтвержден аутосомно-рецессивный тип наследования. При сравнении мутаций с одним и тем же типом наследования можно выявить лишь минимальные клинико-генетические корреляции. В целом тяжесть болезни не зависит от типа мутации: миссенс-мутации, как и нонсенс-мутации, при рецессивных формах приводят к ранней инвалидизации [21].

В группе *GDAP1*-НМСН с рецессивным типом наследования можно выделить мутации, приводящие к менее выраженным нарушениям ходьбы.

D. Kabzińska с соавт. в 2010 г. сравнили фенотипы при разных мажорных мутациях у пациентов из Центральной и Восточной Европы [22]. Работа показала более мягкое течение болезни у пациентов с мутацией Leu239Phe, самой частой на территории Восточной Европы. Пациенты с мутацией Leu239Phe в гомозиготном состоянии из описываемой нами семьи самостоятельно передвигались до 5–6-й декады жизни.

Выявленный у внука пробанда (IV:4) вариант нуклеотидной последовательности с.221C>T, приводящий к замене треонина в положении 74 на изолейцин (p.Thr74Ile), ранее не описан, не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD, находится в *транс*-положении с ранее описанным патогенным вариантом с.715C>T (Leu289Phe). Вариант с.221C>T находится в гене, для которого точно установлена связь с фенотипом НМСН, миссенс-варианты гена *GDAP1* являются обычным и наиболее частым механизмом возникновения заболевания. Алгоритмы предсказания патогенности дают противоречивую оценку MutationTaster и UMD-Predictor расценивают замену как патогенную, а SIFT, PolyPhen², как нейтральную. Аминокислотный остаток в положении 74 находится на поверхности белковой молекулы *GDAP1* в области контакта белка с другими молекулами. Кроме того, непосредственно этот аминокислотный остаток взаимодействует с аминокислотным остатком в другом домене, ответственном за взаимодействие протеинов. Таким образом, согласно критериям патогенности, приведенным в Руководстве по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [Рыжкова и др. 2017] вариант с.221C>T (p.Thr74Ile) вероятно-патогенный и в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.715C>T (p.Leu289Phe) гена *GDAP1* является причиной НМСН у больного IV:4.

Полученные нами электрофизиологические результаты соответствуют данным литературы [13, 23]. У пациентов с рецессивной аксональной формой, как и у описанных нами больных, отмечается выраженное аксональное поражение моторных волокон нервов рук и ног: М-ответы при тестировании нервов ног не регистрируются, с нервов рук М-ответы с резко сниженной амплитудой. При этом признаки поражения сенсорных волокон, как правило, менее выражены. При проведении игольчатой электромиографии мышц конечностей выявляются признаки денервационного и выраженного реиннервационного процесса.

У 2 больных, гомозиготных по патогенному варианту с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1*, наблюдались инсультподобные состояния с полным восстановлением неврологического дефицита в течение 2–4 нед. У больной II:7 в анамнезе однократное ОНМК в возрасте 64 лет и повторное ОНМК начиная с 49 лет у больного II:5. Все пациенты имели минимальные (<5 %) риски развития инсульта по Фрамингемской

шкале [24]: больные II:5 и II:7 в качестве факторов риска имели ограничение двигательной активности ввиду основного заболевания, больной II:5 — вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем).

Белковые продукты генов *MFN2* и *GDAP1* вносят существенный вклад в формирование структуры и функционирование хондриома — разветвленных митохондриальных сетей аксонов периферических нервов и центральной нервной системы. Инсультподобные эпизоды входят в симптомокомплекс синдрома MELAS, причиной которого являются мутации разных генов митохондриального генома [25]. Нарушение структуры функций митохондрий лежит и в основе патогенеза ряда распространенных наследственных нейродегенеративных заболеваний, что связано с повышенной чувствительностью нервной ткани к дисбалансу энергетических процессов. Ранее на моделях мышей было показано, что фрагментация митохондрий — один из ключевых механизмов патогенеза поражения нервной ткани при ишемическом инсульте [26]. Мутация гена *MFN2* может быть причиной инсультподобных состояний с полным восстановлением неврологического дефицита [27]. Исключение известных провоцирующих факторов и применение препаратов, направленных на улучшение митохондриального биогенеза, перспективны в вопросах предупреждения развития ОНМК у больных НМСН

и другими заболеваниями, связанными с дисфункцией митохондрий [28]. Мы не нашли в литературе наблюдения инсультподобных состояний у пациентов с *GDAP1*-НМСН. Однако инсульты в анамнезе 2 описанных нами больных при минимальных рисках развития ОНМК и полное восстановление неврологического дефицита могут говорить об их ассоциации с изменениями в гене *GDAP1*, которая требует дальнейшего изучения и большего количества наблюдений.

Заключение

Нами описано наблюдение семьи с аксональной *GDAP1*-НМСН, представляющее интерес с точки зрения обсуждения типа наследования болезни. Больные члены семьи обнаружены не только в одном поколении, что характерно для рецессивных форм, а в двух, причем с пропуском одного поколения. Такой тип наследования обусловлен наличием у пациента 4-го поколения мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии, что было подтверждено молекулярно-генетическим анализом. Наше наблюдение показало важность и необходимость проведения полного анализа гена *GDAP1* или выявления 2 мутаций в *транс*-положении в постановке генетического диагноза у больных независимо от поколения с проведением корректного медико-генетического консультирования и профилактикой повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot–Marie–Tooth Type 2 (CMT2–HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMN–Spinal CMT). *Neuromuscular Disorders* 1998(8):426–31. PMID: 9713862.
- Braathen G.J. Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(193):iv–22. DOI: 10.1111/ane.12013. PMID: 23106488.
- Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18(6):603–18. PMID: 4297451.
- Nicholson G., Myers S. Intermediate forms of Charcot–Marie–Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006;8(1–2):123–30. DOI: 10.1385/NMM:9:1. PMID: 16775371.
- Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):113–29. DOI: 10.1111/jns.12026. PMID: 23781959.
- Щагина О.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия типа 4А. Журнал неврологии и психиатрии 2010;110(5):13–6. [Shchagina O.A., Dadali E.L., Fedotov V.P. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type 4A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;110(5):13–6. (In Russ)].
- Щагина О.А., Миловидова Т.Б., Булах М.В., Поляков А.В. Исследование рецессивных форм НМСН у российских больных с использованием новой медицинской технологии «Система детекции в одной пробирке частых мутаций при рецессивных наследственных моторно-сенсорных нейропатиях». *Медицинская генетика* 2016;15(3):35–9. [Shchagina O.A., Milovidova T.B., Bulakh M.V., Polyakov A.V. The study of autosomal recessive CMT-disease with using a new medical technologies “One tube detection system for most common recessive CMT-mutation”. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2016;15(3):35–9. (In Russ)].
- Pezzini I., Geroldi A., Capponi S. et al. *GDAP1* mutations in Italian axonal Charcot–Marie–Tooth patients: phenotypic features and clinical course. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):26–32. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.09.008. PMID: 26525999.
- Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017;49(1–2):34–9. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
- Eggemann K., Gess B., Häusler M. et al. Hereditary neuropathies: clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2018;115(6):91–7. DOI:10.3238/arztebl.2018.0091.
- van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by *GDAP1* mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22(4):464–7. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
- Bird T.D. *GDAP1*-related hereditary motor and sensory neuropathy. *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; 1993–2018.
- Moroni I., Morbin M., Milani M. et al. Novel mutations in the *GDAP1* gene in patients affected with early-onset axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A. *Neuromuscul Disord* 2009;19(7):476–80.

- DOI: 10.1016/j.nmd.2009.04.014.
PMID: 19500985.
14. Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005;170(7):1067–78. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
 15. Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002;30(1):21–2. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
 16. Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002;30(1):22–4. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
 17. Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Gene* 2005;42(4):358–65. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
 18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017;(7):4–17. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2017;(7):4–17. (In Russ)].
 19. Kabzińska D., Kotruchow K., Cegielska J. et al. A severe recessive and a mild dominant form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with a newly identified Glu222Lys *GDAP1* gene mutation. *Acta Biochim Pol* 2014;61(4):739–44. PMID: 25337607.
 20. Zimoń M., Baets J., Fabrizi G.M. et al. Dominant *GDAP1* mutations cause predominantly mild CMT phenotypes. *Neurology* 2011;77(6):540–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228fc70. PMID: 21753178.
 21. Sivera R., Espinós C., Vilchez J.J. et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the *GDAP1* gene causing autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):334–44. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00286.x. PMID: 21199105.
 22. Kabzińska D., Strugalska-Cynowska H., Kostera-Pruszczyk A. et al. L239F founder mutation in *GDAP1* is associated with a mild Charcot–Marie–Tooth type 4C4 (CMT4C4) phenotype. *Neurogenetics* 2010;11(3):357–66. DOI: 10.1007/s10048-010-0237-6. PMID: 20232219.
 23. Sevilla T., Cuesta A., Chumillas M.J. et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot–Marie–Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the *GDAP1* gene. *Brain* 2003;126(Pt 9):2023–33. DOI: 10.1093/brain/awg202. PMID: 12821518.
 24. Rodondi N., Locatelli I., Aujesky D. et al. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. 2012;7(3):e34287. DOI: 10.1371/journal.pone.0034287.
 25. DiMauro S., Hirano M. MELAS. 2001 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. PMID: 20301411.
 26. Jahani-Asl A., Cheung E.C., Neuspiel M. et al. Mitofusin 2 protects cerebellar granule neurons against injury induced cell death. *J Biol Chem* 2007;282(33):23788–98. DOI: 10.1074/jbc.M703812200. PMID: 17537722.
 27. Chung K.W., Cho S.Y., Hwang S.J. et al. Early-onset stroke associated with a mutation in mitofusin 2. *Neurology* 2008;70(21):2010–1. DOI: 10.1212/01.wnl.0000312513.96457.7a. PMID: 18490623.
 28. Procaccio V., Bris C., Chao de la Barca J.M. et al. Perspectives of drug-based neuroprotection targeting mitochondria. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170(5):390–400. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.03.005. PMID: 24792485.

Вклад авторов

С.А. Курбатов: сбор материала, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Т.Б. Миловидова, В.П. Федотов, Г.Е. Руденская: сбор материала;
А.Ф. Муртазина: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Шагина: сбор материала, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;
А.В. Поляков: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать.

Authors' contributions

S.A. Kurbatov: obtaining data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
T.B. Milovidova, V.P. Fedotov, G.E. Rudenskaya: obtaining data;
A.F. Murtazina: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
O.A. Shchagina: obtaining data, article writing, final approval of the article before publication;
A.V. Polyakov: verification of critically important intellectual content, final approval of the article before publication.

ORCID авторов

С.А. Курбатов: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
Т.Б. Миловидова: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6947>
В.П. Федотов: <https://orcid.org/0000-0003-4903-7886>
А.Ф. Муртазина: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
Г.Е. Руденская: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
О.А. Шагина: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.В. Поляков: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

ORCID of authors

S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
T.B. Milovidova: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6947>

V.P. Fedotov: <https://orcid.org/0000-0003-4903-7886>
A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

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 Федерального агентства научных организаций России.
Financing. The study was performed with the support of the state task of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia.

Информированное согласие. Все пациенты (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients (or their legal representatives) gave written informed consent to participate in the study.

Отчет о проведении IX Международной школы миологии

С 16 по 19 мая 2018 г. в г. Москве прошла IX Международная школа миологии, в которой приняли участие 220 специалистов по нервно-мышечным болезням (НМБ). Мероприятие проходило при непосредственном участии Общества специалистов по нервно-мышечным болезням (ОНМБ), представителей Института миологии (Франция) и при активном участии неправительственной некоммерческой Городской ассоциации общественных объединений родителей детей инвалидов (ГАООРДИ) (Санкт-Петербург). В этот раз мероприятие состоялось в г. Москве и собрало максимальное число участников за все время существования Школы. По инициативе известных миологов М. Fardeau и J.A. Urtizbera в Париже в Институте миологии 20 лет назад была проведена Школа миологии, которая переросла в ежегодное мероприятие – Летнюю школу миологии. Основная цель Школы – пробуждение интереса и настороженности, повышение квалификации и подготовка молодых специалистов в такой, казалось бы, узкой области медицины, как НМБ. За прошедшее время обучение в Школе прошли 900 участников из 70 стран мира.

В России по инициативе российских неврологов и при поддержке ГАООРДИ с 2010 г. каждую весну Школа миологии проводится в г. Санкт-Петербурге совместно со специалистами Парижской летней школы миологии. В 2017 г. было принято решение о проведении IX Международной школы миологии в г. Москве. Программа мероприятия была сформулирована на основании проведенного ОНМБ предварительного опроса всех заинтересованных специалистов и утверждена российско-французским организационным комитетом.

Программа IX Международной школы миологии была рассчитана на 4 дня и охватила вопросы по современным методам нейрофизиологической, нейровизуализационной и молекулярно-генетической диагностики болезней нервно-мышечной системы. На протяжении всего времени обсуждались болезни с разным уровнем поражения периферического нейромоторного аппарата: мотонейрона, аксонов нервов, мышечных волокон.

В подготовке и работе IX Международной школы миологии наряду с российскими специалистами приняли участие руководитель Парижской летней школы миологии Andoni Urtizbera (Франция), морфолог профессор Hans-Hilmar Goebel (Германия), специалист по нейровизуализации мышц профессор Pierre Carlier (Бельгия), а также руководитель отдела миологии профессор Bjarn Udd (Финляндия). По традиции Школу открыл А. Urtizbera сообщением «Введение

в нейромиологию», в котором он напомнил историю возникновения Школы, отметил ускорение развития мировых представлений о НМБ и выделил основные задачи специалистов этой области.

Профессор В. Udd остановился на проблеме клинико-диагностических алгоритмов при болезнях нервно-мышечного аппарата, высказав свою точку зрения на использование существующих лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также по проблеме генетических и фенотипических корреляций в постоянно расширяющемся спектре наследственных болезней. Профессор В. Udd продолжил дискуссию на следующий день, представив алгоритмы диагностики дистальных миопатий. Особый интерес вызвали примеры из практики руководимого им центра миологии и мнение о том, что под маской полинейропатий все еще скрывается большое число нераспознанных случаев дистальных миопатий.

По просьбе российской аудитории профессор Н. Goebel, ведущий европейский специалист в области гистологического исследования нервов и мышц, рассказал о случаях, когда биопсия является обязательным способом обоснования диагноза. Лектор выделил 3 уровня информативности гистологического исследования на примере состояний, при которых без биопсии диагноз невозможен: конгенитальные миопатии, отдельные виды миодистрофий (например, дистрофинопатии, саркогликанопатии). Особое внимание профессор Н. Goebel уделил таким приобретенным патологиям, как дермато-/полимиозит, миозит с включениями, некротическая миопатия и антисинтетазный синдром, а также возможностям иммуногистохимического анализа и электронной микроскопии мышц.

Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц в клинической практике обсуждалась в докладе профессора Р. Carlier, который хорошо известен читателям журнала «Нервно-мышечные болезни», а также по интервью в газете «Неврология сегодня» за 2018 г. Несмотря на то, что во всем мире МРТ мышц признана как полезный инструмент в практике специалиста по НМБ, ее использование в России не только не получило должного распространения, но и само исполнение пока оставляет желать лучшего. Возможности этого метода предполагают не только решение диагностических задач, но открывают уникальные возможности научных исследований и, что особенно важно, в клинических испытаниях. МРТ мышц используется при выборе мышцы для биопсии, количественной оценке тяжести и степени распространения патологического процесса, оценке динамики процесса.

Последние достижения метода количественной МРТ были рассмотрены на примерах результатов клинических испытаний при миодистрофии Дюшенна. Собственный опыт анализа мышц при МРТ-исследовании дистальных миопатий представил С.Н. Бардаков.

Особо следует отметить активное участие специалистов из Медико-генетического научного центра (МГНЦ) в лице директора, профессора, члена-корреспондента РАН С.И. Куцева, заведующего лаборатории ДНК-диагностики профессора А.В. Полякова и профессора Е.Л. Дадали, а также других ведущих специалистов и научных сотрудников, которые не только сделали ряд информативных сообщений на актуальные темы, но и приняли живое участие в обсуждении спорных моментов в генетике НМБ. Большой интерес слушателей вызвало сообщение С.И. Куцева о современных и перспективных моделях диагностики, скрининге и лечении орфанных болезней. А.В. Поляков остановился на проблеме интерпретации отрицательных и положительных результатов ДНК-исследования, необходимости тесного взаимодействия и взаимопонимания между генетиками и врачами разных специальностей, включая неврологов. Он поднял вопросы дифференцировки мутаций и полиморфизмов генов, ограничений секвенирования нового поколения. Алгоритмы диагностики спинальных мышечных атрофий (СМА), наследственных нейропатий, поясно-конечностных мышечных дистрофий были представлены сотрудниками МГНЦ профессором Е.Л. Дадали, заведующей лабораторией молекулярно-генетической диагностики №1 О.А. Шагиной и заведующей Центром коллективного пользования «Геном» О.П. Рыжковой. Такие сложные проблемы, как модифицирующие факторы СМА, геновая и клеточная терапия при наследственных мышечных дистрофиях, в доступной форме были освещены старшим научным сотрудником МГНЦ В.В. Забненковой

и научным сотрудником Казанского федерального университета И.А. Яковлевым. Особенности и результаты генетических исследований семейной амилоидной нейропатии в России осветила старший научный сотрудник МГНЦ Т.А. Адян.

Вопросы ежедневной тактики обследования и толкования результатов нейрофизиологических исследований, проблемы поздней диагностики наследственных болезней нервов и мышц, а также генетические маски приобретенной патологии были рассмотрены в докладах А.Ф. Муртазиной, Д.С. Дружинина, Е.С. Наумовой, А.Л. Куренкова, С.С. Никитина и Д.И. Руденко. Необходимость командного подхода в ведении пациентов с нервно-мышечной патологией была продемонстрирована профессором Д.А. Красиной. «Реабилитация является обязательным условием адаптации больного с наследственной патологией», — подчеркнул докладчик.

В России слабым местом в клинических исследованиях являются объективизация статуса и оценка динамики болезни, для чего в мире используются специальные клинические шкалы. Ограничения использования шкал в России в первую очередь связаны с необходимостью их перевода на русский язык и валидации в научно-исследовательских центрах. О проблемах и обязательном использовании клинических шкал количественной оценки подробно рассказала руководитель Центра ботулинотерапии Европейского медицинского центра А.С. Носко.

Отдельно необходимо отметить участие в программе Школы представителей пациентских организаций: президента “FSHD Europe” D. v. d. Meij-Kim и председателя российского фонда «Семьи СМА» О.Ю. Германенко. Руководители пациентских организаций подчеркнули важную роль общественных организаций в установлении контактов с врачами, родственниками больных и особенно с государственными структурами.



Оказавшись матерью больного ребенка, D. v. d. Meij-Kim поделилась личным опытом и осознанием необходимости привлечения общественного внимания к проблеме редких болезней и построения контактов не только с врачами, но и с учеными, занимающимися фундаментальными исследованиями. О.Ю. Германенко пригласила всех присутствующих принять участие в III Конференции по вопросам помощи пациентам со СМА, которая состоится 14–15 сентября в г. Москве.

Непосредственными участниками Школы были пациенты с трудными диагнозами, которые выразили готовность обсудить свою клиническую проблему с аудиторией: 17 человек с неясной патологией были обсуждены на консилиуме, в котором приняли участие, кроме приглашенных экспертов, все присутствующие. Доброжелательная атмосфера и исчерпывающая клиническая информация, предоставленная аудитории, позволили внести ясность в большинство случаев. Все пациенты и лечащие врачи получили ответы на поставленные вопросы и рекомендации для дальнейшей деятельности.

В Школе для вовлечения каждого присутствующего в работу проводился интерактивный опрос с использованием мобильных телефонов, что в конечном итоге привело к регулярным жарким дискуссиям как по темам докладов, так и при рассмотрении конкретных клинических случаев. Среди самых активных

участников, задававших интересные вопросы и поднимавших важные проблемы, оказались С.Б. Артемьева, С.Н. Бардаков, Д.А. Колядин, М.О. Мавликеев, Д.И. Руденко, О.П. Сидорова, И.В. Шаркова, А. Urtizberea, В. Udd, P. Carlier и признанный рекордсмен по числу актуальных вопросов на всех школах миологии С.А. Курбатов.

IX Международная школа миологии закончилась неожиданно быстро, после заключительных слов А. Urtizberea и С.С. Никитина никто не хотел расходиться, беседы и споры продолжились в кулуарах.

От имени организационного комитета и всех участников программы IX Международной школы миологии – 2018 и, конечно, наших пациентов выражаем благодарность всем посетившим это мероприятие с надеждой на будущие встречи и неослабевающий интерес к проблемам отнюдь не редких «редких» болезней нервов и мышц. Особая благодарность руководителю исполнительного комитета Школы Ю.А. Шпилевской и ее самоотверженным сотрудникам О.А. Рапопорт, Н.В. Сухаревой и О.И. Черненковой, без которых успех IX Международной школы миологии был бы невозможен.

Приглашаем вас принять участие в юбилейной X Международной школе миологии в г. Санкт-Петербурге. Информация о сроках проведения будет размещена на сайте ОНМБ www.neuromuscular.ru.

С.С. Никитин, А.Ф. Муртазина

Информация для авторов

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

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. 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,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

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»),
- 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, CMYK 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, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и 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

info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.