

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Бруксизм как неврологическая проблема**

**Клинико-генетические характеристики  
пontoцереbellлярной гипоплазии,  
обусловленной мутациями в гене *TSEN54***

**Истерические и коморбидные психические  
расстройства в амбулаторной  
неврологической практике**

**Болезнь Помпе с поздним началом:  
предварительные результаты  
ферментозаместительной терапии**

NEUROMUSCULAR 2

ТОМ 9 2 0 1 9

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

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

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



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
О Р Г А Н И З А Ц И Я  
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В  
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М  
[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[www.nmb.elpub.ru](http://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 .

**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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять по адресу:**  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, ответственному секретарю  
или на e-mail:  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)  
Выпускающий редактор Л.М. Борискина  
[Boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:Boriskina.lidiya@gmail.com)

**Корректор Т.В. Помилуйко**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**  
**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шуграева, +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.  
2019. Том 9. № 2. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколог»

Тираж 7500 экз.

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

2 <sup>ТОМ 9</sup>  
'19

**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**

**Дружинина Евгения Сергеевна**, к.м.н., 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**

**Борискина Лидия Михайловна**, невролог, секретарь Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

**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**

**Артемченко 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)

**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)

**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 Первого Московского государственного медицинского университета 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)

#### 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)

**Казаков 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)

**Уртизберера 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 "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[www.nmb.elpub.ru](http://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

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Send articles to 24 Kashirskoye Shosse,  
Build. 15, Moscow, 115478,  
for executive secretary  
or e-mail:  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

**Managing Editor L.M. Boriskina**  
[Boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:Boriskina.lidiya@gmail.com)

**Proofreader T.V. Pomiluyko**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
**[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**

**Project Manager**  
**A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,**  
**[alla@abvpress.ru](mailto: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.**

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.  
2019. Volume 9. No 2. 1-60.

© PH «ABV-Press», 2019

Pressa Rossii catalogue index:  
90986  
Printed at the Mediacolor LLC  
7,500 copies

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

2<sup>Vol. 9</sup>  
'19

**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**

**Druzhinina Evgenia S., MD, PhD, 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**

**Boriskina Lidiya M., Neurologist, Secretary of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)**

**SCIENTIFIC EDITOR**

**Druzhinin 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)**
- 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)**
- 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)**

#### 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

- О.Р. Орлова, М.И. Сойхер, М.Г. Сойхер, Л.Р. Мингазова, Д.В. Медовникова,  
Е.М. Сойхер, З.Н. Коновалова, А.Ю. Алексеева*  
**Бруксизм: методика применения и результаты лечения  
ботулиническим нейротоксином (Релатокс) . . . . . 12**

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.М. Сычева, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, М.Г. Рыбакова, Д.И. Руденко*  
**Оптимизация преаналитического этапа обработки материала для проведения  
гистохимического исследования биоптатов скелетной мышцы в диагностике  
нервно-мышечных заболеваний. . . . . 21**
- Е.Л. Дадали, И.А. Акимов, Н.А. Семенова, Д.М. Гусева, О.А. Щагина,  
А.Л. Чухрова, И.В. Канивец, С.А. Коростелев*  
**Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии,  
обусловленной мутациями в гене TSEN54 (OMIM: 277470). . . . . 30**
- Л.В. Ромасенко, В.В. Вандыш-Бубко, С.С. Никитин*  
**Истериические и коморбидные психические расстройства в амбулаторной  
неврологической практике . . . . . 37**

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Л.П. Смертина, Ф.И. Аушева, А.В. Грязнов, Д.А. Светлаков, Л.Н. Колбасин*  
**Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты  
ферментозаместительной терапии. . . . . 43**
- В.Н. Киселев, В.Г. Потапенко*  
**Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий:  
описание клинических случаев и обзор литературы . . . . . 50**

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 59



## Contents

### LECTURES AND REVIEWS

- O. R. Orlova, M. I. Soykher, M. G. Soykher, L. R. Mingazova,  
D. V. Medovnikova, E. M. Soykher, Z. N. Konovalova, A. Yu. Alekseeva*  
**Bruxism: methods of application and results of treatment  
with botulinum neuroprotein (Relatox) . . . . . 12**

### ORIGINAL REPORTS

- A. M. Sycheva, V. D. Nazarov, S. V. Lapin, M. G. Rybakova, D. I. Rudenko*  
**Optimization of the pre-analytical stage of material processing  
for histochemical examination  
of skeletal muscle biopsies in the diagnosis of neuromuscular diseases . . . . . 21**
- E. L. Dadali, I. A. Akimova, N. A. Semenova, D. M. Guseva,  
O. A. Shchagina, A. L. Chukhrova, I. V. Kanivets, S. A. Korostelev*  
**Clinical and genetic characteristics of ponto-cerebellar hypoplasia  
caused by mutations in the *TSEN54* gene (OMIM: 277470) . . . . . 30**
- L. V. Romasenko, V. V. Vandysh-Bubko, S. S. Nikitin*  
**Hysterical and comorbid mental disorders in outpatient  
neurological practice . . . . . 37**

### CLINICAL CASE

- L. P. Smertina, F. I. Ausheva, A. V. Gryaznov, D. A. Svetlakov, L. N. Kolbasin*  
**Late-onset Pompe disease: preliminary results  
of enzyme replacement therapy . . . . . 43**
- V. N. Kiselev, V. G. Potapenko*  
**The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy:  
a description of clinical cases and a literature review . . . . . 50**

### INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 59

## Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс)

О.Р. Орлова<sup>1</sup>, М.И. Сойхер<sup>1</sup>, М.Г. Сойхер<sup>2</sup>, Л.Р. Мингазова<sup>1</sup>, Д.В. Медовникова<sup>1</sup>,  
Е.М. Сойхер<sup>3</sup>, З.Н. Коновалова<sup>4</sup>, А.Ю. Алексеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия 420012 Казань, ул. Бултерова, 49;

<sup>3</sup>ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии»; Россия, 119146 Москва, Комсомольский проспект, 32, корп. 2;

<sup>4</sup>ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии»; Россия, 107370 Москва, бульвар Маршала Рокоссовского 6, корп. 1В

**Контакты:** Орлова Ольга Ратмировна ororlova@yandex.ru

В статье обоснована необходимость применения ботулинотерапии в лечении бруксизма как двигательного расстройства, представлена методика инъекции нового российского препарата ботулинического нейропротеина Релатокс в жевательные мышцы пациентов с бруксизмом. Показаны положительные клинические эффекты ботулинотерапии: снижение уровня боли по визуально-аналоговой шкале боли, нормализация мышечной активности по данным поверхностной электромиографии височных и жевательных мышц, уменьшение проявлений ночного бруксизма по данным площади фасеток стирания на брукс-чекерах.

**Ключевые слова:** бруксизм, жевательные мышцы, боль, ботулинический нейропротеин, ботулинотерапия, брукс-чекеры, электромиография

**Для цитирования:** Орлова О.Р., Сойхер М.И., Сойхер М.Г. и др. Бруксизм: методика применения и результаты лечения ботулиническим нейропротеином (Релатокс). Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):12–20.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-12-20

### Bruxism: methods of application and results of treatment with botulinum neuroprotein (Relatox)

O. R. Orlova<sup>1</sup>, M. I. Soykhher<sup>1</sup>, M. G. Soykhher<sup>2</sup>, L. R. Mingazova<sup>1</sup>, D. V. Medovnikova<sup>1</sup>,  
E. M. Soykhher<sup>3</sup>, Z. N. Konovalova<sup>4</sup>, A. Yu. Alekseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova Street, Kazan 420012, Russia;

<sup>3</sup>Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology; Build. 2, 32 Komsomol'skiy Prospekt, Moscow 119146, Russia;

<sup>4</sup>Central Institute of Botulinotherapy and Actual Neurology; Build. 1B, 6 Marshala Rokossovskogo Bul'var, Moscow 107370, Russia

The article substantiates the need for the use of botulinum therapy in the management of bruxism as a movement disorder. We present the technique of injecting a new Russian botulinum neuroprotein Relatox into the masticatory muscles of patients with bruxism. We have the positive clinical effects of botulinum therapy, a decrease in the level of pain on the visual analogue scale, normalization of muscle activity according to the surface electromyography of masticatory muscles, a decrease in number of nocturnal bruxism according to abrasion on the foil surface on Brux Checker are shown.

**Key words:** bruxism, masseter muscles, pain, botulinum neuroprotein, botulinum therapy, Brux Checkers, electromyography

**For citation:** Orlova O. R., Soykhher M. I., Soykhher M. G. et al. Bruxism: methods of application and results of treatment with botulinum neuroprotein (Relatox). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(2):12–20.

#### Введение

Бруксизм — заболевание, характеризующееся непроизвольным сжатием челюстей, скрежетанием или трением зубов, которые отличаются от обычных жевательных движений нижней челюсти. Это бессознательная непроизвольная мышечная активность,

которая встречается у человека как ночью, так и днем [1–3].

Первичный бруксизм подразделяется на дневной и ночной. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) бруксизм кодируется в рубрике F45.8 «Другие соматоформные расстройства», что

в настоящее время уже не соответствует действительности, поскольку признана органическая природа заболевания. Международная классификация расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) включает ночной бруксизм в группу расстройств движений во сне [4]. Диагноз «бруксизм» прежде всего клинический, базируется на основных клинических симптомах [5]:

- 1) скрежет зубов во время сна;
- 2) сжатие зубов ночью и особенно днем;
- 3) мышечная усталость и чувство напряжения в области челюстей и висков после пробуждения;
- 4) «квадратная» форма лица или массивная нижняя половина лица;
- 5) болезненные при пальпации жевательные мышцы с иррадиацией в ухо, висок, нижнюю челюсть, височно-нижнечелюстной сустав и область глаза;
- 6) головные боли, особенно в височной области;
- 7) патологическая стираемость и чувствительность зубов;
- 8) наличие абфракций, трещин и переломов корней зубов;
- 9) ограничение подвижности и/или девиация нижней челюсти;
- 10) «щелчок» при открывании рта.

Подробное описание этиологии, патогенеза, ассоциации с другими неврологическими расстройствами и диагностика были приведены в статье «Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы)» в журнале «Нервно-мышечные болезни» [1]. По данным этой публикации, в терапии бруксизма применяют лекарственные препараты (миорелаксанты, бензодиазепины), шинотерапию, психотерапию, однако наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения являются повторные инъекции препаратов ботулинического нейротропина. Некоторые противоречивые данные литературы об эффективности ботулинотерапии связаны с тем, что в ряде исследований применялись недостаточно полноценные схемы ботулинотерапии (недостаточные дозы, инъек-

ции не во все таргетные мышцы, отсутствовали методы контроля инъекции и объективная оценка результатов терапии).

**Цель настоящего исследования** — представить разработанную авторами методику лечения бруксизма с помощью ботулинотерапии и оценить влияние однократной процедуры ботулинотерапии на клинические проявления и состояние жевательных мышц у пациентов с бруксизмом.

### Материалы и методы

В данном пилотном исследовании приняли участие 100 пациентов (75 женщин, 25 мужчин) с клинически установленным диагнозом «первичный бруксизм». Во всех случаях тщательно изучались анамнез, жалобы пациентов и партнеров, а также особенности двигательной сферы. Из общей группы 37 пациентов составили основную группу, достоверно не различавшуюся по основным показателям с общей группой (31 (83,8 %) женщина и 6 (16,2 %) мужчин, средний возраст женщин —  $41,61 \pm 9,79$  года, мужчин —  $45,33 \pm 13,35$  года).

Всем пациентам основной группы проводилось клинко-инструментальное обследование: сбор анамнеза, жалоб пациентов и партнеров; оценка выраженности боли по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и момента возникновения боли (спонтанно или при движениях/жевании) с учетом усредненного показателя (балл по ВАШ) интенсивности боли; пальпация жевательных мышц (рис. 1); анализ фасеток стирания на брукс-чекерах; поверхностная электромиография (ЭМГ) жевательных и височных мышц.

Каппы «B BruxChecker» верхней и нижней челюсти для ночного ношения изготавливали в аппарате «Biostar» (SCHEU dental, Германия). После получения фотографий кап «B BruxChecker» с помощью компьютерной программы «B BruxDiagnostic» [6] рассчитывали площадь фасеток стирания для всего зубного ряда. Данная методика позволяет количественно оценить выраженность ночного бруксизма.

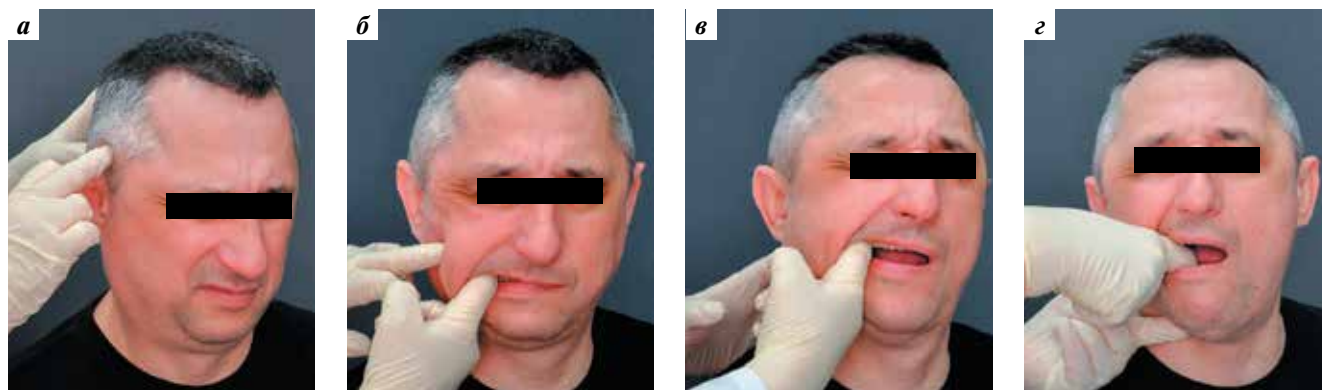


Рис. 1. Пальпация жевательных мышц: а — височной мышцы; б — бимануальная жевательной мышцы; в — латеральной крыловидной мышцы; з — бимануальная медиальной крыловидной мышцы

Fig. 1. Palpation of chewing muscles: a — temporalis muscle; б — bimanual masseter muscle; в — lateral pterygoid muscle; з — bimanual medial pterygoid muscle



**Рис. 2.** Фиксация электродов для проведения электромиографического исследования биоэлектрической активности височной и жевательных мышц

**Fig. 2.** Electrode fixation for electromyographic study of bioelectric activity of temporal and masseter muscles

Запись электромиограмм проводили с помощью 4-канального полнофункционального электронейромиографа «Синапис» (Нейротех, Россия), оснащенного операционной системой для регистрации полученных данных Windows.

В ходе ЭМГ-исследования регистрировали биоэлектрическую активность височной и собственно жевательной мышц с обеих сторон. Использовали накожные монополярные круглые электроды, которые фиксировали на пальпаторно определяемых участках наибольшего мышечного напряжения во время сжатия зубов (рис. 2). Протокол записи включал статическую и динамическую функциональную пробы: максимальное волевое сжатие зубов в привычном прикусе (проба «сжатие в окклюзии») и имитацию жевательных движений (проба «жевание»). Каждая проба проводилась в течение 10 с при параметрах чувствительности 250 мс/дел и с разверткой 500 мкВ/дел. Регистрировали амплитуду биопотенциалов мышц, анализировали индекс IMPACT – сумму средних амплитуд 4 исследуемых мышц по предложенному ранее протоколу [7].

Все показатели регистрировали до начала лечения и через 14 дней после проведения ботулинотерапии новым российским препаратом ботулинического нейротоксинового Релатокс®. Релатокс – единственный российский ботулинический токсин для лечения блефароспазма, спастичности мышц верхней конечности после перенесенного ишемического инсульта и детского церебрального паралича у старшей возрастной группы. Релатокс по эффективности и безопасности сопоставим с зарубежными аналогами, обладает продолжительным действием и более низкой стоимостью курса лечения.

Сегодня в России широко используются препараты ботулинического анатоксина разных производителей.

Обычно пациент принимает решение в пользу определенного лекарственного средства при участии лечащего врача, который предоставляет исчерпывающую информацию обо всех свойствах предлагаемого средства. В последнее время врачи все чаще отдают предпочтение препарату Релатокс, разработанному российскими специалистами. Этот миорелаксант периферического действия выпускает АО НПО «Микроген». Релатокс прошел все необходимые клинические исследования, получил сертификат качества, прошел регистрацию (РУ ЛП-001593) в марте 2012 г., а в начале 2013 г. был выпущен на российский рынок лекарственных средств.

В отличие от зарубежных аналогов для производства этого лекарственного средства использован штамм *Clostridium botulinum* 501 серотипа А, который был получен российскими иммунобиологами и долгое время применялся для производства противоботулинической вакцины Тетраанатоксин.

Разработка отечественного ботулинического токсина началась в конце прошлого века и завершилась успешным созданием препарата Релатокс после длительного подбора оптимальной питательной среды для максимальной продукции токсина бактериями, эффективных методов очистки и выбора стабилизирующего состава для сохранения активности конечного продукта. В производстве препарата используется трехступенчатая очистка путем гелепроникающей и ионной хроматографии, обеспечивающей экстракцию действующего вещества с отделением примесных белков высокой молекулярной массы. Помимо активности препарата необходимым условием качества является его стабильность при хранении. С этой целью была подобрана наиболее эффективная композиция стабилизаторов (желатин в концентрации 2,5 % и мальтоза в концентрации 5 %), позволяющая сохранить активность очищенного комплекса ботулинического токсина типа А при лиофильном высушивании и последующем хранении.

Анализ 5-летнего опыта применения Релатокса показал, что его терапевтическое воздействие продолжается в среднем более 6 мес. Что еще важно, он не содержит сахарозы, что позволяет использовать его без ограничений и коррекции терапии у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Так как Релатокс является отечественной разработкой полного цикла и не требует для производства поставки компонентов из-за рубежа, его стоимость не зависит от колебаний валютного курса. Пациенты с инвалидностью могут получить Релатокс бесплатно на бюджетной основе от государства. Российский препарат нашел широкое применение в неврологии и в косметологии. Показаниями для использования Релатокса в медицинской практике сегодня являются коррекция гиперкинетических складок лица (мимических морщин), аксиллярный гипергидроз у взрослых, блефароспазм, спастичность мышц верхней конечности



после перенесенного ишемического инсульта, спастичность мышц верхних и нижних конечностей у подростков 13–17 лет с детским церебральным параличом. Для расширения показаний к применению препарата в нашей стране активно ведутся мультицентровые контролируемые клинические исследования.

Таким образом, выбор препарата в настоящем исследовании был обусловлен высокой степенью его очистки, быстрым наступлением и достаточной продолжительностью клинического эффекта, высокой фармакоэкономической эффективностью, доверием пациентов к российскому препарату, а также предыдущим положительным клиническим опытом применения препарата Релатокс в лечении других двигательных расстройств [8].

Пациенты были проинформированы о проводимых медицинских диагностических процедурах. Во время визита пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

### Особенности двигательной сферы пациентов с бруксизмом

С учетом того, что бруксизм является двигательным расстройством, оценка особенностей двигательной сферы пациентов представляла для нас особый интерес. Мы проанализировали клинические данные 100 пациентов с бруксизмом за 7 лет наблюдения (общая группа) и выявили высокую представленность различных двигательных феноменов, которые указывают на близость бруксизма и мышечной дистонии:

- нарушение письма и почерка («писчий спазм») — 45 %;
- частое моргание (неразвернутый блефароспазм) — 20 %;
- нарушение позы головы (субклиническая цервикальная дистония) — 20 %;
- избыточные движения языка (высовывание, облизывание губ) — 15 %.

При детальном сборе наследственного анамнеза выяснилось, что в семьях пациентов нередко кто-то «скрипит» зубами во сне либо имеет привычку сильно сжимать зубы в течение дня. Пациенты нередко отмечали наличие родственников с дрожанием в руках и различными двигательными нарушениями без точного диагноза, которые чаще всего трактовались как «болезнь Паркинсона». По нашей просьбе пациенты более тщательно исследовали истории болезни своих родственников путем опроса родителей и других членов семьи. В результате выяснилось, что также в роду отмечались случаи дрожания головы, нижней челюсти, непроизвольные повороты и наклоны головы и шеи.

Наследственный анамнез пациентов с бруксизмом:

- скрежетание зубами во сне, привычка сжимать зубы в течение дня — 60 %;

- дрожание верхних конечностей — 30 %;
- «болезнь Паркинсона» — 15 %;
- дрожание головы — 10 %;
- дрожание нижней челюсти — 10 %.

Еще одним косвенным признаком близости бруксизма и мышечной дистонии является преобладание женщин с этой патологией в соотношении 3:1 (как и в нашей группе).

### Методика лечения бруксизма ботулиническим нейротоксином

Один флакон препарата Релатокс содержит комплекс ботулинического нейротоксина типа А 50 или 100 ЕД в виде сухого вещества в форме таблетки. Препарат восстанавливается посредством введения во флакон (100 ЕД) 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций в объеме 2 мл, путем прокола резиновой пробки стерильной иглой. Общая доза препарата Релатокс выбирается в зависимости от степени выраженности бруксизма и может составлять от 80 ЕД на жевательные и височные мышцы при умеренных проявлениях без стоматологических осложнений и до 150 ЕД при выраженном бруксизме с дисфункциональными нарушениями со стороны зубочелюстной системы. Средняя доза в нашем исследовании составила 100 ЕД препарата Релатокс на 1 инъекционную сессию. Общая доза распределяется на все мышцы: 50 % — на жевательные, 35 % — на височные и 15 % — на латеральные крыловидные. При необходимости добавляют 15 % на медиальные крыловидные мышцы. Перед инъекцией кожу в области введения препарата Релатокс обрабатывают водным раствором антисептика хлоргексидина биглюконата 0,05 % или спиртом.

Во время пальпации мышц и инъекции положение пациента должно быть сидя на стуле или кресле. На рис. 1 показана техника пальпации височной, жевательной, проекции латеральной крыловидной мышцы и медиальной крыловидной мышцы.

Для инъекции в височные мышцы можно использовать инсулиновые шприцы с длиной иглы 12,7 мм, но только при легком проявлении заболевания. После пальпации и выявления болезненных участков пациента просят сжать зубы, чтобы установить передний и задний край мышцы, между которыми проводят инъекции. На рис. 3 хорошо видна передняя граница мышцы. Введение иглы следует производить при сжатии зубов, в толщу напряженной мышцы. На фото показаны направление введения иглы и глубина, при умеренных проявлениях можно ограничиться введением в 3 точки (обозначены кружками), при значительной гипертрофии — в 5–6 точек (дополнительные точки обозначены крестиками). При выраженном бруксизме со значительной гипертрофией мышц лучше всего использовать ЭМГ-контроль и иглы-электроды длиной 37 мм, так как для эффективного результата следует инъецировать не только поверхностные, но





Рис. 3. Схема точек инъекций в височную и жевательную мышцу

Fig. 3. Scheme of points for injections in temporal and masseter muscles

и глубокие порции жевательных мышц. Для ЭМГ-контроля инъекции применяются портативные анализаторы электрической активности (МИСТ, Нейротех, Россия, и подобные), одноразовые иглы-электроды (Bo-Ject, Alpine Biomed, Дания). портативные анализаторы. Глубина введения иглы от 12,7 мм до 3,0–3,5 см в самой толстой части этой трехслойной мышцы.

При слишком поверхностном введении не будет достигнут клинический эффект, и может развиваться асимметрия улыбки вследствие попадания ботулинического нейротоксина в соседние мимические мышцы. На рис. 4 пациент сжимает зубы, врач растягивает кожу над жевательной мышцей и вводит ЭМГ-иглу-электрод со шприцем с раствором Релатокса. При ЭМГ-контроле аудиосигнал (треск, напоминающий аплодисменты) позволяет убедиться в том, что электрод проходит все слои мышцы, в которые вводится препарат.

Инъекция в латеральную крыловидную мышцу проводится обязательно под ЭМГ-контролем. Мышцу можно инъецировать как из полости рта, так и снаружи. Для инъекции снаружи сначала пальпируется углубление, образованное верхнечелюстной вырезкой (примерно 3–3,5 см кпереди от козелка), и игла вводится перпендикулярно поверхности щеки и направляется чуть кпереди (на 5–7 град.). Вначале электрод проходит толщу жевательной мышцы, в ее глубокую пор-



Рис. 4. Инъекция в жевательную мышцу под электромиографическим контролем

Fig. 4. The injection in the masseter muscle with control of electromyography

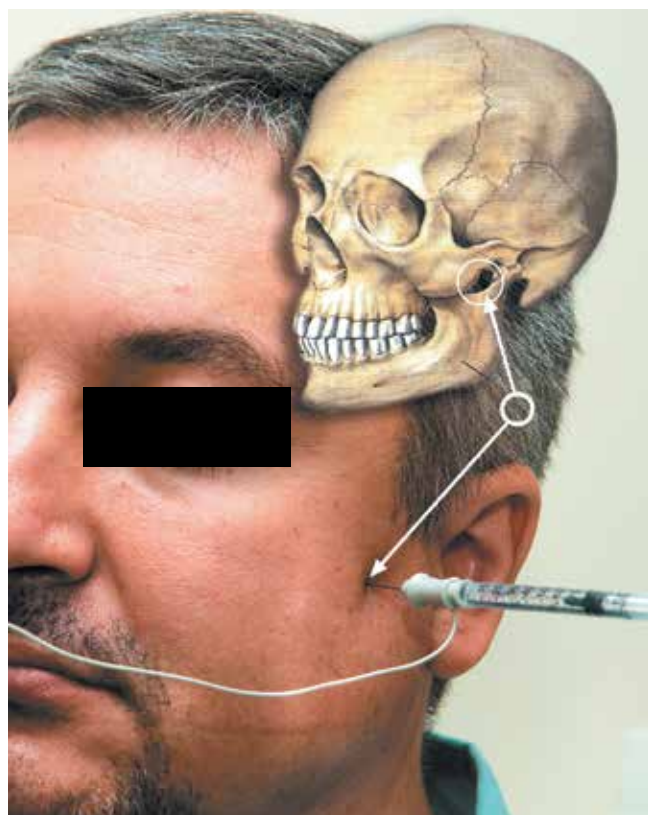


Рис. 5. Схема инъекции в латеральную крыловидную мышцу

Fig. 5. Scheme of injection in lateral pterygoid muscle

цию, затем при продвижении иглы появляется звук попадания в латеральные крыловидные мышцы, верифицировать которое можно, попросив пациента приоткрыть рот или сместить нижнюю челюсть в противоположную сторону. Вся доза, предназначенная для латеральных крыловидных мышц, вводится в 1 точку.

Медиальную крыловидную мышцу инъецируют при наличии выраженной болезненности в ней, а также как дополнительное воздействие у пациентов

Анализ динамики исследованных показателей у пациентов с бруксизмом на фоне ботулинотерапии препаратом Релатокс  
Analysis of the dynamics of the studied parameters in patients with bruxism on the background of botulinotherapy with the drug Relatoks

| Показатель<br>Index                                                                                                            | M ± S<br>До инъекции<br>Before injection | M ± S<br>После инъекции<br>(на 14-й день)<br>After injection<br>(on 14 <sup>th</sup> day) | Динамика, %<br>(после<br>инъекции)<br>Dynamic, %<br>(after injection) | p       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|
| ВАШ, баллы<br>VAS, points                                                                                                      | 8,14 ± 0,89                              | 0,92 ± 0,92                                                                               | – 88,70 %                                                             | <0,0001 |
| Площадь фасеток стирания на брукс-чекерах, мм <sup>2</sup><br>The area of erasing facets on the Brux Checkers, mm <sup>2</sup> | 131,49 ± 11,83                           | 116,81 ± 8,25                                                                             | – 11,16 %                                                             | <0,0001 |
| IMPACT: проба «сжатие в окклюзии», мкВ<br>IMPACT: “compression in occlusion sample”, μV                                        | 3937,70 ± 337,20                         | 1276,95 ± 178,78                                                                          | – 67,57 %                                                             | <0,0001 |
| IMPACT: проба «жевание», мкВ<br>IMPACT: “chew” sample, μV                                                                      | 3922,86 ± 413,27                         | 1749,03 ± 136,25                                                                          | – 55,41 %                                                             | <0,0001 |

**Примечание.** M – среднее значение; S – стандартное отклонение; p – вероятность ошибки; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; IMPACT – суммарный электропотенциал исследуемых мышц.

**Note.** M – average value; S – standard deviation; p – probability of error; VAS – visual analogue scale; IMPACT – total electric potential of the studied muscles.

с выраженным ограничением открывания рта. ЭМГ-иглу вводят под край нижней челюсти примерно в проекции середины жевательной мышцы и направляют вверх на 1,5–2,0 см до появления характерного звука.

Всем пациентам по данному протоколу инъецировали височные, жевательные и латеральные крыловидные мышцы. Пяти пациентам дополнительно инъецировали медиальные крыловидные мышцы. После инъекции пациенту предлагают пожевать жевательную резинку для активации инъецированных мышц в течение 30 мин.

## Результаты

При анализе клинических данных уже к 14-му дню все пациенты отметили положительные изменения: уменьшение или исчезновение боли, снижение чувства напряжения в челюстях, силы и частоты непроизвольного сжатия челюстей днем. Партнеры отмечали урежение и укорочение эпизодов скрежетания зубами и даже полное прекращение, что, естественно, приводило к улучшению качества ночного сна и самочувствия днем. При пальпации отмечалось расслабление инъецированных мышц и уменьшение либо исчезновение болезненности.

Результаты статистического анализа динамики изменения исследованных показателей через 14 дней после проведенной инъекции представлены в таблице. Первым обращает на себя внимание выраженное снижение боли по ВАШ – до минимальных значений к 14-му дню, что соотносится с данными литературы о механизмах анальгезирующего действия препаратов ботулинического нейротропина [10–12].

Существенное достоверное снижение к 14-му дню показателей биоэлектрической активности (на 68 % от фона в пробе «сжатие в окклюзии» и на 55 % в пробе «жевание») свидетельствует о наступлении ожидаемого

миорелаксирующего эффекта после инъекции препарата Релатокс и клинически коррелирует с уменьшением силы сжатия челюстей, снижением чувства напряжения, облегчением открывания рта, уменьшением напряжения и болезненности мышц при пальпации. В данном пилотном исследовании сравнение с группой здоровых лиц не проводилось, однако при сравнении с показателями IMPACT, полученными в нашем предыдущем исследовании [7] («сжатие в окклюзии» – 1985 ± 1344 мкВ, «жевание» – 1238 ± 696 мкВ), видно, что значения показателей ЭМГ-активности после ботулинотерапии существенно снизились и при этом находятся в границах нормы. Такая динамика отражает как физиологическое миорелаксирующее действие ботулинотерапии на функцию жевания, так и правильность выбранной нами дозы Релатокса и методики лечения. Анализ площади стирания фасеток брукс-чекеров выявил достоверное, но минимальное снижение – 11 % от фона в сравнении с выраженным обезболиванием и миорелаксацией. Такая динамика может отражать начальное, но незначительное снижение количества непроизвольных бруксирующих движений во сне после 1-й процедуры ботулинотерапии. Вероятно, для существенного и стойкого регресса фазической активности жевательных мышц во сне (т.е. для достижения существенной ремиссии заболевания) необходимы регулярные повторные процедуры ботулинотерапии. Подтверждение этого предположения потребует проведения проспективного исследования в динамике после серии инъекционных процедур.

Еще одним доказательством различного по выраженности влияния однократной процедуры ботулинотерапии на тонический и фазический компоненты бруксизма являются данные корреляционного анализа. Так, до лечения выявлена умеренная положительная корреляция между силой сжатия мышц (проба

«сжатие в окклюзии», мкВ) и выраженностью ночного бруксизма (площадь фасеток стирания, мм<sup>2</sup>), коэффициент корреляции Спирмена 0,43,  $p \leq 0,01$ . После однократной процедуры ботулинотерапии корреляции исследованных показателей не наблюдалось.

После инъекций по предложенной тактике осложнений у пациентов не было. После внутримышечной инъекции миорелаксирующий и анальгезирующий дозозависимый эффект ботулинического нейротропина наступает в течение 7–10 сут, достигает максимума через 2 нед (иногда до 3 нед) и постепенно на протяжении нескольких месяцев начинает снижаться. Продолжительность эффекта составляет 3–6 мес, после чего инъекции повторяют.

Возможное нежелательное явление после инъекции в жевательную мышцу — взбухание порции жевательной мышцы (рис. 6).

Это явление связано с особым строением глубоко-го нижнего сухожилия жевательной мышцы [9], которое препятствует равномерной диффузии препарата по всей мышце, особенно при неравномерных инъекциях в более поверхностные слои мышцы и при небольшом количестве точек инъекций. Само по себе это нежелательное явление неопасно, хотя и неэстетично, и может разрешиться самостоятельно в течение 2–3 нед, либо можно дополнительно инъецировать в область взбухания препарат в 3–4 точки по 2–3 ЕД в точку. В нашем исследовании подобного явления не наблюдалось.

### Обсуждение

Пациенты с первичным бруксизмом, преимущественно женщины среднего возраста с наличием семейного анамнеза бруксизма и симптомами вовлечения двигательной сферы из круга мышечной дистонии,



**Рис. 6.** Взбухание жевательной мышцы после инъекции как возможное нежелательное явление

**Fig. 6.** Inflation of the masseter muscle as an undesirable possible occurrence after the injection

нуждаются в обязательном лечении с применением ботулинотерапии.

Клинический анализ пациентов с бруксизмом должен включать оценку основных клинических проявлений заболевания, выраженность болевого синдрома при пальпации жевательных мышц и оценку боли по ВАШ. Объективизация диагноза включает исследование поверхностной ЭМГ височных и жевательных мышц с измерением индекса IMPACT (преимущественно тонический компонент бруксизма) и расчет площади фасеток стирания на брукс-чекерах (преимущественно фазический компонент ночного бруксизма).

Разработанная и апробированная нами методика инъекций ботулинического нейротропина в височные, жевательные и латеральные крыловидные мышцы — необходимый алгоритм проведения ботулинотерапии бруксизма. Локальные инъекции российского препарата ботулинического нейротропина Релатокс являются безопасными и высокоэффективными в лечении бруксизма. Средняя доза на одну процедуру составляет 100 ЕД препарата Релатокс. Для достижения лучшего клинического результата рекомендуется ЭМГ-контроль инъекции. Терапевтический эффект первой процедуры ботулинотерапии Релатоксом максимально выражен в отношении снижения боли и тонического компонента бруксизма (силы сжатия зубов), в меньшей степени — в отношении фазического компонента ночного бруксизма (площади фасеток стирания на брукс-чекерах). Более стойкий регресс паттерна бруксизма может быть достигнут после регулярных повторных процедур инъекций препарата Релатокс.

Инъекции препарата Релатокс в височные, жевательные и латеральные крыловидные мышцы должны стать стандартом лечения пациентов с бруксизмом как в неврологической практике, так и в повседневной стоматологической практике для профилактики дентального компрессионного синдрома (термин предложен G. McCoу в 1999 г.), объединяющего все поражения полости рта у пациентов с бруксизмом: патологическую стираемость, чувствительность зубов, рецессию десны, усталость материалов реставрации, округлые дефекты на окклюзионной поверхности, абфракции, трещины коронковой части зуба, экзостозы, компенсаторную гипертрофию надкостницы в области углов нижней челюсти, ограничение подвижности и/или девиацию нижней челюсти, «щелчок» при открывании рта, миофасциальный болевой синдром лица [13].

Применение ботулинотерапии является обоснованным методом лечения бруксизма как двигательного расстройства, к которому можно применить подход, описанный в Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению дистонии (КР-163), а диагноз может кодироваться по МКБ-10 как G24.8 «Прочие дистонии» (с расшифровкой — «бруксизм»).



## Заключение

Ботулинотерапия новым отечественным препаратом Релатокс является безопасным, эффективным и необходимым методом лечения пациентов с брук-

сизмом, обеспечивая миорелаксацию жевательных мышц, снижение боли, уменьшение выраженности ночного бруксизма, профилактику дентального компрессионного синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Орлова О.Р., Алексеева А.Ю., Мингазова Л.Р., Коновалова З.Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):20–7. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-20-27. [Orlova O.R., Alekseeva A.Yu., Mingazova L.R., Konovalova Z.N. Bruxism as a neurological problem (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):20–7. (In Russ.)].
2. Castrillon E.E., Ou K.L., Wang K. et al. Sleep bruxism: an updated review of an old problem. Acta Odontol Scand 2016;74(5):328–34. DOI: 10.3109/00016357.2015.1125943. PMID: 26758348.
3. Ella B., Ghorayeb I., Burbaud P. et al. Bruxism in movement disorders: a comprehensive review. J Prosthodont 2017;26(7):599–605. DOI: 10.1111/jopr.12479. PMID: 27077925.
4. Zucconi M., Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. Sleep medicine textbook chapter B1. Milan: European Sleep Research Society, 2014. Pp. 95–109.
5. Орлова О.Р., Алексеева А.Ю., Коновалова З.Н. Ботулинотерапия в лечении бруксизма. Метаморфозы 2018;22:92–4. [Orlova O.R., Alekseeva A.Yu., Konovalova Z.N. Botulinum therapy in the treatment of bruxism. Metamorfozy = Metamorphosis 2018;22:92–4. (In Russ.)].
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017619272 «BruzDiagnostic». Правообладатели Шершнева Д.В. (Медовникова Д.В.), Сойкхер М.Г. [Certificate of state registration of computer program №2017619272 “BruzDiagnostic”. Copyright holders Shershneva D.V. (Medovnikova D.V.), Soykher M.G. (In Russ.)].
7. Сойкхер М.Г., Сойкхер М.И., Шершнева Д.В. (Медовникова Д.В.) и др. Суммарная биоэлектрическая активность жевательных мышц у здоровых пациентов и пациентов с бруксизмом. Стоматология детского возраста и профилактика 2017;16;3(62):54–7. [Soykher M.G., Soykher M.I., Shershneva D.V. (Medovnikova D.V.) et al. Total bioelectric activity of the masticatory muscles in healthy patients and patients with bruxism. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric dentistry and prevention 2017;16;3(62):54–7. (In Russ.)].
8. Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Мингазова Л.Р. и др. Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике. Метаморфозы 2014;11;2–4. [Orlova O.R., Konovalova Z.N., Mingazova L.R. et al. Experience of using new botulinum toxin type A Relatoks® in clinical practice. Metamorfozy = Metamorphosis 2014;11;2–4. (In Russ.)].
9. Lee H.J., Kang I.W., Seo K.K. et al. The anatomical basis of paradoxical masseteric bulging after botulinum neurotoxin type A injection. Toxins 2017;9:14. DOI: 10.3390/toxins9010014. PMID: 28042813.
10. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. Neuro Toxicology 2005;26:785–93. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.017. PMID: 16002144.
11. Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Алексеева А.Ю. и др. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Русский медицинский журнал. Болевой синдром 2017;24:1760–3. [Orlova O.R., Konovalova Z.N., Alekseeva A.Yu. et al. The relationship of bruxism and pain dysfunction of the temporomandibular joint. Russkiy medicinskiy zhurnal. Bolevoy syndrom = Russian medical journal. Pain syndrome 2017;24:1760–3. (In Russ.)].
12. Орлова О.Р., Алексеева А.Ю., Коновалова З.Н. и др. Возможности противоболевого действия ботулинотерапии в клинической практике. Терапия 2018;7(25):52–6. DOI: 10.18565. [Orlova O.R., Alekseeva A.Yu., Konovalova Z.N. et al. Possibilities of the analgesic action of botulinum therapy in clinical practice. Terapiya = Therapy 2018;7(25):52–6. (In Russ.)].
13. McCoy G. Dental compression syndrome: a new look at an old disease. J Oral Implantol 1999;25(1):35–49. DOI: 10.1563/1548-1336(1999)025<0035:DCSANL>2.3.CO;2. PMID: 10483426.

## Вклад авторов

О.Р. Орлова: идея исследования, план обследования и лечения, осмотр пациентов, проведение лечения, обобщение статистических данных, написание текста статьи;

М.И. Сойкхер, М.Г. Сойкхер: анализ клинических случаев, составление дизайна исследования, описание статистических данных;

Л.Р. Мингазова: анализ клинических случаев, составление дизайна исследования, описание статистических данных, осмотр пациентов, проведение лечения;

Д.В. Медовникова, Е.М. Сойкхер: создание статистических таблиц и анализ статистических данных;

З.Н. Коновалова: сбор и анализ литературы, обсуждение результатов и выводов, подготовка текста;

А.Ю. Алексеева: сбор и анализ литературы, участие в создании иллюстраций, подготовка текста и резюме, анализ статистических данных.

## Authors' contributions

O.R. Orlova: research idea, examination and treatment plan, examination of patients, treatment, compilation of statistical data, writing the text of the article;

M.I. Soykher, M.G. Soykher: analysis of clinical cases, design of the study, description of statistical data;

L.R. Mingazova: analysis of clinical cases, design of the study, description of statistical data; examination of patients, treatment;

D.V. Medovnikova, E.M. Soykher: creation of statistical tables and analysis of statistical data;

Z.N. Konovalova: collection and analysis of literature, discussion of results and conclusions, preparation of the text;

A.Yu. Alekseeva: collection and analysis of literature, participation in the creation of illustrations, preparation of text and summary, analysis of statistical data.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

О.Р. Орлова/O.R. Orlova: <https://0000-0003-2225-3642>

М.И. Сойхер/M.I. Soykher: <https://0000-0002-5775-698X>

М.Г. Сойхер/M.G. Soykher: <https://0000-0003-1811-3786>

Л.Р. Мингазова/L.R. Mingazova: <https://0000-0002-6164-9810>

Д.В. Медовникова/D.V. Medovnikova: <https://0000-0001-5032-2460>

Е.М. Сойхер/E.M. Soykher: <https://0000-0003-2057-4485>

З.Н. Коновалова/Z.N. Konovalova: <https://0000-0003-1906-8323>

А.Ю. Алексеева/A.Yu. Alekseeva: <https://0000-0002-3361-9155>

**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:** 17.03.2019. Принята к публикации: 15.05.2019.

**Article received:** 17.03.2019. Accepted for publication: 15.05.2019.



# Оптимизация преаналитического этапа обработки материала для проведения гистохимического исследования биоптатов скелетной мышцы в диагностике нервно-мышечных заболеваний

А.М. Сычева<sup>1</sup>, В.Д. Назаров<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>, М.Г. Рыбакова<sup>1</sup>, Д.И. Руденко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 30;

<sup>2</sup>Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 28;

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, пер. Учебный, 5

**Контакты:** Сычева Анастасия Михайловна [issanas@mail.ru](mailto:issanas@mail.ru)

Диагностика нервно-мышечных заболеваний затруднена многообразием клинических проявлений и требует использования дополнительных методов, важное место среди которых занимает патоморфологическое исследование биопсии скелетной мышцы. Несмотря на то что процедура взятия мышечной биопсии технически не сложна, для получения информативного материала требуется соблюдение множества условий на этапах преаналитической обработки полученных образцов ткани. Нарушение технологии взятия, хранения и фиксации материала способствует образованию артефактов, которые ограничивают возможности дальнейшего анализа морфологических изменений ткани биоптата. Проведено сравнение эффективности различных методов криообработки образцов мышечной ткани и изготовления гистологических препаратов с последующей оценкой морфологических изменений. В результате были выявлены основные причины возникновения артефактов. Обозначен оптимальный метод обработки мышечных биоптатов, позволяющий максимально предотвратить появление артефактов и обеспечить сохранность ткани для исследования.

**Ключевые слова:** биопсия мышцы, гистохимическое исследование, артефакты, нервно-мышечные заболевания

**Для цитирования:** Сычева А.М., Назаров В.Д., Лапин С.В. и др. Оптимизация преаналитического этапа обработки материала для проведения гистохимического исследования биоптатов скелетной мышцы в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):21–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-21-29

## Optimization of the pre-analytical stage of material processing for histochemical examination of skeletal muscle biopsies in the diagnosis of neuromuscular diseases

A.M. Sycheva<sup>1</sup>, V.D. Nazarov<sup>2</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>, M.G. Rybakova<sup>1</sup>, D.I. Rudenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathological Anatomy with Pathoanatomical Unit of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 30, 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 28, 6–8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>3</sup>The Saint Petersburg Department of Health "City Multi-Field Hospital №2" of Emergency Medicine, Ministry of Health of Russia; 5 Uchebny Lane, Saint Petersburg 194354, Russia

Diagnosis of neuromuscular diseases is complicated by the variety of clinical manifestations and requires the use of additional methods, an important place among which is the pathomorphological study of skeletal muscle biopsy. Despite the fact that the procedure for taking a muscle biopsy is not technically difficult, to obtain informative material a multitude of conditions must be observed at the stages of pre-analytical processing of the obtained tissue samples. Violation of the technology of taking, storing and fixing the material contributes to the formation of artifacts that limit the possibilities for further analysis of the morphological changes in tissue biopsy. A comparison was made of the effectiveness of various methods for cryoprocessing of muscle tissue samples and the manufacture of histological specimens with a subsequent assessment of morphological changes. As a result, the main causes of artifacts were identified. The optimal method for processing muscle biopsy specimens is indicated, which makes it possible to prevent the appearance of artifacts as much as possible and to ensure the preservation of tissue for research.

**Key words:** muscle biopsy, histochemical study, artifacts, neuromuscular diseases

**For citation:** Sycheva A.M., Nazarov V.D., Lapin S.V. et al. Optimization of the pre-analytical stage of material processing for histochemical examination of skeletal muscle biopsies in the diagnosis of neuromuscular diseases. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(2):21–9.

## Введение

Проведение дифференциального диагноза нервно-мышечной патологии часто осложняется многообразием клинических проявлений и требует использования дополнительных методов диагностики. Наряду с инструментальными, лабораторными и генетическими исследованиями гистологический и гистохимический анализ биопсии мышцы является наиболее специфичным и информативным методом, позволяющим распознать характер повреждения скелетных мышц и определить нозологическую форму заболевания.

Выбор локализации мышцы для биопсии определяется по совокупности данных неврологического осмотра и результатов инструментальных исследований (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, электронейромиография). Взятие материала может быть осуществлено путем открытой или игольной биопсии, при этом основными критериями являются достаточный объем мышечной ткани и ее минимальная травматизация [1–3]. Для гистохимического анализа ткани предпочтительнее исследование криотомных срезов нативного материала скелетной мышцы без применения фиксирующих растворов, с учетом того, что фиксация приводит к снижению активности ферментов в тканях.

В основе гистологического окрашивания клеток и тканей лежат физико-химические свойства их структур и реактивов (кислотность, диффузия, адсорбция, абсорбция, растворимость и др.). Гистологические методы окраски, такие как окрашивание гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, трихромом по Гомори, позволяют оценить общую гистоархитектонику биоптата (размер и форму мышечных волокон, распределение волокон разного размера в образце, число и расположение ядер, наличие гиперсокращенных, базофильных, некротизированных мышечных волокон, распространенность изменений (отдельные волокна или группы), характер и выраженность клеточной инфильтрации, наличие фагоцитоза, пери- и эндомизиальный фиброз, косвенные признаки митохондриальных нарушений, некоторые ультраструктурные изменения (немалиновые стержни, цитоплазматические и редуцированные тельца, тубулярные скопления, вакуоли «с ободком»), состояние миелиновой оболочки нервов). В свою очередь, метаболические характеристики биоптата скелетной мышцы доступны для оценки при использовании гистохимических методик окрашивания, так как они основаны на специфической реакции определенных химических веществ и их продуктов в ткани. К обязательным методам исследования мышечного биоптата относятся реакции, позволяющие оценить активность окислительных (цитохром оксидаза, сукцинат дегидрогеназа, никотинамидадениндинуклеотидтетразолин редуктаза), гидролитических (кислая и щелочная фосфатаза, неспецифическая эстераза) ферментов

и аденозинтрифосфатазы. Также используются методы, выявляющие метаболические нарушения — ШИК-реакция (periodic acid Schiff (PAS) reactio), окрашивание масляным красным О и конго красным [1, 4, 5].

Информативность морфологического исследования зависит от соблюдения правил проведения преаналитического этапа обработки биопсийного материала. Их нарушение может привести к возникновению артефактов, которые деформируют гистоархитектонику и изменяют гистохимические свойства образца, что в итоге затрудняет или делает невозможной трактовку морфологической картины скелетной мышцы [1]. Примеры возможных артефактов искусственных изменений представлены в табл. 1. В данной работе проводится анализ основных ошибок обработки биоптатов скелетной мышцы и рассматриваются способы, позволяющие избежать или минимизировать появление артефактов.

Несмотря на актуальность проведения комплексного морфологического анализа биоптатов скелетных мышц у неврологических пациентов и наличие стандартных протоколов гистологических и гистохимических методов окрашивания, это исследование проводится ограниченно лишь в отдельных специализированных центрах. В некоторой степени эта проблема обусловлена недостаточной технической оснащенностью лабораторий (криотом, редкие, дорогостоящие, не используемые в рутинной практике реактивы) и сложностью проведения всех ступеней преаналитического этапа обработки материала.

**Цель** данного исследования — разбор основных практических ошибок и оптимизация проведения преаналитического этапа обработки биоптатов скелетной мышцы у пациентов с нервно-мышечной патологией.

## Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование 5 фрагментов аутопсийного материала скелетных мышц от пациентов без установленной нервно-мышечной патологии и биоптатов скелетных мышц 12 пациентов, которым после неврологического осмотра, выполнения электронейромиографии и магнитно-резонансной томографии, рекомендовалось взятие мышечной биопсии [1, 2, 6]. Для анализа использовали фрагменты скелетной мышцы 5 пациентов с первичными миопатиями (воспалительные, прогрессирующие мышечные дистрофии) и 7 — с нейрогенным повреждением мышц (центрального и периферического генеза).

Взятие биоптата мышцы у всех пациентов проводили открытым способом. При выполнении хирургической манипуляции использовали атравматические инструменты (анатомический пинцет, атравматический шовный материал), механическое воздействие на биоптат было минимизировано с целью уменьшения «биопсийной травмы» исследуемого материала. Оптимальные размеры мышечного биоптата для исследования: длина 0,8–1,0 см, диаметр 0,4–0,5 см. Образцы

**Таблица 1.** Возможные артефакты изменения на этапах обработки биоптата скелетной мышцы

**Table 1.** Possible artifactual changes at the stages of skeletal muscle biopsy processing

| Этап<br>Stage                                                                           | Причина<br>Cause                                                                                                                                                                                                                                                          | Возможные артефакты<br>Possible artifacts                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Взятие биоптата скелетной мышцы<br>Skeletal muscle biopsy                               | Инфильтрация мышечной ткани раствором анестетика, форсированное механическое воздействие на мышечную ткань хирургическими инструментами<br>Infiltration of muscle tissue with an anesthetic solution, forced mechanical action on muscle tissue with surgical instruments | Деформация, сдавление, нарушение ориентации и разволокнение миоцитов в пучке, появление гиперсокращенных волокон<br>Deformation, compression, disturbance of orientation and separation of fibers of myocytes in the beam, the appearance of hyper-reduced fibers |
| Транспортировка образца в лабораторию<br>Transportation of the sample to the laboratory | Длительное время транспортировки<br>Long transport time                                                                                                                                                                                                                   | Ослабление или отсутствие реакции некоторых ферментов при гистохимических методах окраски<br>The weakening or absence of the reaction of certain enzymes during histochemical staining methods                                                                    |
|                                                                                         | Транспортировка образца в большом количестве изотонического солевого раствора<br>Transporting the sample in a large amount of isotonic saline                                                                                                                             | Образование оптических пустот (ледяных кристаллов), нарушающих архитектуру волокна<br>The formation of optical voids (ice crystals) that violate the architecture of the fiber                                                                                    |
| Замораживание<br>Freezing                                                               | Недостаточно быстрое замораживание биоптата<br>Not fast freezing biopsy                                                                                                                                                                                                   | Образование оптических пустот (ледяных кристаллов), нарушающих архитектуру волокна<br>The formation of optical voids (ice crystals) that violate the architecture of the fiber                                                                                    |
|                                                                                         | Слишком быстрое замораживание<br>Freeze too fast                                                                                                                                                                                                                          | Образование трещин в биоптате<br>Cracking biopsy specimens                                                                                                                                                                                                        |
| Изготовление криотомных срезов<br>Production of cryotomic cuts                          | «Толстые» срезы (более 10 мкм)<br>«Thick» sections (more than 10 μM)                                                                                                                                                                                                      | Формирование складок, неравномерное распределение и окрашивание реактивами<br>The formation of folds, uneven distribution and staining reagents                                                                                                                   |
|                                                                                         | Хранение при комнатной температуре снятых на стекло криотомных срезов<br>Storage at room temperature shot on the glass of cryotomic slices                                                                                                                                | Множественные трещины саркоплазмы при окраске<br>Multiple sarcoplasmic cracks during staining                                                                                                                                                                     |

мышц доставляли в лабораторию в течение 1 ч после процедуры забора материала, обернутыми в марлевую или нейлоновую салфетку, слегка смоченную физиологическим раствором (для предотвращения высыхания образца) в контейнере без фиксирующих растворов.

Для получения наиболее полного представления о патологическом процессе каждый биоптат разделялся на 2 части, одна из которых была заморожена, а другая зафиксирована в 10 % растворе формалина и залита в парафин. Для анализа гистохимических свойств информативнее исследование замороженного образца, так как при этом способе обработки материала не изменяются структурные элементы клетки, в частности, не происходит денатурация белков.

На этапе подготовки исследования на аутопсийном материале было выполнено сравнение состояния препаратов при различных методиках заморозки образца: в условиях камеры криотома с температурным режимом  $-26^{\circ}\text{C}$  при использовании геля *O.C.T. Tissue Tek* для изготовления криоблоков; при температуре жидкого азота с гелем *O.C.T. Tissue Tek* для изготовления криоблоков; в жидком азоте без промежуточной

среды и при температуре жидкого азота с использованием промежуточной среды (изопентан). Методом выбора в дальнейшей работе с биопсийным материалом оказался последний способ, при котором отмечались минимальные артефакты изменения.

Изопентан в емкости небольшого объема погружали в жидкий азот до перехода его в твердое агрегатное состояние. Затем изопентан нагревали при комнатной температуре до момента, когда 2/3 объема вещества перейдут в жидкую фазу. В раствор для замораживания погружали образцы мышц на 15–20 с. Так как патологические изменения определяются по всей длине мышечного волокна, для увеличения количества представленных в срезе и доступных для исследования миоцитов биоптаты должны быть ориентированы так, чтоб в срез попадали поперечные сечения мышечных волокон.

Формирование криотомных срезов проводили при температурном режиме камеры криотома  $-26^{\circ}\text{C}$ . Толщина криотомных срезов мышцы варьировала в пределах 6–14 мкм.

После криообработки из биоптатов изготавливали препараты, окрашенные с применением реакций,

Таблица 2. Стандартные виды окрашивания для исследования мышечного биоптата

Table 2. Standard types of staining for the study of muscle biopsy

| Окраска<br>Staining                                                                                                                 | Значение<br>Value                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гематоксилин и эозин<br>Haematoxylin and eosin (H&E)                                                                                | Оценка общей гистоархитектоники образца: формы и размера мышечных волокон, распространенности изменений, локализации ядер и их распределения в мышечном волокне, наличия очаговых изменений (некротизированные, регенерирующие, гиперсокращенные, базофильные волокна) и их выраженности (отдельные волокна или группы), определение наличия клеточной инфильтрации и изменений со стороны сосудов<br>Assessment of the total histoarchitectonics of the sample: the shape and size of muscle fibers, the prevalence of changes, the localization of nuclei and their distribution in the muscle fiber, the presence of focal changes (necrotic, regenerating, hypercontracted, basophilic fibers) and their severity (individual fibers or groups), detection of cell infiltration and changes in the vessels |
| Пикрофуксин по ван Гизону<br>van Gieson's picro-fuchsin stain (VG)                                                                  | Оценка объема соединительной ткани в эндомизии, перимизии<br>Estimation of connective tissue volume in endomysium, perimysium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Трихром по Гомори<br>Gomori trichrome (TG)                                                                                          | Выявление митохондриальной патологии и некоторых ультраструктурных нарушений (вакуоли «с ободком», цитоплазматические тельца, немалиновые стержни, тубулярные скопления); определение миелина в периферических нервах<br>Detection of mitochondrial pathology and some ultrastructural abnormalities (vacuoles with "a rim", cytoplasmic bodies, non-crimson rods, tubular accumulations); definition of myelin in peripheral nerves                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Аденозинтрифосфатаза<br>Adenosine triphosphatase (ATPase)                                                                           | При разных значениях pH среды (pH 10,4; 4,7; 4,3) демонстрирует распределение мышечных волокон по типам, сгруппированность и наличие преобладания миоцитов какого-либо типа<br>At different pH values of the medium (pH 10.4; 4.7; 4.3) to demonstrate the distribution of muscle fibers by type, grouping and the presence of a predominance of myocytes of any type                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Никотинамидадениндинуклеотид тетразолия восстановленный<br>Reduced nicotinamide adenine dinucleotidetetrazolium reductase (NADH-TR) | Выявление миофибриллярных нарушений, распределение мышечных волокон по типам<br>Detection of myofibrillary disorders; distribution of muscle fibers by type                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Сукцинатдегидрогеназа<br>Succinate dehydrogenase (SDH)                                                                              | Выявление митохондриальных нарушений, распределение мышечных волокон по типам<br>Detection of mitochondrial disorders; distribution of muscle fibers by type                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Цитохромоксидаза<br>Cytochrome oxidase (COX)                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Неспецифическая эстераза<br>Nonspecific esterase                                                                                    | Выявление активности литических ферментов, реактивных изменений эндотелия, нервно-мышечных и мышечно-сухожильных переходов<br>Detection of lytic enzyme activity, reactive changes of the endothelium, neuromuscular and muscle-tendon transitions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Кислая фосфатаза<br>Acid phosphatase (ACP)                                                                                          | Положительное окрашивание при воспалительных миопатиях демонстрирует активность лизосомальных ферментов<br>Positive staining in inflammatory myopathies demonstrates the activity of lysosomal enzymes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Щелочная фосфатаза<br>Alkaline phosphatase (ALP)                                                                                    | Положительное окрашивание при воспалительных миопатиях демонстрирует активность литических ферментов, реактивные изменения со стороны эндотелия<br>Positive staining in inflammatory myopathies demonstrates the activity of lytic enzymes, reactive changes in the endothelium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ШИК-реакция<br>Periodic Acid Schiff (PAS)                                                                                           | Распределение гликогена в мышечном волокне (наличие вакуолей, содержащих гликоген), выявление гликогенозов, наличия «белых» волокон<br>The distribution of glycogen in the muscle fiber (the presence of vacuoles containing glycogen), the detection of glycogenosis, presence of "white" fibers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Масляный красный О<br>Oil Red O                                                                                                     | Определение размера и распределения липидных капель в цитоплазме волокон, выявление нарушений липидов<br>Determination of the size and distribution of lipid droplets in the cytoplasm of fibers, detection of lipid abnormalities                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Конго красный<br>Congo red staining                                                                                                 | Выявление отложений амилоида<br>Detection of amyloid deposits                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

указанных в табл. 2. Первоначально при помощи обзорных окрасок (гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону, трихром по Гомори) проводили оценку

общей гистоархитектоники мышечного образца: изменения формы и размеров миоцитов, расположение ядер, объем соединительной ткани в пери- и эндомизии,



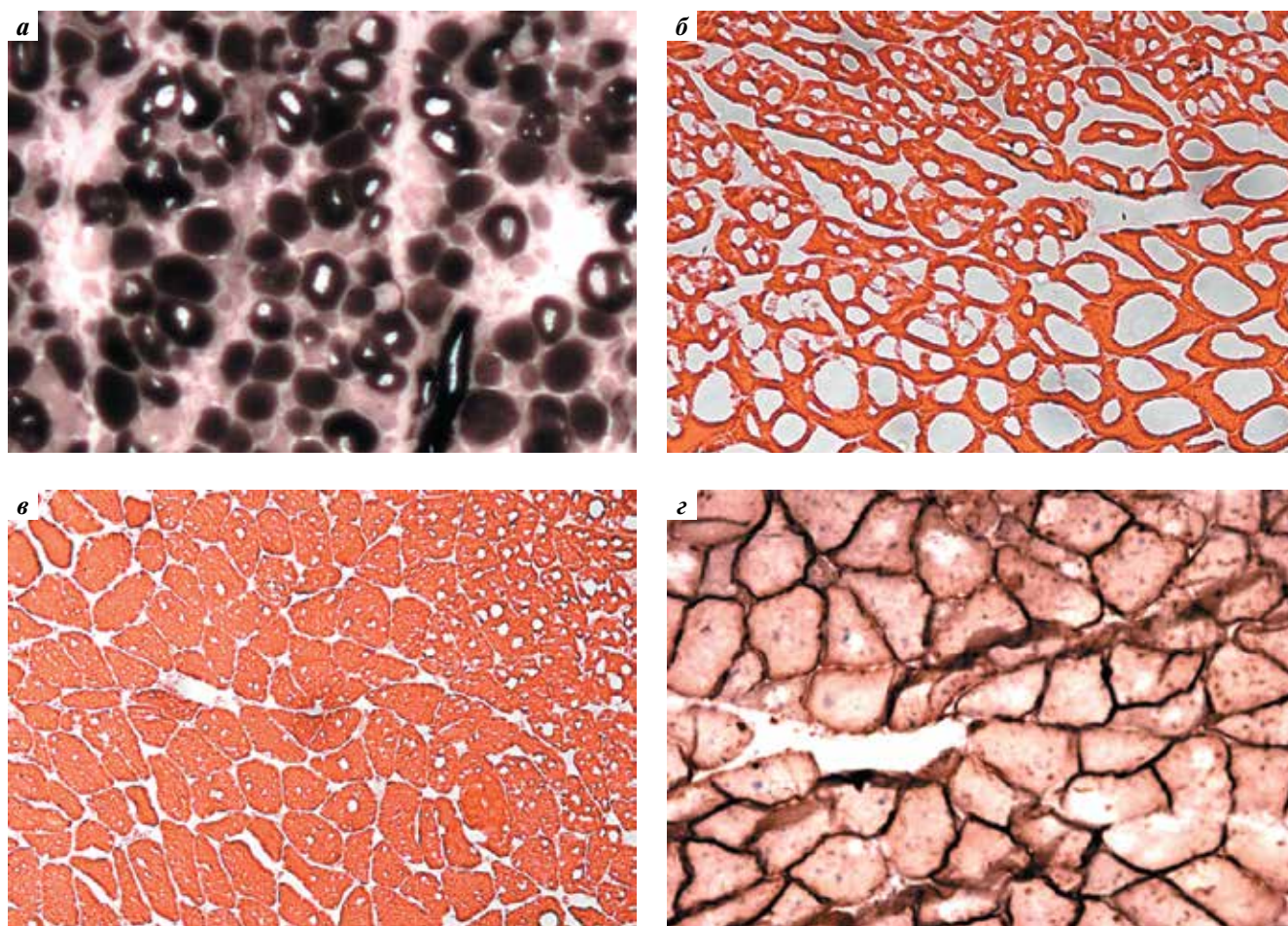
наличие в саркоплазме включений со специфическим окрашиванием. Затем оценивали распределение мышечных волокон по типам. Выявить различия между волокнами I и II типа можно при реакциях с окислительными ферментами (цитохромоксидаза, сукцинатдегидрогеназа, никотинамидадениндинуклеотидтетразолинредуктаза), ШИК-реакцией и с помощью окраски масляным красным O, но при многих патологических процессах результат этих окрасок может меняться. К примеру, при хронических воспалительных миопатиях возникают вторичные митохондриальные нарушения, перекрестная реакция с цитохромоксидазой и сукцинатдегидрогеназой демонстрирует «цитохромоксидаза-негативные» волокна. Исходя из этого, методом выбора гистохимического окрашивания для типирования мышечных волокон была выбрана реакция с аденозинтрифосфатазой в щелочной (pH = 10,4), кислой (pH = 4,3) и промежуточной (pH = 4,7) среде

буфера. Гистологические и гистохимические реакции проводились по стандартным протоколам окрашивания компании-производителя реактивов (Bio Optica, Италия).

### Результаты

Преимуществом использованного нами метода явилось полное сохранение гистоархитектоники ткани, которое оценивали по следующим критериям: сохранность гистоархитектоники мышечных волокон (до 85 % миоцитов в срезе сохранены), отсутствие артефактов, соответствие окрашивания образца контролю.

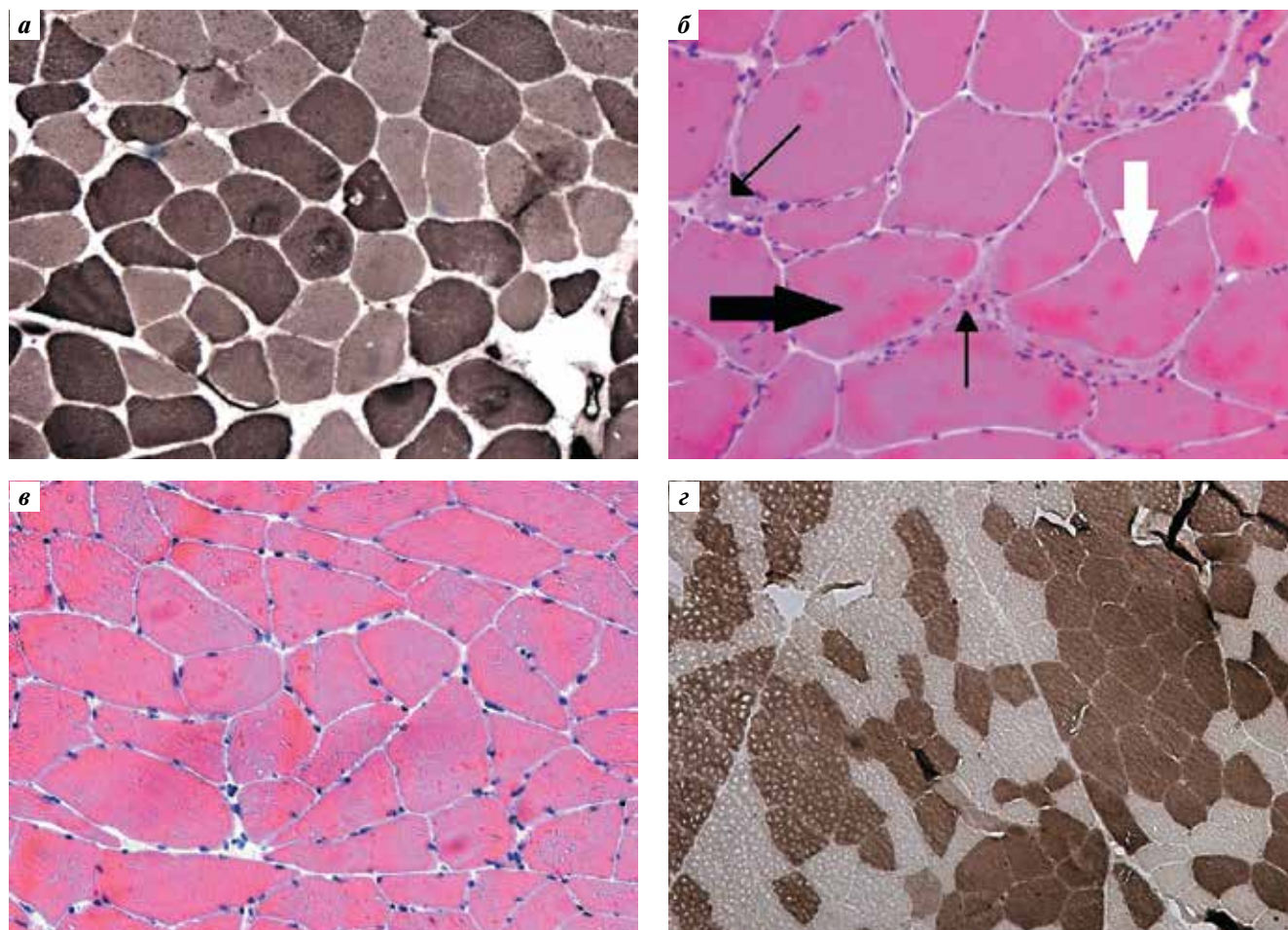
При хранении и транспортировке образца мышцы в избыточном количестве изотонического раствора NaCl (0,9 %) происходит перераспределение жидкости и образование на этапе заморозки крупных оптических пустот, представленных кристаллами льда (рис. 1а). При криообработке биоптата скелетной мышцы в условиях камеры криотома с температурным режимом  $-26^{\circ}\text{C}$



**Рис. 1.** Артефакты, возникающие при изготовлении гистологических препаратов: а — ледяные кристаллы при транспортировке биоптата в большом количестве изотонического солевого раствора NaCl 0,9 % и последующей заморозке; б — «ледяные вакуоли» в результате замораживания с использованием геля O.C.T. Tissue Tek для изготовления криоблоков при температуре  $-26^{\circ}\text{C}$ ; в — то же, что и (б) при температуре жидкого азота; г — «толстый» срез (16 мкм) с формированием складок, неравномерное распределение реактива на этапе окрашивания

**Fig. 1.** Artifacts arising in the manufacture of histological preparations: а — ice crystals during transportation of biopsy in a large amount of 0.9 % isotonic saline NaCl solution and subsequent freezing; б — «ice vacuoles» as a result of freezing with the gel O.C.T. Tissue Tek for the manufacture of cryoblocks at  $-26^{\circ}\text{C}$ ; в — the same as (б) at the temperature of liquid nitrogen; г — «thick» cut (16  $\mu\text{m}$ ) with the formation of folds, uneven distribution of the reagent at the stage of dyeing





**Рис. 2.** Морфологические изменения миоцитов при нервно-мышечных заболеваниях. Первичное поражение мышц: а — миоциты округлой формы, распределение волокон по типу «шахматной доски» при типировании, реакция с АТФазой, рН 4,3; б — структурные изменения миоцитов: расщепленное волокно (толстая черная стрелка), миоцит с внутренними ядрами (белая стрелка), некротизированные мышечные волокна (тонкие черные стрелки), окраска гематоксилин-эозин. Вторичное (нейрогенное) поражение мышц: в — миоциты ангулярной формы, окраска гематоксилин-эозин; г — группировка мышечных волокон в соответствии с их типами, реакция с АТФазой, рН 10,4

**Fig. 2.** Morphological changes in myocytes with neuromuscular diseases. Primary lesion of the muscles: а — myocytes of a rounded shape, the distribution of fibers according to the type of «chessboard» during typing, reaction with ATPase, pH 4.3; б — structural changes in myocytes: split fiber (thick black arrow), myocyte with internal nuclei (white arrow), necrotic muscle fibers (thin black arrows), hematoxylin-eosin stain. Secondary (neurogenic) lesion of muscles: в — angular cells, hematoxylin-eosin staining; г — grouping of muscle fibers in accordance with their types, reaction with ATPase, pH 10.4

с использованием геля *O.C.T. Tissue Tek* для изготовления криоблоков и при температуре жидкого азота с гелем *O.C.T. Tissue Tek* для изготовления криоблоков по всей площади гистологических препаратов из-за недостаточно высокой скорости заморозки определялись выраженные искусственные изменения — «ледяные вакуоли» (рис. 1б, в). Замораживание образца непосредственно в жидком азоте без промежуточной среды часто приводило к образованию в ткани трещин. Методом выбора в дальнейшей работе с биопсийным материалом явился способ с использованием жидкого азота и изопентана как промежуточной среды, так как при этом обеспечивалось достаточно быстрое замораживание образца без его криповреждения.

Наиболее хорошие результаты были получены при использовании 4-го способа замораживания мышечного биоптата (с использованием промежу-

точной среды (изопентан) при температуре жидкого азота) — артефакты отсутствовали в 80 % случаев, в остальных 20 % они определялись по периферии среза и не препятствовали оценке гистоархитектоники образца.

Оптимальная визуализация изменений в образце достигалась при толщине гистологических срезов 6–10 мкм. Срезы, толщина которых превышала 10 мкм, на этапе окрашивания часто отставали от стекла, что приводило к формированию складок, перераспределению реагента по площади препарата и неравномерному окрашиванию структур (рис. 1г).

Использованный нами метод позволил провести дифференциальный диагноз между первичным (рис. 2а, б) и вторичным, т. е. нейрогенным (рис. 2в, г) поражением мышц. Основные критерии, которые учитывались при оценке биоптатов, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные отличия между первичными и вторичными миопатиями

Table 3. The main differences between primary and secondary myopathies

| Критерий<br>Measure                                                              | Первичные миопатии<br>Primary myopathies                                                                                                                                                                                                                                                       | Вторичные (нейрогенные) миопатии<br>Secondary (neurogenic) myopathies                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Форма мышечных волокон<br>Muscle fiber shape                                     | Форма большинства мышечных волокон ближе к округлой<br>The shape of most muscle fibers is closer to round                                                                                                                                                                                      | Форма миоцитов ангулярная. Исключение: спинальная мышечная атрофия, при которой мышечные волокна становятся округлыми<br>The form of myocytes is angular.<br>Exception: spinal muscular atrophy, in which the muscle fibers become rounded                            |
| Разделение волокон на типы<br>Separation of fibers into types                    | Волокна разных типов распределены в образце диффузно. Для большинства миопатий характерно преобладание мышечных волокон I типа<br>Different types of fibers are diffusely distributed in the sample. Most myopathies are characterized by the predominance of type I muscle fibers             | Сгруппированность мышечных волокон по типам (более 6 миоцитов одного типа рядом)<br>Grouping of muscle fibers by type (more than 6 myocytes of the same type are nearby)                                                                                              |
| Изменения размера волокон<br>Fiber size changes                                  | Диффузный характер изменения размера мышечных волокон; при врожденных миопатиях может быть очаговый характер изменения размера<br>Diffuse nature of the change in the size of muscle fibers; with congenital myopathies, there may be a focal nature of size change                            | Очаговый характер изменения размера волокон свидетельствует о вторичном повреждении мышцы<br>Focal nature of the change in fiber size indicates secondary muscle damage                                                                                               |
| Изменения расположения и вида ядер<br>Changes in the location and type of nuclei | Наличие внутренних ядер в 30 % мышечных волокон образца (60 % и более — характерно для миотонической дистрофии, врожденной миопатии)<br>The presence of internal nuclei in 30 % of the muscle fibers of the sample (60 % or more is characteristic of myotonic dystrophy, congenital myopathy) | Около 10 % мышечных волокон в образце содержат внутренние ядра. В атрофированных миоцитах глыбчатые ядра (крупные, гиперхромные)<br>About 10 % of the muscle fibers in the sample contain internal nuclei. In atrophied myocytes, cobble nuclei (large, hyperchromic) |

### Обсуждение

Большое значение для информативности морфологического исследования играет правильный выбор мышцы для биопсии. При длительном течении патологического процесса, при взятии на анализ клинически максимально измененной мышцы обнаруживают, как правило, выраженные морфологические неспецифические изменения, остаточное присутствие мышечной ткани с выраженными дистрофическими изменениями, признаками атрофии и преимущественным замещением фиброзно-жировой тканью, что не позволило сделать заключение об этиологии процесса. С учетом этих сведений и данных литературы при подозрении на патологию мышц с хроническим течением взятие биоптата рекомендуется проводить из мышц с наименьшими клиническими симптомами, такими как мышечная слабость, онемение, боль, судороги. При остром и подостром течении миопатии ситуация обратная — для проведения биопсии используются мышцы с максимальными проявлениями заболевания. [1, 7].

Кроме правильно выбранной для исследования мышцы в конечном результате к образованию артефактов, которые существенно затрудняют проведение морфологического анализа биоптата, приводит нарушение технологии обработки материала скелетной мышцы.

Механическое воздействие на ткань биоптата при взятии биоматериала приводит к деформации мышечных волокон. С целью минимизации «биопсийной травмы» было решено использовать для хирургической процедуры атравматические инструменты (атравматический пинцет, иглы, шовный материал). При попытке увеличения длительности временного промежутка от момента взятия биоптата до его криообработки до 2 ч и более, анализируя гистологические препараты, мы отмечали снижение интенсивности окрашивания структур препарата при гистохимических реакциях и выявляли изменения, напоминающие проявления дистрофии. Это объясняется снижением активности ферментов и истощением запасов гликогена в мышечной ткани. Исходя из этого, был выбран оптимальный отрезок времени между получением биоптата и его замораживанием, не превышающий 1,5 ч, что соответствует рекомендациям зарубежных авторов [1, 8].

Морфологическая картина мышечного образца может нарушаться при изменении толщины криотомных срезов. При уменьшении этого параметра (<6 мкм) формировались «полутонкие» срезы, на которых в некоторых случаях отсутствовали признаки патологического процесса, так как толщина среза не соотносилась с размерами структур клеток. При увеличении

толщины срезов ( $>10$  мкм) отмечалось увеличение случаев отставания криотомного среза от стекла и образования складок, что в дальнейшем приводило к неравномерному распределению красителя и преимущественно мембранному окрашиванию миоцитов. Для лучшей визуализации морфологической картины биоптатов была выбрана толщина криотомных срезов 6–10 мкм.

При замораживании биоптата с применением геля *O.C.T. Tissue Tek* для изготовления криоблоков формировались крупные оптические пустоты, представленные кристаллами льда. Это явление обусловлено перераспределением жидкости в ткани при низкой скорости заморозки. Подобные изменения мы отмечали при транспортировке и хранении биоптата скелетной мышцы в избыточном количестве изотонического раствора NaCl 0,9 %. Множественные «ледяные вакуоли» нарушают гистоархитектонику мышечных волокон и затрудняют оценку их структуры. Аналогичные искусственные изменения в мышечном биоптате ранее описали V. Dubowitz и соавт. в руководстве *Muscle biopsy: a practical approach*. (2013). Также в этом источнике рекомендуется при наличии единичных вакуолеподобных структур по типу оптических пустот в миоцитах при обзорных гистологических окрасках сопоставление с морфологическими изменениями при окрашивании ШИК-реакцией, масляным красным О и конго красным для исключения миопатий с образованием вакуолей.

Для получения препаратов, доступных адекватной морфологической оценке, мы применяли метод замораживания мышечного биоптата с использованием промежуточной среды (изопентан) при температуре жидкого азота. Как описано в литературе, изопентан предотвращает образование вокруг замораживаемой ткани газового слоя, способствуя увеличению скорости замораживания биоптатов [1, 8].

После фиксации в ткани лучше сохраняется структура ядер и контуры клеток определяются четче. Поэтому для оценки состояния эндотелия капилляров и определения состава клеточного инфильтрата (при миопатиях с воспалительным компонентом) при рутинных гистологических методах окрашивания мы отдавали предпочтение оценке срезов фиксированного 10 % раствором формалина, залитого в парафин материала, а не криотомных срезов. Для этого мы проводили разделение образцов мышечной ткани на 2 фрагмента, один из которых фиксировался

в 10 % растворе формалина, а 2-й подвергался криообработке. Схожие рекомендации приведены в статье N.C. Joyce и соавт. *Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders* (2012) [8].

Таким образом, для проведения качественного морфологического исследования рекомендуется соблюдать определенные условия на преаналитическом этапе обработки материала. При выборе мышцы для биопсии следует ориентироваться на особенности клинического течения патологического процесса, результаты осмотра и инструментальных исследований. Применение атравматических хирургических инструментов и соблюдение стандартов взятия материала при выполнении открытой биопсии позволяет получить достаточный для анализа объем материала и уменьшить механическое повреждение мышечной ткани. Для комплексной оценки морфологических изменений мышечный биоптат разделяется на 2 фрагмента: один из них фиксируется в растворе 10 % формалина, а 2-й подвергается заморозке. Информативность гистохимического исследования зависит от скорости и метода криообработки материала — оптимальный временной промежуток между взятием биоптата и его замораживанием не должен превышать 1,5 ч, лучшие результаты достигаются при термической обработке образца с помощью жидкого азота и промежуточной среды (изопентана). Для визуализации структур ткани изготавливаются криотомные срезы толщиной 6–10 мкм. Данные рекомендации позволяют избежать появления артефактов при изготовлении гистологических препаратов и дают возможность оценить морфологические изменения биоптата скелетной мышцы.

### Заключение

Морфологическое исследование биоптата скелетной мышцы является одним из важных диагностических методов при нервно-мышечной патологии. Нарушение технологии преаналитической обработки материала приводит к образованию искусственных изменений, что в дальнейшем осложняет или делает невозможным проведение аналитического этапа. В части случаев в образце мышечной ткани обнаруживаются лишь неспецифические изменения, которые могут соответствовать различным нозологиям внутри паттерна, и установление диагноза возможно лишь при сопоставлении данных клинико-лабораторных методов исследования.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dubowitz V., Sewry C., Oldfors A. Muscle Biopsy: A Practical Approach. 4<sup>th</sup> Edition. USA: Saunders Elsevier, 2013. 572 p.
2. Challa S. Muscle Biopsy. 1<sup>st</sup> Edition. Croatia: InTech, 2011. 154 p.
3. Mills S.E. Histology for Pathologists. 3<sup>rd</sup> Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1280 p.
4. Киссели Д. Практическая микротехника и гистохимия. Будапешт: Издательство академии наук Венгрии, 1962. 382 с. [Kisseli D. Practical microtechnology and histochemistry. Budapest: Hungarian Academy of Sciences Publishing, 1962. 382 p. (In Russ.)].
5. Тимофеев А.В., Агапов М.М., Ваганова А.Н., Симонов В.С. Конспект лаборанта-гистолога. Основы гистологического процесса. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2015. 369 с. [Timofeev A.V., Agapov M.M., Vaganova A.N., Simonov V.C. Summary of laboratory histologist. Fundamentals of the histological process. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2015. 369 p. (In Russ.)].
6. Шатилло А.В. Гистохимическая диагностика в клинике редких нервно-мышечных заболеваний: краткая информация и клинические примеры. Международный неврологический журнал 2013;1(55):21–4. [Shatillo A.V. Histochemical diagnostics in the clinic of rare neuromuscular diseases: brief information and clinical examples. Mezhdunarodny Nevrologichesky Zhurnal = International Neurological Journal 2013;1(55):21–4. (In Russ.)].
7. Rabi N.T., Shannon V. Neuromuscular Disorders. USA: Wiley-Blackwell, 2011. 267 p.
8. Joyce N.C., Oskarsson B., Jin L.W. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. Phys Med Rehabil Clin N Am 2012;23(3):609–31. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.06.006. PMID: 22938878.

### Вклад авторов

А.М. Сычева: изготовление материалов и получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
В.Д. Назаров: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;  
С.В. Лапин: организация работы, редактирование текста рукописи;  
М.Г. Рыбакова: научное руководство и разработка дизайна статьи, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;  
Д.И. Руденко: анализ полученных данных, участие в сопоставлении клинических данных и результатов морфологического исследования.

### Authors' contributions

A.M. Sycheva: making materials and obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, writing the text of the article;  
V.D. Nazarov: analyzing the data obtained, editing the text of the manuscript;  
S.V. Lapin: work organization, editing the text of the manuscript;  
M.G. Rybakova: scientific management and design development of the article, management of the analysis of the data, editing the text of the manuscript;  
D.I. Rudenko: analyzing the data obtained, participation in the comparison of clinical data and the results of morphological research.

### ORCID авторов/ORCID authors

А.М. Сычева/A.M. Sycheva: <https://orcid.org/0000-0003-3207-5253>  
В.Д. Назаров/V.D. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>  
С.В. Лапин/S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>  
Д.И. Руденко/D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0000-0001-5101-1007>

### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.



# Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* (OMIM: 277470)

Е.Л. Дадали<sup>1,2</sup>, И.А. Акимова<sup>1</sup>, Н.А. Семенова<sup>1</sup>, Д.М. Гусева<sup>1</sup>, О.А. Шагина<sup>1</sup>,  
А.Л. Чухрова<sup>1</sup>, И.В. Канивец<sup>3,4</sup>, С.А. Коростелев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБГНУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

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

<sup>3</sup>ООО «Геномед»; Россия, 115093, Москва, Подольское шоссе, 8А;

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;  
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Контакты:** Ирина Алексеевна Акимова [akimova@med-gen.ru](mailto:akimova@med-gen.ru)

**Введение.** Представлено описание клинико-генетических характеристик 8 больных с аутосомно-рецессивным вариантом понтоцереbellарных гипоплазий, обусловленных мутациями в гене *TSEN54*.

**Цель исследования** — описание клинико-генетических характеристик российских больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А и 4 типа.

**Материалы и методы.** Диагноз понтоцереbellарной гипоплазии устанавливался на основании особенностей клинических проявлений и обнаружения мутаций в гене *TSEN54* путем анализа результатов секвенирования экзона.

**Результаты.** Выявлено 8 больных с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутациями в гене *TSEN54*.

**Заключение.** На основании особенностей клинических проявлений и тяжести течения заболевания у 5 больных диагностирована понтоцереbellарная гипоплазия 2А типа, а у 3 больных — 4 типа. У больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А типа обнаружена мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) в гомозиготном состоянии. У больных с типом 4 эта мутация обнаружена в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями с.670\_671delAA (p.Lys224fs) и с.1264C>T (p.Gln422fs).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать заключение, что, так же как и в европейских популяциях, мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) является мажорной у российских больных с понтоцереbellарной гипоплазией 2А и 4 типа, на долю которых приходится около половины всех случаев этой группы заболеваний. Поиск этой мутации должен быть первым этапом проведения молекулярно-генетической диагностики у больных с клиническими и магнитно-резонансными признаками понтоцереbellарной гипоплазии.

**Ключевые слова:** понтоцереbellарная гипоплазия, тсенопатии, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Акимова И.А., Семенова Н.А. и др. Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* (OMIM: 277470). Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):30–6.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-30-36

## Clinical and genetic characteristics of ponto-cerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene (OMIM: 277470)

E.L. Dadali<sup>1,2</sup>, I.A. Akimova<sup>1</sup>, N.A. Semenova<sup>1</sup>, D.M. Guseva<sup>1</sup>, O.A. Shchagina<sup>1</sup>, A.L. Chukhrova<sup>1</sup>, I.V. Kanivets<sup>3,4</sup>, S.A. Korostelev<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>3</sup>Genomed LLC; 8A Podol'skoye Shosse, Moscow, 115093, Russia

<sup>4</sup>Russian medical Academy of continuous professional education, Ministry of Health of Russia;  
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya, Moscow, 125993. Russia

**Introduction.** The description of the clinical and genetic characteristics of eight patients with autosomal-recessive variant pontocerebellar hypoplasia due to mutations in the *TSEN54* gene.

**Purpose.** Description of clinical and genetic characteristics of Russian patients with type 2A and type 4 of pontocerebellar hypoplasia.

**Materials and methods.** The diagnosis of pontocerebellar hypoplasia was established on the basis of the specific features of clinical manifestations and detection of mutations in the gene *TSEN54* based on the analysis of the results of exome sequencing.

**Results.** 8 patients with pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene were identified.

**Discussion.** Based on the features of clinical manifestations and severity of the disease in 5 patients diagnosed pontocerebellar hypoplasia type 2A, and in 3 patients — type 4. In patients with type 2A of pontocerebellar hypoplasia discovered mutation c. 919G>T (p.Ala307Ser)

in a homozygous state. Patients with type 4 of pontocerebellar hypoplasia this mutation is detected in the compound heterozygous state with c.670\_671delAA (p. Lys224fs) and c.1264C>T (p. Gln422fs).

**Conclusion.** The obtained results allow us to conclude that, as well as in European populations, the mutation c.919G>T (p. Ala307Ser) is a major in Russian patients with pontocerebellar hypoplasia 2A and 4 types, which account for about half of all cases of this disease group. The search for this mutation should be the first stage of molecular genetic diagnosis in patients with clinical and magnetic resonance signs of pontocerebellar hypoplasia.

**Key words:** pontocerebellar hypoplasia, tsenopathy, magnetic resonance imaging

**For citation:** Dadali E. L., Akimova I. A., Semenova N. A. et al. Clinical and genetic characteristics of pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the *TSEN54* gene (OMIM: 277470). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(2):30–6.

## Введение

Понтоцеребеллярные гипоплазии (ПЦГ) — группа редких моногенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся гипоплазией мозжечка и варолиева моста головного мозга, формирующихся внутриутробно. Клинические проявления большинства генетических вариантов ПЦГ возникают с рождения и характеризуются прогрессирующей микроцефалией, расстройствами дыхания, экстрапирамидными и пирамидными симптомами, изменениями мышечного тонуса, судорогами и задержкой психомоторного развития [1–4]. Распространенность заболеваний этой группы неизвестна, однако, по данным литературы, частота встречаемости ПЦГ 2А типа составляет 1 : 200 тыс. новорожденных [5–7]. Впервые термин «понтоцеребеллярная гипоплазия» предложил R. Brun в 1917 г. при описании пороков развития мозга [8]. Особенности клинических проявлений у больных впервые описал S. Koster в 1926 г. [9]. К настоящему времени выделено 20 аутосомно-рецессивных генетических вариантов ПЦГ, обусловленных мутациями в 18 генах. Три варианта ПЦГ — типы 2А, 4 и 5 — являются аллельными, обусловленными различными мутациями в гене *TSEN54* (согласно международной базе данных OMIM). Выделение этих 3 генетических вариантов основано на различии в тяжести клинических проявлений и типах мутаций в гене *TSEN54* [1, 10]. Наиболее злокачественное течение наблюдается у больных с ПЦГ 5 типа [7, 10]. Клинические проявления мутаций могут возникать внутриутробно или в 1-е сутки после рождения в виде микроцефалии, судорожных пароксизмов, выраженных дыхательных нарушений, требующих применения искусственной вентиляции легких, и спастического тетрапареза. Больные часто рождаются с врожденными контрактурами конечностей и погибают в период новорожденности или в грудном возрасте. Клинические проявления ПЦГ 4 типа имеют сходные, но менее выраженные клинические симптомы, и пациенты с этим типом имеют большую продолжительность жизни. Наиболее распространенный и наименее злокачественный вариант — ПЦГ 2А типа, также манифестирует с рождения, но характеризуется умеренными нарушениями дыхания и вскармливания, дискинезиями, хореическими гиперкинезами, мышеч-

ной гипотонией, сменяющейся спастикой, судорогами и прогрессирующей микроцефалией [6, 10]. По мере развития заболевания формируется микроцефалия и возникает задержка темпов моторного и психоречевого развития. Больные могут доживать до пубертатного возраста. Показано, что на долю этого генетического варианта приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных ПЦГ. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с различными генетическими вариантами обнаруживается гипоплазия мозжечка (наиболее выраженная в области гемисфер) и ствола мозга, которые у 40 % больных сочетаются с атрофией коры больших полушарий и истончением мозолистого тела. Исследованиями последних лет показано, что у 90 % больных европейской популяции с клиническими проявлениями ПЦГ 2А типа обнаруживается мутация c.919G>T (p. Ala307Ser) в гене *TSEN54* в гомозиготном, а у больных с типами 4 и 5 — в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-мутациями или мутациями со сдвигом рамки считывания [10]. Однако анализ мутаций в гене *TSEN54* у российских больных с клиническими проявлениями ПЦГ не проводился.

**Цель данного исследования** — создать первое описание клинко-генетических характеристик 8 российских больных с ПЦГ 2А и 4 типа, обусловленных мутациями в гене *TSEN54*, и разработать рекомендации по совершенствованию алгоритма диагностики заболеваний из группы понтоцеребеллярных гипоплазий.

## Материалы и методы

Анализируемая выборка больных состояла из 8 человек (6 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 2 мес до 5 лет из неродственных семей, проживающих на территории России и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Диагноз ПЦГ устанавливался на основании особенностей клинических проявлений, наличия гипоплазии мозжечка и/или ствола при проведении МРТ головного мозга и обнаружения мутаций в гене *TSEN54* при проведении секвенирования клинического экзона.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения ( $2 \times 75$  п. о.). Среднее покрытие полного экзона пациента составило  $\times 98,5$ ; количество таргетных областей с покрытием  $\times 10$  и более — 93,16 %; равномерность покрытия (uniformity Pct  $>0.2 \times \text{mean}$ ) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов применяли алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена при помощи программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность несинонимичных не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли в программах прогнозирования Polyphen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

От родителей пациентов было получено письменное согласие на проведение исследования и обработку полученных данных.

### Результаты

На основании анамнеза, неврологического осмотра, признаков поражения мозжечка и ствола мозга, а также результатов проведения секвенирования экзона выявлено 8 больных с ПЦГ, обусловленной мутациями в гене *TSEN54* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии. Особенности клинических проявлений и характер тяжести течения заболевания позволили у 5 больных диагностировать ПЦГ 2А типа, а у 3 больных — ПЦГ 4 типа. Клинико-генетические характеристики наблюдаемых больных представлены в таблице.

Спектр фенотипических признаков у всех больных с ПЦГ 2А и 4 типа был сходным. Различие между этими генетическими вариантами обусловлено тяжестью клинических проявлений. Все дети с ПЦГ рождались в срок с нормальными росто-весовыми показателями и достаточно высокими оценками по шкале Апгар. Первые признаки заболевания возникали с рождения или в первые дни жизни и представляли собой дыхательные расстройства в виде эпизодов апноэ, вялого сосания и/или судорог. У 3 детей с ПЦГ 4 типа клинические симптомы были наиболее выражены и требовали искусственной вентиляции легких и зондового кормления. Возникшие у них судорожные пароксизмы были фармакорезистентными и сопровождалась появлением неврологической симптоматики в виде спастического тетрапареза и тремора. У 5 больных

микроцефалию выявили с рождения, а у 3 больных диагностировали в первые месяцы жизни. У всех пациентов отмечали полиморфные судороги, которые у 6 больных возникли в первые несколько дней жизни, а у 2 — в 2 и 5 мес соответственно. Во всех случаях отмечали грубую задержку темпов психомоторного развития. Больные не удерживали голову, не переворачивались и не садились самостоятельно, у них отсутствовала фиксация взора и речь. Типичным неврологическим проявлением был спастический тетрапарез, который наблюдался у 7 больных. Лишь у 1 пациента наблюдали умеренно-выраженную диффузную мышечную гипотонию в сочетании с дистоническими атаками. Экстрапирамидные расстройства характеризовались наличием крупноразмашистого тремора конечностей и хореоформных гиперкинезов. В 7 случаях больным провели МРТ головного мозга, а в 1 — нейросонографию (в связи с тяжестью состояния). У всех больных обнаружили уменьшение размеров мозжечка. Лишь у 4 больных также присутствовала гипоплазия варолиева моста и коры головного мозга.

При проведении секвенирования экзона у большинства больных выявили миссенс-мутацию с. 919G>T, p.Ala307Ser, NM\_207346.2. У 5 больных эта мутация была в гомозиготном состоянии, а у 3 — в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутациями 670\_671delAA (p.Lys224fs) и с.1264C>T (p.Gln422fs), NM\_207346.2.

Анализ особенностей клинических проявлений у больных с различными мутациями в гене *TSEN54* позволил сделать заключение, что у всех больных с мутацией с.919G>T, p.Ala307Ser в гомозиготном состоянии диагностировали наиболее доброкачественный вариант ПЦГ 2А типа. У больных с этой мутацией в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими нуклеотидными заменами — более тяжелый тип 4.

В качестве примера особенностей клинических проявлений ПЦГ 2А и 4 типа приводим историю болезни 2 пациентов.

**Пациентка Х., 8 мес, на момент осмотра с грубой задержкой темпов психоречевого и моторного развития. Родилась от родителей, не состоявших в кровном родстве, в срок, путем кесарева сечения в связи с осложнениями у матери во время беременности (повышение артериального давления, отеки, недостаточность аортального клапана), с массой тела 3380 г, длиной 53 см, окружностью головы 31 см и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На 2-е сутки жизни состояние ребенка резко ухудшилось: появилось возбуждение, крупноразмашистый тремор конечностей и подбородка, клонусы стоп, эпизоды «застывания взора», тонико-клонические судороги, плавающие движения глазных яблок, периоды апноэ. Судороги купировались назначением депакина в дозе 10 мг/сут, однако другая неврологическая симптоматика сохранялась. На 4-е сутки жизни проведена МРТ головного мозга, при которой выявлена гипоплазия мозжечка. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ), проведенной в это же**

Клинико-генетические характеристики больных с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутациями в гене TSEN54

Clinical and genetic characteristics of patients with pontocerebellar hypoplasia caused by mutations in the TSEN54 gene

| Пациент<br>Patient | Признак<br>Sign             |                                                            |                                                                                                                                         |          |                                                            |                    |             |          | Мутация,<br>NM_207346.2<br>Mutation,<br>NM_207346.2                                                        |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Возраст дебюта<br>Debut age | Возраст на момент осмотра<br>Age at the time of inspection | Первые симптомы<br>First symptoms                                                                                                       | СТ<br>ST | Экстрапирамидные расстройства<br>Extra-pyramidal disorders | Судороги<br>Cramps | ЗПМР<br>PMR | МЦ<br>MC |                                                                                                            |
| У.<br>U.           | С рождения<br>Since birth   | 8 мес<br>8 months                                          | Микроцефалия, судороги<br>Microcephaly, cramps                                                                                          | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная)<br>с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)                                |
| К.<br>K.           | С рождения<br>Since birth   | 5 лет<br>5 years                                           | Дыхательные расстройства, слабое сосание<br>Respiratory disorders, weak sucking                                                         | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная)<br>с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)                                |
| М.<br>M.           | С рождения<br>Since birth   | 2 года<br>2 years                                          | Дыхательные расстройства, слабое сосание, поперхивание<br>Respiratory disorders, weak sucking, gagging                                  | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная)<br>с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)                                |
| Г.<br>G.           | С рождения<br>Since birth   | 1 год 3 мес<br>1 year 3 months                             | Дисфагия, дыхательные расстройства<br>Dysphagia, respiratory disorders                                                                  | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная)<br>с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)                                |
| А.<br>A.           | С рождения<br>Since birth   | 2 мес<br>2 months                                          | Микроцефалия, судороги, дыхательные расстройства<br>Microcephaly, cramps, respiratory disorders                                         | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser и с.670_671delAA, р.Лys224fs<br>с.919G>T, p.Ala307Ser and с.670_671delAA, p.Lys224fs |
| К.<br>K.           | С рождения<br>Since birth   | 1 год 9 мес<br>1 year 9 months                             | Микроцефалия, выраженные расстройства дыхания и глотания, судороги<br>Microcephaly, severe respiratory and swallowing disorders, cramps | +        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser и с.1264C>T, р.Гln422fs<br>с.919G>T, p.Ala307Ser and с.1264C>T, p.Gln422fs           |
| М.<br>M.           | С рождения<br>Since birth   | 2 мес<br>2 months                                          | Микроцефалия, нарушения дыхания и глотания, судороги<br>Microcephaly, respiratory and swallowing disorders, cramps                      | —        | —                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser и с.1264C>T, р.Гln422fs<br>с.919G>T, p.Ala307Ser and с.1264C>T, p.Gln422fs           |
| И.<br>I.           | С рождения<br>Since birth   | 2 года 2 мес<br>2 years 2 months                           | Микроцефалия, расстройства дыхания и глотания<br>Microcephaly, respiratory and swallowing disorders                                     | —        | +                                                          | +                  | +           | +        | с.919G>T, р.Аla307Ser (гомозиготная)<br>с.919G>T, p.Ala307Ser (homozygotic)                                |

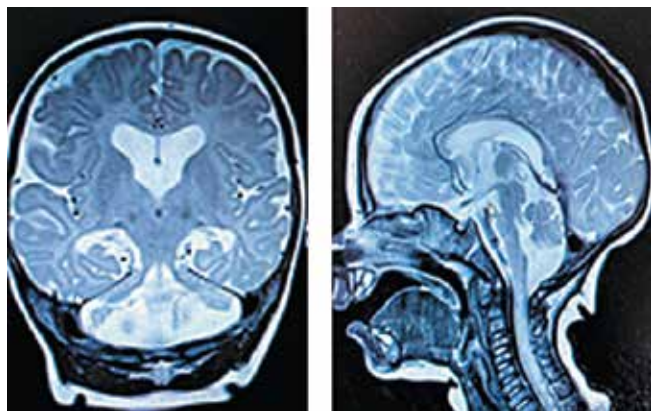
Примечание. СТ — спастический тетрапарез; ЗПМР — задержка психомоторного развития; МЦ — микроцефалия.

Note. ST — spastic tetraparesis; PMR — psychomotor retardation; MC — microcephaly.



время, обнаружена эпилептиформная активность в виде комплексов «острая—медленная волна» в центральных и височных отделах правого полушария. При проведении ЭЭГ в динамике отмечены нарастание эпилептиформности и распространение ее на другие отделы мозга. При проведении электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия.

При осмотре ребенка в возрасте 8 мес диагностировали отставание в психомоторном и физическом развитии, микроцефалию. Масса тела ребенка составляла 6800 г, рост — 71 см, окружность головы — 38,5 см. Большой родничок закрылся в 6-месячном возрасте. Отмечались трудности вскармливания, частые срыгивания и рвоты фонтаном, особенно при введении прикорма. Патологии внутренних органов не выявлено. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез, хореические гиперкинезы в руках. Голову в положении на животе удерживает кратковременно, не переворачивается, самостоятельно не садится. Вложенные в руки предметы удерживает кратковременно. При анализе симптоматики со стороны черепных нервов выявлено альтернирующее сходящееся косоглазие, частичная атрофия дисков зрительных нервов, кратковременная фиксация взора, псевдобульбарный парез. Речь отсутствует, редко отмечаются элементы гуления. Познавательная деятельность снижена. Получает депакин, судороги не фиксируются. На ЭЭГ регистрируются острые волны в структуре веретен сна, а также волны заостренной формы в затылочных и теменных отведениях, однако типичной эпилептиформности не выявлено. При повторном проведении МРТ головного мозга обнаружена выраженная структурная незрелость, инфантильный релаксационный паттерн от белого вещества, гипоплазия мозжечка с уменьшением объема задней черепной ямки, гипоплазия мозолистого тела, равномерное уменьшение полезного объема больших полушарий (см. рис.). Сделано заключение о наличии гипопластического церебрального фенотипа с селективным недоразвитием заднего мозга.



Пациент X., 11 мес. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: гипоплазия мозжечка и варолиева моста  
Patient H., 11 months. Results of magnetic resonance imaging of the brain: hypoplasia of the cerebellum and pons

Для уточнения диагноза проведены биохимический и молекулярно-генетический анализы, в результате которых исключены нейрональный цероидный липофусциноз 1-го типа, лейкодистрофия Тея—Сакса, аминокислотопатии, органические ацидурии и болезни нарушения бета-окисления жирных кислот. При проведении клинического секвенирования экзона обнаружена мутация с.919G>T (Ala307Ser) в гомозиготном состоянии в гене TSEN54. У родителей проба дана данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Таким образом, результаты клинико-генетического обследования позволили поставить диагноз: ПЦГ 2А типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

**Пациентка Н.,** 2 мес, зачата путем экстракорпорального оплодотворения, проведенного в связи с длительным периодом бесплодия. Возраст матери на момент беременности составлял 49 лет, отца — 42 года. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета, многоводия, фетоплацентарной недостаточности. При проведении ультразвукового исследования плода на сроке 32 нед диагностирована гипоплазия мозжечка. Роды путем кесарева сечения на 34 нед беременности. При рождении масса тела 1830 г, длина 42 см, окружность головы 29 см, точечный большой родничок. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности (в 1-е сутки переведена на искусственную вентиляцию легких и энтеральное питание). Отмечался спастический тетрапарез, крупноразмашистый тремор конечностей. В 1-е сутки возникли генерализованные тонико-клонические судороги, которые нарастали до 7 сут жизни, несмотря на проведение массивной противоэпилептической терапии. Со 2-й недели жизни на фоне проводимой терапии частота судорог уменьшилась до 1 пароксизма в день. В связи с появлением гипертермии на 3-и сутки жизни проведена люмбальная пункция, в результате которой выявлен цитоз преимущественно лимфоцитарного характера. В неврологическом статусе нарастала спастичность, сохранялся тремор конечностей. Моторное и предречевое развитие отсутствовало, ребенок не фиксировал взор, не прослеживал за предметами и не реагировал на звуки. При проведении МРТ головного мозга выявлена выраженная гипоплазия полушарий мозжечка, дисплазия коры с участками сглаженности борозд и извилин. На ЭЭГ — электрофизиологическая картина гипсаритмии. Несмотря на проводимую терапию, ребенок скончался в возрасте 6 мес.

При проведении секвенирования экзона зарегистрированы 2 мутации в гене TSEN54 в компаунд-гетерозиготном состоянии — с.919G>T (p.Ala307Ser) и 670\_671delAA (p.Lys224fs). У родителей проба эти мутации выявлены в гетерозиготном состоянии. Таким образом, анализ клинических симптомов, характер течения заболевания и результаты проведения молекулярно-генетического анализа позволили поставить диагноз ПЦГ 4 типа.

## Обсуждение

Мутации в гене *TSEN54* — одна из наиболее частых причин возникновения моногенных вариантов ПЦГ. Описано 3 аллельных варианта, обусловленных мутациями в этом гене, приводящих к возникновению различных по тяжести клинических проявлений ПЦГ 2А, 4 и 5 типа (согласно международной базе данных OMIM). К настоящему времени идентифицированы мутации еще в 3 генах, продуктами которых являются белки TSEN2, TSEN15 и TSEN34, ответственных за возникновение ПЦГ 2В, 2F и 2С типа соответственно. Все генетические варианты, обусловленные мутациями в генах *TSEN*, принято объединять в группу тсенопатий. Белковые продукты этих генов формируют гетеротетрамерный тРНК эндонуклеазный комплекс сплайсинга, состоящий из 2 каталитических (TSEN2 и TSEN34) и 2 структурных единиц (TSEN54 и TSEN15). Основная функция этого комплекса заключается в осуществлении сплайсинга генов тРНК и формировании 3'-конца мРНК. Показано, что 6 % генов тРНК содержат интроны, которые удаляются не классическим механизмом сплайсинга, а с помощью TSEN-комплекса [11, 12]. Ослабление функционирования этого комплекса приводит к нарушению сплайсинга генов тРНК, содержащих интроны, прежде всего тРНК Туг, Arg, Leu и Пе, что, в свою очередь, приводит к снижению образования аминокислот тирозина, аргинина, лейцина и изолейцина.

Установлено, что 85 % случаев тсенопатий обусловлено мутациями в гене *TSEN54* [6, 10]. Наиболее часто мутации в этом гене диагностируются у больных с клиническими проявлениями ПЦГ 2А типа, при этом у подавляющего большинства больных обнаруживается гомозиготная мутация с. 919G>T, приводящая к замене аланина на серин в 307-м положении белковой молекулы. В результате проведения функционального анализа показано, что эта аминокислотная замена ослабляет функцию белка, но не прекращает ее, что приводит к возникновению умеренно выраженных симптомов заболевания. Наличие этой мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими типами мутаций приводит к появлению выраженных клинических признаков заболевания, возникающих с рождения или внутриутробно и приводящих к гибели больных в первые месяцы или годы жизни. К настоящему времени не выявлено больных с 2 нонсенс-мутациями в гене *TSEN54*, которые могли бы привести к отсутствию в организме важных аминокислот. Возможно, такие мутации являются летальными.

У большинства наблюдаемых нами пациентов с клиническими и МРТ-признаками ПЦГ выявлена мутация с.919G>T (p.Ala307Ser). У 5 больных с ПЦГ 2А типа она обнаружена в гомозиготном состоянии, а у 3 больных с более тяжелыми клиническими проявлениями, соответствующими ПЦГ 4 типа, — в компаунд-гетерозиготном состоянии, в 1 случае — с мута-

цией с.670\_671delAA (p.Lys224fs) и в 2 — с мутацией с.1264C>T (p.Gln422fs). Полученные результаты позволяют предположить, что, так же как в большинстве европейских популяций, мутация с. 919G>T (p. Ala307Ser) является мажорной и у российских больных с ПЦГ 2А и 4 типов. Учитывая, что мутации в гене *TSEN54* обеспечивают возникновение самых распространенных вариантов аутосомно-рецессивных ПЦГ, можно сделать заключение, что у больных с типичными клиническими и МРТ-признаками заболевания диагностический поиск следует начинать с анализа этой мутации. Это позволит снизить временные и экономические затраты при проведении подтверждающей молекулярно-генетической диагностики. При отсутствии данной мутации необходимо осуществлять дифференциальную диагностику с другими генетическими вариантами ПЦГ, а также моногенными заболеваниями, которые сопровождаются прогрессирующей атрофией мозжечка, такими как спиноцеребеллярные атаксии 2 и 7 типов, болезнь нарушения гликозилирования дистрогликанов 1А типа [13–15], а также редкими наследственными синдромами, при которых обнаруживается сочетание гипоплазии мозжечка с другими пороками развития мозга. К настоящему времени идентифицировано несколько десятков таких синдромов, основными из которых являются умственная отсталость с гипоплазией мозжечка и необычным лицом (OMIM: 300486), умственная отсталость с гипоплазией мозжечка и варолиева моста с микроцефалией (OMIM: 300749), лисэнцефалия 7 типа с гипоплазией мозжечка (OMIM: 616342) [16–18].

Анализ данных литературы и результаты проведенных исследований позволяют предложить следующий диагностический алгоритм. При наличии у больного специфических клинических проявлений и МРТ-признаков ПЦГ диагностика начинается с анализа мутации с.919G>T (p.Ala307Ser). При ее обнаружении в гомозиготном состоянии диагноз считается уточненным. При обнаружении мутации в гетерозиготном состоянии поиск этиологического фактора необходимо продолжить с помощью секвенирования экзона нового поколения.

## Заключение

Мутации в гене *TSEN54* приводят к возникновению 3 генетических вариантов ПЦГ — 2А, 4 и 5 типа, различающихся тяжестью клинических проявлений. В результате проведенного исследования показано, что, так же как в европейской популяции, у российских больных с наиболее распространенными вариантами ПЦГ 2А и 4 типа есть мажорная мутация с.919G>T (p.Ala307Ser) в гене *TSEN54*, которая регистрируется в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Полученные результаты позволяют сделать заключение о необходимости в первоочередном анализе этой мутации у больных с клиническими и МРТ-признаками ПЦГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Namavar Y., Barth P.G., Kashner P.R. et al. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2011;134(1):143–56. DOI: 10.1093/brain/awq287. PMID: 20952379.
- Battini R., D'Arrigo S., Cassandrini D. et al. Novel mutations in TSEN54 in pontocerebellar hypoplasia type 2. *J Child Neurol* 2014;29(4):520–5. DOI: 10.1177/0883073812470002. PMID: 23307886.
- Bierhals T., Korenke G.C., Uyanik G., Kutsche K. Pontocerebellar hypoplasia type 2 TSEN2: review of the literature and two novel mutations. *Eur J Med Genet* 2013;56:325–30. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.03.009. PMID: 23562994.
- Cassandrini D., Biancheri R., Tessa A. et al. Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies. *Neurology* 2010;75:1459–64. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88173. PMID: 20956791.
- Namavar Y., Barth P.G., Poll-The B.T., Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:50. DOI: 10.1186/1750-1172-6-50. PMID: 21749694.
- Namavar Y., Chitayat D., Barth P.G. et al. TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5. *Eur J Hum Genet* 2011;19(6):724–6. DOI: 10.1038/ejhg.2011.8. PMID: 21368912.
- Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth P.G. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70. PMID: 24886362.
- Brun R. Zur kenntnis der bildungsfehler des kleinhirns. Epikritische bemerkungen zur entwicklungspathologie, morphologie und klinik der umschriebenen entwicklungshemmungen des neocerebellums. *Schweiz. Arch Neurol Psychiatr* 1917;1:48–105.
- Koster S., Case I. Two cases of hypoplasia pontocerebellaris. *Acta Psychiatr Scand* 1926;1:47–83. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1926.tb05648.x.
- Van Dijk T., Baas F., Barth P.G. et al. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018;13:92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2. PMID: 29903031.
- Budde B.S., Namavar Y., Barth P.G. et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nature Genet* 2008;40:1113–8. DOI: 10.1038/ng.204. PMID: 18711368.
- Paushkin S.V., Patel M., Furia B.S. et al. Identification of a human endonuclease complex reveals a link between tRNA splicing and pre-mRNA 3-prime end formation. *Cell* 2004;117:311–21. DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00342-3. PMID: 15109492.
- Donis K.C., Mattos E.P., Silva A.A. et al. Infantile spinocerebellar ataxia type 7: case report and a review of the literature. *J Neurol Sci* 2015;354(1–2):118–21. DOI: 10.1016/j.jns.2015.04.04.
- Singh A., Faruq M., Mukerji M. et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): a clinical report with review of previous cases. *J Child Neurol* 2014;29(1):139–44. DOI: 10.1177/0883073813509015. PMID: 24300164.
- Feraco P., Mirabelli-Badenier M., Severino M. et al. The shrunken, bright cerebellum: a characteristic MRI finding in congenital disorders of glycosylation type 1a. *Am J Neuroradiol* 2012;33(11):2062–7. DOI: 10.3174/ajnr.A3151.
- Boltshauser E., Doherty D. Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet Med Genet* 2014;166(2):211–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31398. PMID: 24839100.
- Fry A.E., Cushion T.D., Pilz D.T. The genetics of lissencephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014;166(2):198–210. DOI: 10.1002/ajmg.c.31402. PMID: 24862549.
- Hong S.E., Shugart Y.Y., Huang D.T. et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000;26(1):93–6. DOI: 10.1038/79246. PMID: 10973257

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
И.А. Акимова: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Н.А. Семенова, Д.М. Гусева: обзор публикаций по теме статьи;  
О.А. Шагина, А.Л. Чухрова, И.В. Канивец, С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali: development of research design, analysis of the data, writing the text of the article;  
I.A. Akimova: analysis of the data, writing the text of the article;  
N.A. Semenova, D.M. Guseva: review of publications on the topic of the article;  
O.A. Shchagina, A.L. Chukhrova, I.V. Kanivets, S.A. Korostelev: data acquisition for analysis.

ORCID авторов/ORCID authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <http://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
И.А. Акимова/I.A. Akimova: <http://orcid.org/0000-0002-9092-6581>  
Н.А. Семенова/N.A. Semenova: <http://orcid.org/0000-0001-7041-045X>  
О.А. Шагина/O.A. Shchagina: <http://orcid.org/0000-0003-4905-1303>  
А.Л. Чухрова/A.L. Chukhrova: <http://orcid.org/0000-0002-5474-4713>  
И.В. Канивец/I.V. Kanivets: <http://orcid.org/0000-0003-0499-5167>  
С.А. Коростелев/S.A. Korostelev: <http://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.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательской работы (НИР) в 2019 г.

**Financing.** The work was performed as part of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation to carry out research work (RW) in 2019.

**Статья поступила:** 28.01.2019. **Принята к публикации:** 26.04.2019.

**Article received:** 28.01.2019. **Accepted for publication:** 26.04.2019.



## Истерические и коморбидные психические расстройства в амбулаторной неврологической практике

Л.В. Ромасенко<sup>1</sup>, В.В. Вандыш-Бубко<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»  
Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Кропоткинский пер., 23;

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

**Контакты:** Любовь Владимировна Ромасенко lromasenko@mail.ru

**Введение.** Особые диагностические проблемы истерии обусловлены ее чрезмерной изменчивостью, что и объясняет традиционную неоднозначность представлений о ее сущности, специфические проблемы диагностики. Известно, что значительное число пациентов с конверсионными и диссоциативными расстройствами обращаются в неврологические клиники, составляя особый контингент «трудных больных».

**Цель исследования** — выяснение на современном этапе клинико-динамических закономерностей истерических расстройств (с учетом временного патоморфоза) для обоснования их психопатологической сущности, оптимальной лечебно-диагностической тактики в отношении соответствующего контингента больных.

**Материалы и методы.** В 2016–2018 гг. в Медицинском центре «Практическая неврология» обследованы 80 пациентов (71 женщина, 9 мужчин) в возрасте от 17 до 72 лет. Критерии включения в группу: наличие в картине болезни истерической симптоматики в качестве ведущего расстройства, соответствие известным в клинической практике критериям трудного пациента. Критерии исключения: наличие органической патологии нервной системы или иных клинических причин, способных вызвать подобные симптомы. Из-за специфики актуальных жалоб (соответствующих таковым при конверсионных и соматоформных расстройствах), пациенты на условиях информированного согласия прошли консультацию психиатра. Обследование проводилось путем сбора анамнестических сведений у пациентов и заинтересованных близких; диагностика выявляемых расстройств осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), с использованием краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10. rus. Сравнительное частотное исследование проводилось с помощью углового преобразования Фишера — критерий  $\phi^*$ ; достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Истерические расстройства у обследованных пациентов были дифференцированы в пределах 4 кластеров: 1) расстройства двигательной сферы ( $n = 24$  (30 %)); 2) расстройства чувствительной сферы ( $n = 29$  (36,2 %)); 3) соматоформные расстройства ( $n = 5$  (6,3 %)); 4) диссоциативные расстройства ( $n = 22$  (27,5 %)). Коморбидные психические расстройства у обследованных были представлены в виде: 1) аффективных расстройств F30–39 ( $n = 42$  (52,5 %)); 2) расстройств шизофренического спектра F20–29 ( $n = 20$  (25 %)); 3) расстройств личности F60–69 ( $n = 14$  (17,5 %)); 4) органических психических расстройств F00–09 ( $n = 3$  (3,75 %)); 5) посттравматического стрессового расстройства F43 ( $n = 1$  (1,3 %)). Истерические расстройства обнаруживают высокую коморбидность с иными психическими расстройствами — прежде всего аффективными, расстройствами шизофренического спектра и личностной патологией. Характер коморбидной патологии определяет клинико-динамические закономерности истерических синдромов, приоритетные диагностические проблемы, терапевтическую тактику.

**Заключение.** Повышению эффективности лечебно-диагностической помощи пациентам с истерическими и коморбидными психическими расстройствами способствует междисциплинарный подход.

**Ключевые слова:** истерические расстройства, коморбидная психическая патология, пациенты амбулаторной неврологической практики, междисциплинарный подход

**Для цитирования:** Ромасенко Л.В., Вандыш-Бубко В.В., Никитин С.С. Истерические и коморбидные психические расстройства в амбулаторной неврологической практике. Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):37–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-37-42

### Hysterical and comorbid mental disorders in outpatient neurological practice

L.V. Romasenko<sup>1</sup>, V.V. Vandysh-Bubko<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation;  
23 Kropotkinsky per., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”;  
Build. 17/2, Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia



**Introduction.** Particular problems in diagnosing hysteria are determined by its inordinate changeability, which explains the traditional ambiguity of ideas concerning its essence and the specific diagnostic problems. As we know, a significant number of patients with conversion and dissociative disorders present at neurological clinics, thus constituting the distinct cohort of “difficult patients”.

**Study aim.** Identifying the current clinical-dynamic regular patterns of hysterical disorders (taking into account the temporal pathological morphosis) for purposes of providing substantiation for their psychopathological essence and the optimal therapeutic-diagnostic tactics in respect of the pertinent cohort of patients.

**Materials and methods.** Between 2016 and 2018 at the “Practical Neurology” Medical Center we have examined 80 patients (71 women and 9 men) aged between 17 and 72. The criteria for inclusion into this group were the presence of hysterical symptoms as the main disorder in the clinical picture, and meeting the criteria for being the so-called «difficult patient», which are well-known in clinical practice. After having excluded the presence of organic neurological pathology, and taking into account the specifics of their current complaints (which correspond to conversion and somatoform disorders), the patients have been seen by a psychiatrist on condition of having obtained their informed consent. The examination was carried out by means of collecting anamnestic data from patients and people closely involved with them. Disorders were diagnosed in accordance with the ICD-10 criteria and with the use of the brief scale for assessing the mental status of MMSE (Mini-mental State Examination). Statistical processing of obtained data has been carried out with the use of Statistica 10. rus software. Comparative study of frequencies has been carried out with the F-test —  $\phi^*$  criterion; differences with  $p < 0.05$  were seen as reliable.

**Results.** Hysterical disorders in the examined patients have been differentiated within four clusters: 1) motor disorder ( $n = 24$  (30 %)); 2) sensory disorders ( $n = 29$  (36.2 %)); 3) somatoform disorders ( $n = 5$  (6.3 %)); and 4) dissociative disorders ( $n = 22$  (27.5 %)). Comorbid mental disorders in the examinees were represented by: 1) affective disorders F30–39 ( $n = 42$  (52.5 %)); 2) schizophrenia spectrum disorders F20–29 ( $n = 20$  (25 %)); 3) personality disorders F60–69 ( $n = 14$  (17.5 %)); 4) organic mental disorders F00–09 ( $n = 3$  (3.75 %)); 5) posttraumatic stress disorder F43 ( $n = 1$  (1.3 %)). Hysterical disorders manifest high comorbidity with other mental disorders, above all, — the affective ones, schizophrenia spectrum disorders, and the pathology of personality. The nature of comorbid pathology determines the clinical-dynamic regular patterns of hysterical syndromes, the diagnostic problems of prime concern, and the tactics of therapy.

**Conclusion.** Interdisciplinary approach contributes to improving the effectiveness of therapeutic-diagnostic assistance provided to patients with hysterical and comorbid mental disorders.

**Key words:** hysterical disorders, comorbid mental pathology, patients in the outpatient neurological practice, the interdisciplinary approach

**For citation:** Romasenko L.V., Vandysh-Bubko V.V., Nikitin S.S. Hysterical and comorbid mental disorders in outpatient neurological practice. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(2):37–42.

## Введение

Особые диагностические проблемы истерии обусловлены ее чрезмерной изменчивостью, что и объясняет традиционную неоднозначность представлений о ее сущности — истерия как отдельное заболевание, как неспецифическая реакция, синдром [1], а также существование у каждого поколения психиатров собственного понимания истерии [2]. Развитие ее диагностической концепции [3–6] идет параллельно с концепцией соматизации — сближаются категории оценки расстройств, представления о механизмах их формирования, психиатрическая модель болезни истерии замещается соматизированной. Известно, что пациенты с конверсионными и диссоциативными расстройствами часто обращаются за помощью в неврологические клиники [7, 8], где эти нарушения получили название функциональных неврологических симптомов и синдромов [9]. Таким образом, истерические расстройства, которые в свое время, по образному выражению Ж.-М. Шарко, разделили неврологию и психиатрию на 2 медицинские дисциплины, вновь входят в неврологическую практику. Сходные тенденции находят отражение и в клинической медицине в целом: миграция больных с истерическими расстройствами из психиатрической практики в общемедицинскую, актуальность маскированных расстройств истерического генеза, — все

это затрудняет клиническую оценку и терапию состояний с истерическими расстройствами в картине болезни.

**Цель** настоящего исследования — выяснить на современном этапе клинико-динамические закономерности истерических расстройств для обоснования их психопатологической сущности, оптимальной лечебно-диагностической тактики в отношении соответствующего контингента больных.

## Материалы и методы

Настоящее исследование носило выборочный характер. Критерии включения в группу обследованных с учетом актуальной практики были следующие: амбулаторный контингент пациентов, обращение за медицинской помощью к неврологу, соответствие известным в клинической практике критериям «трудного пациента», наличие в картине болезни истерической симптоматики в качестве ведущего расстройства. В период с 2016 по 2018 г. в Медицинском центре «Практическая неврология» обследовано 80 пациентов (71 женщина, 9 мужчин) в возрасте от 17 до 72 лет. Средний возраст обследованных женщин —  $43,2 \pm 12,2$  года, мужчин —  $36,7 \pm 8,8$  года. Из них 42 пациента (52,5 %) имели высшее образование и большинство были заняты квалифицированным трудом (2 пациента имели инвалидность в связи с неврологическим заболеванием).

Преобладали лица, состоящие в браке ( $n = 56$  (70 %)). Все пациенты в анамнезе были обследованы неврологом. За психиатрической помощью в прошлом обращались 14 пациентов (17,4 %), в том числе лечились в психиатрических стационарах — 7 (8,7 %). Клиническая оценка исследованных расстройств осуществлялась в соответствии с известным алгоритмом [10, 11], на 1-м этапе которого (негативная диагностика) оценивается роль органической патологии как причинного фактора предъявляемых симптомов, на 2-м — решается задача исчерпывающей клинической оценки собственно истерического расстройства (диагностика позитивная). С учетом характера предъявляемых жалоб (разные двигательные, чувствительные расстройства), предположительных диагностических соображений в анамнезе всем пациентам было проведено неврологическое обследование в соответствии со стандартами для исключения демиелинизирующего заболевания центральной и периферической нервной системы, болезни мотонейрона, первично-мышечной патологии и др. По результатам обследования пациентов (после исключения неврологического заболевания), а также с учетом специфики их актуальных жалоб (соответствующих таковым при конверсионных и соматоформных расстройствах) все пациенты на условиях информированного согласия были направлены на консультацию к врачу-психиатру. Показателен высокий в этом отношении уровень комплаентности обследованных при том, что их внутренняя картина болезни отражает, тем не менее, приоритетность неврологического заболевания и, соответственно, вторичный характер психологических проблем (как реакцию на болезнь), а в меньшей мере — допущение вероятности какого-либо психического расстройства. Об актуальности проблемы психических расстройств у пациентов в неврологической практике (истерических, в частности) можно судить по таким показателям, как частота направления на консультацию к психиатру, удельный вес случаев с выявленной актуальной (требующей оказания медицинской помощи) психической патологией и с истерической симптоматикой как ведущими расстройствами в клинической картине. Исследованная группа в этом отношении характеризуется следующими показателями: 9, 81, 19,4 % соответственно (от числа случаев с актуальной психической патологией). Психиатрическая диагностика выявляемых расстройств осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10 [12] с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Minimal State Examination, MMSE) [13].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10. rus. Сравнительное частотное исследование проводилось с помощью углового преобразования Фишера — критерий  $\phi^*$ , достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Истерические расстройства у обследованных пациентов с учетом ведущих клинических проявлений были дифференцированы в пределах 4 кластеров:

- 1) расстройства двигательной сферы;
- 2) расстройства чувствительной сферы;
- 3) соматоформные расстройства;
- 4) диссоциативные расстройства.

Расстройства двигательной сферы ( $n = 24$  (30 %)) были представлены в виде таких конверсионных проявлений, как тремор, судороги, блефароспазм, атаксия по типу корковой (астазия-абазия), парез, нарушения походки, афония, камптокормия. Известная полиморфность клинических проявлений истерии имела место и на уровне перечисленных симптомов. Несколько чаще ( $n = 29$  (36,2 %)) у обследованных пациентов ведущими были расстройства чувствительности: ком в горле, тошнота, рвота, болевые ощущения, парестезии, онемение и др., а также различные сочетания этих симптомов. Соматоформные расстройства представляли собой нарушение глотания, дыхания (гипервентиляционный синдром), сердцебиение и лабильность артериального давления. Нарушения мочеиспускания (длительная задержка мочи) в этой группе выявлялись значительно реже ( $n = 5$  (6,3 %)), что понятно с учетом того обстоятельства, что этот контингент больных может считаться типичным для общесоматической практики, в отличие от указанных выше пациентов с псевдоневрологической картиной болезни. В 22 (27,5 %) наблюдениях в качестве ведущих нарушений (наиболее значимых для пациента в соответствии с его представлениями о собственной болезни) выступали диссоциативные расстройства: истерические пароксизмы (обмороки, приступы несистемных головокружений, псевдоэпилептические припадки, развернутые припадки), психогенно спровоцированные приступы по типу панических атак, преходящая псевдодеменция. Отличительной особенностью этих состояний была гротескность клинических проявлений, по существу, их архаичность, что особенно контрастировало с отмеченными выше социальными характеристиками обследованных в целом (уровень образования, социальной адаптации).

Коморбидные психические расстройства у обследованных были представлены в виде:

- 1) аффективных расстройств F30–39;
- 2) расстройств шизофренического спектра F20–29;
- 3) расстройств личности F60–69;
- 4) органических психических расстройств F00–09;
- 5) посттравматического стрессового расстройства (иные психические расстройства) F43.

Аффективные расстройства как коморбидная патология у обследованных встречались наиболее часто ( $n = 42$  (52,5 %)) в форме биполярного аффективного расстройства ( $n = 15$  (18,8 %)), рекуррентного депрессивного расстройства ( $n = 12$  (15 %)), депрессивного

эпизода ( $n = 10$  (12,5 %)), циклотимии ( $n = 5$  (6,3 %)). Истерические расстройства у этой группы пациентов в половине наблюдений сосуществовали с актуальной аффективной патологией, с такой же частотой они оформлялись в виде масок депрессии. Первый клинический вариант по результатам обследования представляется более тяжелым за счет характерной коморбидности истерических расстройств с такими психическими нарушениями как тревожно-фобические, панические (эквивалент истерического припадка), ипохондрические. Истерические расстройства как маски депрессии выражались затруднением глотания, «комом в горле», тошнотой, рвотой, приступами кашля с одышкой, удушьем, необъяснимыми болевыми ощущениями, парестезиями, судорогами, астазией-абазией. Диссоциативные расстройства у пациентов с коморбидной аффективной патологией были представлены истерическими пароксизмами: псевдоэпилептическими припадками, внезапно возникающими приступами головокружения, дезориентации, повышенной чувствительности «всего тела», безудержного плача, сменяющегося хохотом. Сравнительно редкие соматоформные истерические расстройства в случае их коморбидности с аффективной патологией каждый раз обуславливали специфические дифференциально-диагностические проблемы: необходимость исключения тяжелых соматоневрологических расстройств (например, новообразования у пациента с длительной постоянной задержкой мочи, ежедневной катетеризацией). Типичная для пациентов с истерическими и коморбидными аффективными расстройствами ипохондричность в ряде наблюдений сосуществовала с известным феноменом «прекрасного равнодушия» по П. Жане — психологически малопонятным игнорированием болезни при постоянном поиске ее причин. Расстройства шизофренического спектра, коморбидные истерическим, у 20 (25 %) обследованных были чаще представлены шизотипическими их вариантами ( $n = 13$  (16,3 %)) по сравнению с манифестными формами шизофрении ( $n = 7$  (8,8 %)). Специфика истерической симптоматики при шизотипических расстройствах, по данным исследования, состоит в преобладании диссоциативных нарушений и расстройств двигательной сферы, отчетливой гротескности клинических проявлений, чужаковости, инфантильности реакций пациентов, а также в несоответствии низкого уровня их социальных достижений общему статусу (образовательному в том числе). Обращала на себя внимание и их эмоциональность: парадоксальность, подчас неадекватность, что традиционно считается патогномоничным для шизофрении. Показательно, что пациенты этой группы (с истерическими расстройствами, коморбидными шизотипическим) достоверно чаще имели психиатрический анамнез — осматривались (особенно, в детском возрасте) по поводу разнообразных квазипсихотических состояний — страхов, мутизма, афонии и др.,

стойких проблем адаптации. Тем не менее шизотипическая природа расстройства в анамнезе, как правило, установлена не была. По данным исследования, стержневым расстройством, в структуре которого происходит становление заболевания с фасадной истероформной симптоматикой, можно считать истероипохондрию. Ее особенность — отмеченный вычурный характер ощущений, жалоб, некомплаентность в отношении как обсуждаемой диагностической концепции, так и рекомендуемого лечения. При анализе анамнестических данных и по результатам оценки актуального психического состояния у этих пациентов выявлены и другие патологические переживания — отношения, ревности, колдовства, порчи, собственной значимости и др. Та же особенность клинического оформления истероформных расстройств (несоответствие критериям неврологического заболевания) имела место и в случаях манифестной шизофрении. В отличие от пациентов с шизотипическим расстройством, истероформная симптоматика в этом случае была динамичной в соответствии с закономерностями течения базисного расстройства (этапом клинической динамики, характером ведущего психопатологического синдрома). На этапе манифеста болезни, рецидива психотического приступа истероформные расстройства (преимущественно диссоциативные) при всей их яркости, гротескности не были, однако, структурированы, носили преходящий характер в соответствии с динамикой ведущего психопатологического синдрома (аффективного, аффективно-бредового). На этапе устойчивой ремиссии с дефектом клиническое оформление истероформных расстройств напоминало таковое у пациентов с базисным шизотипическим, но еще в более гротескном, подчас нелепом оформлении (например, нарушение прямохождения, отказ от самостоятельного передвижения при сохранности более тонких и сложных движений). Расстройства личности ( $n = 14$  (17,5 %)) у обследованных пациентов были представлены следующими вариантами: истерический ( $n = 5$ ), сенситивно-шизоидный ( $n = 5$ ), тревожно-мнительный ( $n = 4$ ). У всех пациентов с детства выявлялась склонность к истероневротическим, позже — к патохарактерологическим реакциям. К 25 годам можно было говорить о сложившейся структуре личностного расстройства со специфической динамикой: преимущественными формами реагирования, склонностью к состояниям декомпенсации, существенными проблемами социального функционирования. На определенном этапе динамики личностного расстройства, как правило, на фоне субъективно значимых переживаний (разлад в семье, болезнь, утрата близких, конфликты на работе, финансовые потери) выявлялись и фиксировались конверсионные (ком в горле, тошнота, рвота, астазия-абазия, судороги и боли в мышцах), диссоциативные расстройства (обмороки, панические атаки). Подобная манифестация заболевания в большей части случаев

носила отчетливый ятрогенный характер. Отличительная особенность клинического оформления развивающегося расстройства — раннее присоединение ипохондрических переживаний. В отдельных случаях в качестве коморбидной психической патологии у обследованных были выявлены органическое психическое расстройство (органическое резидуальное изменение центральной нервной системы) ( $n = 3$  (3,8 %)), посттравматическое стрессовое расстройство ( $n = 1$  (1,2 %)). Истерическая симптоматика у всех обследованных была представлена гротескными расстройствами двигательной, чувствительной сфер.

В таблице приведены результаты статистического анализа относительно выявленных достоверных различий частоты встречаемости отдельных диссоциативных и конверсионных синдромов при попарном сравнении выборок с актуальной психической патологией.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что истерические расстройства обнаруживают высокую коморбидность с определенными психическими расстройствами, — прежде всего аффективными, расстройствами шизофренического спектра и личностной патологией. Определенная автономность диссоциативных расстройств в этом отношении может быть объяснена известными тенденциями патоморфоза — дезактуализацией этих архаичных форм истерических реакций.

## Заключение

Сегодня в амбулаторной неврологической практике даже с учетом известных тенденций истинного патоморфоза (исчезновение архаических форм истерических реакций) представлены практически все клинические варианты истерических расстройств. Это можно объяснить спецификой фасадной симптоматики (расстройства двигательной, чувствительной сфер), формирующейся у пациента соответствующей внутренней картиной болезни (неврологическое расстройство). Клиническая картина у пациентов с актуальной истерической симптоматикой полиморфна как за счет сосуществования расстройств в отдельных сферах, так и в связи с коморбидностью этой патологии с психическими расстройствами иного регистра (прежде всего аффективными, личностными, расстройствами шизофренического спектра). По образному выражению А. Крауз (1996), метаморфоза «райской птицы» (истерии) состоит в ее растворении в других психических расстройствах. Пациенты с истерическими и коморбидными психическими расстройствами представляют собой типичную когорту «трудных больных». Рациональная организация лечебно-диагностической помощи таким больным может быть осуществлена на междисциплинарном уровне (интеграция усилий невролога и психиатра).

Частота встречаемости диссоциативных синдромов с учетом коморбидной психической патологии обследованных  
The frequency of occurrence of dissociative syndromes, taking into account the comorbid mental pathology examined

| Коморбидная психическая патология<br>Comorbid mental pathology            | Истерические расстройства (абс., %)<br>Hysterical disorders (abs., %) |                                          |                             |                                |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                                                                           | двигательной сферы<br>motor sphere                                    | чувствительной сферы<br>sensitive sphere | соматоформные<br>somatoform | диссоциативные<br>dissociative |
| Аффективные расстройства<br>Affective disorders                           | 12 (50,0)                                                             | 19 (65,5)                                | 3 (60,0)                    | 8 (36,4)                       |
| Расстройства шизофренического спектра<br>Schizophrenic spectrum disorders | 7 (29,3)                                                              | 1 (3,4)                                  | 2 (40,0)                    | 10 (45,5)                      |
| Личностные расстройства<br>Personality disorders                          | 2 (8,3)                                                               | 8 (27,6)                                 | —                           | 4 (18,1)                       |
| Иные расстройства<br>Other disorders                                      | 3 (12,5)                                                              | 1 (3,4)                                  | —                           | —                              |
| $p$ по критерию Фишера<br>$p$ by Fisher criterion                         | **                                                                    | *<br>**<br>***                           | **<br>****                  | —                              |

**Примечание.** Достоверные различия при попарном сравнении групп по критерию Фишера в интервале достоверности  $p \leq 0,01$ : \*аффективные расстройства/расстройства шизофренического спектра; \*\*аффективные расстройства/личностные расстройства; \*\*\*аффективные расстройства/иные; \*\*\*\*расстройства шизофренического спектра/личностные расстройства.

**Note.** Significant differences in pairwise comparison of groups according to the Fisher criterion in the confidence interval  $p \leq 0,01$ : \*affective disorders/schizophrenic spectrum disorders; \*\*affective disorders/personality disorders; \*\*\*affective disorders/other; \*\*\*\*schizophrenic spectrum disorders/personality disorders.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ромасенко Л.В. Патоморфоз истерических расстройств. Материалы конференции «X клинические Павловские чтения. Выпуск 10-й». Санкт-Петербург, 2006. С. 20–25. [Romashenko L.V. Pathological morphosis of hysterical disorders. X clinical Pavlovian readings. Tenth issue.] Patomorfoz istericheskikh rasstroistv. Conference proceedings “X klinicheskiye Pavlovskiy chteniya. Issue 10<sup>th</sup>”. Saint-Petersburg, 2006. P. 20–25. (In Russ.)].  
Жане П. Неврозы. М.: Космос, 1911. 315 с. [Janet P. Neuroses. Moscow: Kosmos, 1911. 315 p. (In Russ.)].
2. Якубик А. Истерия (методология, теория, психопатология). М.: Медицина, 1982. 44 с. [Jakubik A. Hysteria (methodology, theory, psychopathology). M.: Medicine, 1982. 44 p. (In Russ.)].
3. Семке В.Я. Истерические состояния. М.: Медицина, 1988. 224 с. [Semke V.Ya. Hysterical states. M.: Medicine, 1988. 224 p. (In Russ.)].
4. Woodruff R., Clayton P., Guze S. Hysteria: Studies of diagnosis, outcome, and prevalence. JAMA 1971;215:425–8. DOI: 10.1001/jama.1971.03180160025006. PMID: 5107385.
5. Stone J., Carson A., Duncan R. et al. Symptoms “unexplained by organic disease” in 1144 new neurology outpatients: how often does the diagnosis change at follow-up? Brain 2009;132:2878–88. DOI: 10.1093/brain/awp220. PMID: 19737842.
6. Lempert T., Dieterich M., Huppert D., Brandt T. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum. Acta Neurol Scand 1990;82: 335–40. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1990.tb03312.x. PMID: 2281751.
7. Reynolds E.H. Hysteria, conversion and functional disorders: A neurological contribution to classification issues. Br J Psychiatr 2012;201:253–4. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.107219. PMID: 23028080.
8. North C.S. The classification of hysteria and related disorders: historical and phenomenological considerations. Behav Sci 2015;5(4):496–517. DOI: 10.3390/bs5040496. PMID: 26561836.
9. Дюкова Г.М. Основные принципы диагностики истерии в неврологии. Избранные лекции. М.: Эйдос-Медиа, 2006. С. 316–337. [Dyukova G.M. The main principles of diagnosing hysteria in neurology. Selected lectures. M.: Eidos-Media, 2006. P. 316–337. (In Russ.)].
10. Дюкова Г.М., Голубев В.Л., Погромов А.П., Мнацаканян М.Г. Функциональные расстройства: систематика клинических проявлений и патогенез. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;12:137–44. [Dyukova G.M., Golubev V.L., Pogromov A.P., Mnatsakanyan M.G. Functional disorders: pathogenesis and systematic of clinical presentation. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii = Neurology and Psychiatry Journal 2016;12:137–44. (In Russ.)].
11. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб.: Оверлейд, 1994. 303 с. [International Classification of Diseases (10<sup>th</sup> revision). Classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Saint Petersburg: Overlaid, 1994. 303 p. (In Russ.)].
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.

**Вклад авторов**

Л.В. Ромасенко: научное руководство исследованием, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов;

В.В. Вандыш-Бубко: участие в анализе собранных данных, редактирование текста рукописи;

С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов, редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

L.V. Romashenko: scientific management of research, developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;

V.V. Vandysh-Bubko: participation in the analysis of obtained data, editing the text of article;

S.S. Nikitin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials, editing the text of article.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л.В. Ромасенко/L.V. Romashenko: <https://orcid.org/0000-0002-3586-6336>

В.В. Вандыш-Бубко/V.V. Vandysh-Bubko: <https://orcid.org/0000-0003-2809-0653>

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-6672-1623>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.03.2019. **Принята к публикации:** 04.06.2019.

**Article received:** 25.03.2019. **Accepted for publication:** 04.06.2019.

## Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты ферментозаместительной терапии

Л.П. Смертина<sup>1,2</sup>, Ф.И. Аушева<sup>2</sup>, А.В. Грязнов<sup>2</sup>, Д.А. Светлаков<sup>2</sup>, Л.Н. Колбасин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сургутский государственный университет; Россия, 628400 Сургут, ул. Ленина, 1;

<sup>2</sup>бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408 Сургут, ул. Энергетиков, 14;

<sup>3</sup>бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; Россия, 628400 Сургут, ул. Ленина 69/1

**Контакты:** Смертина Любовь Порфирьевна smertina@yandex.ru

Болезнь Помпе — орфанная наследственная болезнь накопления, связанная с дефицитом лизосомного фермента алглюкозидазы альфа. Проявления заболевания связаны с патологическим отложением гликогена в тканях организма в результате мутации гена GAA и последующего снижения активности фермента алглюкозидазы альфа или кислой мальтазы. Разнообразие фенотипических форм и разная степень поражения скелетных и дыхательных мышц, кардиомиоцитов и внутренних органов в значительной степени затрудняет постановку диагноза и начало лечения пациентов с болезнью Помпе. Представлен доказанный клинический случай болезни Помпе с поздним началом с оценкой состояния до лечения и предварительные результаты после 4 курсов ферментозаместительной терапии.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе с поздним началом, ферментозаместительная терапия, Майозайм, ген GAA, алглюкозидаза альфа, кислая мальтаза

**Для цитирования:** Смертина Л.П., Аушева Ф.И., Грязнов А.В. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты ферментозаместительной терапии. Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):43–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-43-49

### Late-onset Pompe disease: preliminary results of enzyme replacement therapy

L.P. Smertina<sup>1,2</sup>, F.I. Ausheva<sup>2</sup>, A.V. Gryaznov<sup>2</sup>, D.A. Svetlakov<sup>2</sup>, L.N. Kolbasin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Surgut State University; 1 Lenina St., Surgut 628400, Russia;

<sup>2</sup>Budgetary institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra “Surgut district clinical hospital”; 14 Energetikov St., Surgut 628408, Russia;

<sup>3</sup>Budgetary institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra “District Cardiological Dispensary” Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery “; 69/1 Lenin St., Surgut 628400; Russia

Pompe disease is an orphan hereditary accumulation disease associated with a deficiency of the lysosomal enzyme alglucosidase alpha. Manifestations of the disease are associated with pathological deposition of glycogen in body tissues as a result of GAA gene mutation and subsequent reduction in the activity of the enzyme alglucosidase alpha or acid maltase. The variety of phenotypic forms and varying degrees of damage to the skeletal and respiratory muscles, cardiomyocytes and internal organs greatly complicates the diagnosis and treatment of patients with Pompe's disease. This article describes the clinical case of late-onset Pompe disease, which was followed by a course of enzyme replacement therapy, as well as an assessment of the condition before and after treatment and preliminary results.

**Key words:** late-onset Pompe disease, enzyme replacement therapy, myozyme, GAA gene, alglucosidase alfab acidic maltase

**For citation:** Smertina L.P., Ausheva F.I., Gryaznov A.V. et al. Late-onset Pompe disease: preliminary results of enzyme replacement therapy. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(2):43–9.

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, — редкое наследственное заболевание, описанное в 1932 г. голландским патологоанатомом И.К. Помпе [1]. Заболевание связано с рецессивной мутацией в аутосомном гене GAA, который кодирует лизосомный фермент алглюкозидазу альфа, или кислую мальтазу. Описано

более 450 мутаций гена GAA при БП [2]. Дефицит фермента приводит к генерализованному накоплению гликогена в тканях организма, но преимущественно в кардиомиоцитах и поперечно-полосатых мышечных волокнах. Сегодня БП по времени дебюта классифицируется на младенческую форму (развитие симптомов

на 1-м году жизни) и форму с поздним началом (БППН) (дебют болезни после 1-го года жизни, причем симптомы могут проявляться в любом возрасте). Для младенческой формы БП наряду с миопатическими проявлениями характерна полиорганная патология, и в первую очередь кардиомиопатия, гепатомегалия и макроглоссия. В дебюте для взрослых пациентов больше характерны неспецифические жалобы, в основном связанные со слабостью скелетных мышц плечевого и тазового пояса, а на развернутых стадиях — дыхательной мускулатуры. При этом кардиомиопатия является редкой находкой [3]. Состояние отличается медленно прогрессирующим течением, что также приводит к изменению осанки (кифозу, сколиозу). Наряду с наиболее частыми проявлениями в литературе описаны случаи вовлечения лицевой мускулатуры (асимметричный птоз), макроглоссия, дизурические и диспепсические расстройства, которые также должны насторожить в плане исключения БП [4]. Фенотипическая гетерогенность затрудняет диагноз БППН и увеличивает среднее время его постановки, по данным литературы, до 5–7 лет [5, 6].

С 2006 г. в мировую практику введена ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой аллглюкозидазой альфа (препарат Майозайм®), который также был зарегистрирован в России в 2013 г. Опыт применения и эффективность препарата Майозайм обобщены в многочисленных исследованиях [6–10], а также предложены рекомендации по началу и прекращению ФЗТ [11].

Представлен клинический разбор наблюдения пациента с БППН и особенности течения заболевания на фоне ФЗТ.

### Клиническое наблюдение

**Пациентка С., 34 лет,** обратилась с жалобами на слабость и утомляемость скелетных мышц, преимущественно в проксимальных отделах конечностей, что проявлялось затруднениями при ходьбе по лестнице, вставании с корточек, перемене положения тела (невозможность лечь и встать из положения лежа без помощи рук), боль и чувство усталости в поясничной области при длительных статических нагрузках, слабость мышц плечевого пояса (невозможность причесться), а также одышку при подъеме на 1 лестничный пролет или при ходьбе более чем на 100 м. При детальном опросе пациентка сообщила, что наряду со слабостью мышц с возраста 25 лет беспокоят периодические запоры до 2 дней и более.

**При осмотре:** рост 175 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела — 26,5 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела по классификации ВОЗ).

**В неврологическом статусе** при отсутствии нарушений со стороны черепных нервов, лицевой мускулатуры, когнитивных функций, координаторной и чувствительной сферы выявлено снижение силы мышц в проксималь-

ных отделах конечностей (до 3 баллов). Со стула встает с дополнительной опорой на руки, не может самостоятельно встать с корточек, сесть в постели из положения лежа на спине без поворота на бок и без помощи рук. При ходьбе обращает на себя внимание слабость ягодичных мышц и бедер, что проявляется «утиной», переваливающейся походкой. Сила в дистальных мышцах рук и ног — 5 баллов. Определяется атрофия мышц плечевого пояса с симптомом «крыловидных» лопаток, ягодичных мышц. Мышечный тонус в конечностях снижен. Глубокие рефлексy с рук и ног торпидные, D=S. Патологических знаков нет. При оценке кашлевого толчка — недостаточное напряжение мышц передней стенки живота.

При проведении теста 6-минутной ходьбы проходит 227 м (III функциональный класс по NYHA (New York Heart Association Functional Classification)) [12].

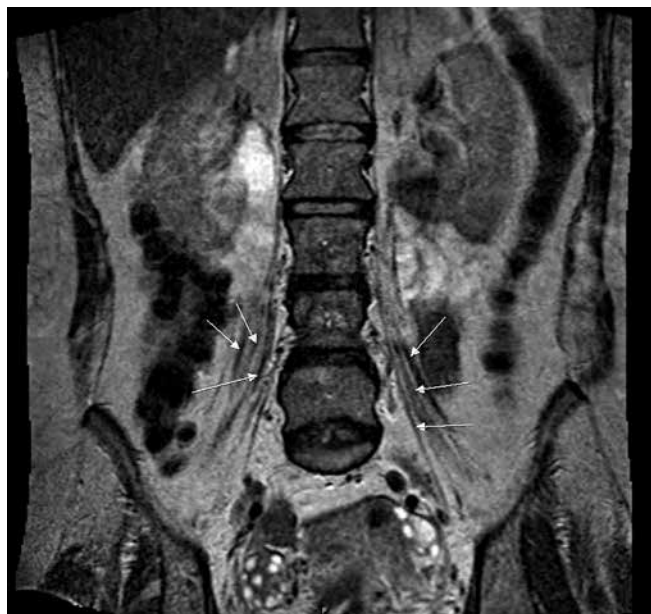
**Анамнез заболевания.** До 25 лет справлялась с любыми физическими нагрузками и считала себя полностью здоровой, когда впервые отметила слабость в мышцах бедер. В течение 5 лет состояние субъективно оставалось без динамики, пациентка испытывала трудности преимущественно при выходе из машины. Пациентка обращалась к врачу и наблюдалась с диагнозом «остеохондроз, вегетативная дисфункция». После 30 лет отметила нарастание слабости: стало трудно вставать со стула, подниматься с корточек, по лестнице. Впервые появилась одышка при физической нагрузке. В 34 года (2017 г.) не смогла подняться в автобус без посторонней помощи.

При обследовании в марте 2017 г. предварительный диагноз при обращении в Сургутскую окружную клиническую больницу был пересмотрен на основании осмотра и результатов дополнительных исследований: предположена наследственная пояснично-конечностная мышечная дистрофия. Выявлено повышение креатинфосфокиназы до 689,0 Ед/л (норма до 167 Ед/л), миоглобина до 390,7 мкг/л (при норме до 76 мкг/л), активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы до 88,0 Ед/л (при норме до 32 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы до 101,0 Ед/л (при норме 33 Ед/л).

В представленных пациенткой результатах электромиографии (ЭМГ) *m. deltoideus* и *m. quadriceps femoris* игольчатыми электродами отклонений от нормы выявлено не было. Повторная ЭМГ на базе Сургутской окружной клинической больницы игольчатым электродом *m. gluteus maximus* и *mm. paravertebralis* на грудном уровне, в которых отмечалось снижение силы, при отсутствии спонтанной активности обнаружены выраженные потенциалы вкальвания, снижение средней длительности и амплитуды, увеличение полифазии (>20 %), а также изменение рекрутирования потенциалов двигательных единиц по миогенному типу.

Рентгенография органов грудной клетки — без патологии. На эхокардиографии размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция желудочков не изменена. Электрокардиограмма без особенностей.





Пациентка С., 34 лет. Магнитно-резонансная томография мышц спины в режиме T2 в коронарной проекции: выраженная гипотрофия и фиброзное изменение частично сохранившихся пучков *mm. iliopsoas* (обозначены стрелками)

Patient S., 34 years. Magnetic resonance imaging of the back muscles in T2 mode in coronary projection: pronounced hypotrophy and fibrous change of partially preserved *mm. iliopsoas* (indicated by arrows)

Ультразвуковое исследование печени патологии не выявило. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в сосудистом режиме изменений, в том числе мальформаций, не выявила.

По данным МРТ мышц бедер выявлены атрофия с жировым замещением мышечной ткани преимущественно в задней группе мышц (*m. semitendinosus*, *m. biceps femoris*), атрофия ягодичных и приводящих мышц, в передней группе аналогичные изменения в нижней порции *m. rectus femoris*. В поясничном отделе выявлена значимая атрофия *m. iliopsoas* (см. рисунок).

Компьютерная спирография функции внешнего дыхания проводилась до начала лечения и после 8 процедур ФЗТ (см. таблицу).

Больная была консультирована генетиком, для исключения БП проведено исследование образца крови методом DBS, которое выявило снижение активности альфа-глюкозидазы. Диагноз БП был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием в ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН в лаборатории селективного скрининга. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *GAA* (референсная последовательность: NM\_000152.3). Исследованы экзоны гена и прилегающие к ним интронные области. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.-32-13T>G в гетерозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD (CS941489). Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.307T>G, приводящее к замене p.C103G

в гетерозиготном состоянии (из международной базы данных по мутациям HGMD (CM040049)).

По данным проведенного клинического анализа, результатов обследования и обнаружения снижения активности лизосомного фермента альфа-глюкозидазы альфа был поставлен диагноз болезнь Помпе с поздним началом. Диагноз был подтвержден данными молекулярно-генетического исследования.

Пациентке была рекомендована ФЗТ препаратом Майозайм по стандартной схеме 20 мг/кг 1 раз в 2 нед внутривенно капельно, однако реально получить доступ к препарату пациентка смогла только через 7 мес от момента постановки диагноза и выдачи рекомендаций. За это время отмечено ухудшение состояния в виде нарастания слабости в мышцах конечностей, шеи и аксиальной мускулатуры, пациентка также сообщила об исчезновении позывов к акту дефекации.

На момент предоставления описания клинического случая пациентка получила 9 инфузий препарата Майозайм. После 8 процедур внутривенного введения ФЗТ проведено повторное исследование дыхательной функции. Отмечено улучшение респираторных показателей (см. табл.). Даже с учетом непродолжительного времени лечения отмечается положительная динамика. Пациентка сообщила об исчезновении боли в мышцах спины, появлении позыва к акту дефекации, появилась возможность приведения бедра к животу в положении сидя и лежа без помощи рук, отмечено улучшение дыхательной функции. При проведении теста 6-минутной ходьбы после 4 инфузий проходимое расстояние составило 395 м (II класс по NYHA).

### Обсуждение

Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные публикации [8, 11, 13, 18], диагностика БППН остается большой проблемой. Средняя задержка диагноза по-прежнему составляет в среднем 5–7 лет, по данным литературы [5, 6], а в России эта цифра значительно выше — до 10 лет и более [13]. Малая настороженность неврологов и врачей смежных специальностей по поводу БППН является основной причиной недостаточного выявления данного орфанного заболевания, для которого сегодня имеется ФЗТ. Большой возрастной диапазон появлений первых признаков БППН, многообразие фенотипических проявлений, возможность длительной компенсации мышечного дефекта, различия в скорости прогрессирования изменений — все это также способствует задержке постановки диагноза [3, 15–19].

В представленном клиническом случае при диагностике в первую очередь обращало на себя внимание сочетание жалоб у молодой женщины на слабость мышц плечевого и тазового пояса с дыхательными нарушениями, которые не имели убедительного терапевтического объяснения. В Сургутской областной клинической больнице алгоритм диагностического поиска был построен на основании уточнения



Результаты спирографии у пациентки С., 34 лет, с болезнью Помпе с поздним началом перед началом и после 8 процедур ферментозаместительной терапии

The results of spirometry the patient S., 34 years with late-onset Pompe disease before and after 8 treatments enzyme replacement therapy

| Показатель<br>Index                                               | Перед началом<br>лечения<br>(% от должной)<br>Before treatment<br>(% of expected value) | После 8 инфузий препарата Майозайм<br>Results after 8 Mayozyne infusions |                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   |                                                                                         | % от должной<br>% of expected value                                      | Увеличение показателей по сравнению с предыдущим измерением, %<br>The increase in performance compared with previous measurements, % |
| Спирография в положении сидя<br>Spirography in a sitting position |                                                                                         |                                                                          |                                                                                                                                      |
| ЖЕЛ <sub>макс</sub><br>VC <sub>in max</sub>                       | 103,4                                                                                   | 120,2                                                                    | 16,8                                                                                                                                 |
| РО <sub>выд</sub><br>ERV                                          | 119,9                                                                                   | 127,4                                                                    | 7,6                                                                                                                                  |
| ФЖЕЛ<br>FVC                                                       | 99,1                                                                                    | 122,7                                                                    | 23,6                                                                                                                                 |
| ОФВ <sub>1</sub><br>FEV <sub>1</sub>                              | 82,3                                                                                    | 116,8                                                                    | 34,5                                                                                                                                 |
| ПСВ<br>PEF                                                        | 43,1                                                                                    | 99,9                                                                     | 56,9                                                                                                                                 |
| МОС <sub>25</sub><br>MEF <sub>25</sub>                            | 50,6                                                                                    | 98,3                                                                     | 47,7                                                                                                                                 |
| МОС <sub>50</sub><br>MEF <sub>50</sub>                            | 85,7                                                                                    | 94,4                                                                     | 8,7                                                                                                                                  |
| МОС <sub>75</sub><br>MEF <sub>75</sub>                            | 75,7                                                                                    | 104,9                                                                    | 29,2                                                                                                                                 |
| Спирография в положении лежа<br>Spirography in a prone position   |                                                                                         |                                                                          |                                                                                                                                      |
| ЖЕЛ <sub>макс</sub><br>VC <sub>in max</sub>                       | 75,5                                                                                    | 92,4                                                                     | 16,9                                                                                                                                 |
| РО <sub>выд</sub><br>ERV                                          | 81,7                                                                                    | 69,9                                                                     | 11,9                                                                                                                                 |
| ФЖЕЛ<br>FVC                                                       | 77,1                                                                                    | 91,6                                                                     | 14,5                                                                                                                                 |
| ОФВ <sub>1</sub><br>FEV <sub>1</sub>                              | 66,3                                                                                    | 72,9                                                                     | 6,6                                                                                                                                  |
| ПСВ<br>PEF                                                        | 55,4                                                                                    | 68,6                                                                     | 13,2                                                                                                                                 |
| МОС <sub>25</sub><br>MEF <sub>25</sub>                            | 58,0                                                                                    | 66,0                                                                     | 8,1                                                                                                                                  |
| МОС <sub>50</sub><br>MEF <sub>50</sub>                            | 50,2                                                                                    | 42,8                                                                     | 7,4                                                                                                                                  |
| МОС <sub>75</sub><br>MEF <sub>75</sub>                            | 37,1                                                                                    | 29,9                                                                     | 7,2                                                                                                                                  |

**Примечание.** ЖЕЛ<sub>макс</sub> — жизненная емкость легких максимальная; РО<sub>выд</sub> — резервный объем выдоха; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с; ПСВ — пиковая скорость выдоха; МОС<sub>25</sub> — мгновенная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> — мгновенная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС<sub>75</sub> — мгновенная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ.

**Note.** VC<sub>in max</sub> — maximum vital capacity; ERV — expiratory reserve volume; FVC — forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 s; PEF — peak expiratory flow; MEF<sub>25</sub> — maximum expiratory flow 25 % expiration ERV; MEF<sub>50</sub> — maximum expiratory flow 50 % expiration ERV; MEF<sub>75</sub> — maximum expiratory flow 75 % expiration ERV.

симптомов, поиска нейрофизиологических отклонений в клинически пораженных мышцах и в случае их обнаружения проведение всех дополнительных биохимических и инструментальных исследований.

При оценке мышечного статуса до момента установления диагноза недостаточное внимание уделили вовлечению мышц плечевого и тазового пояса при отсутствии поражения дистальных отделов рук и ног,

а также диссоциации между значительным снижением силы мышц передней группы бедра (*m. quadriceps femoris* — 4–4,5 балла) и *mm. iliopsoasi* (пациентка не могла произвести сгибание и супинацию бедра в тазобедренном суставе без помощи рук). Не проводились моторные тесты по оценке функции дельтовидной мышцы, мышц, стабилизирующих лопатку, и мышц передней стенки живота, в которых выявлено снижение силы, несмотря на очевидное нарушение их функции, на которые указывала пациентка уже на ранних этапах развития болезни. Отсутствие изменений в первом ЭМГ-исследовании, в котором оценивали мышцы плечевого пояса и бедра, наименее пораженные на момент обследования, остановило диагностический поиск в сторону возможного первично-мышечного заболевания.

В пользу первично-мышечного уровня поражения послужил фенотип поражения мышц поясов, соответствующий поясно-конечностной мышечной дистрофии, умеренное повышение креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы; изменение на ЭМГ игольчатыми электродами по миопатическому типу в пораженных мышцах, а также характерный для гликогеноза II типа паттерн избирательного поражения мышц на МРТ. Обнаружение снижения активности алглюкозидазы альфа и последующее подтверждение мутаций гена *GAA* подтвердили диагноз БП. В России анализ наследственных болезней обмена веществ проводится бесплатно в лаборатории селективного скрининга ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН при поддержке компании «Джензайм» группы «Санофи».

Особенностью случая является отсутствие каких-либо субъективных признаков поражения скелетных мышц до возраста 25 лет, крайне медленное развитие слабости мышц поясов с последующим (или параллельным, но крайне медленным) появлением дыхательных нарушений, которые сначала относили к «одышке при избыточном весе» и гиподинамии. А также резкое ухудшение состояния за период 8 мес наблюдения до начала ФЗТ — нарастание слабости мышц и усугубление дыхательных нарушений по данным объективной оценки. Последнее обстоятельство отражает вариабельность динамики изменений легочной функции при БППН по данным литературы [20]. Показано отсутствие достоверной корреляции между нарушением дыхательной функции и локомоторными возможностями у пациентов с БППН, что ставит вопрос о необходимости раздельной оценки этих нарушений. Возраст развития слабости дыхательных и скелетных мышц

может не совпадать по времени и сильно варьирует у разных пациентов, тяжесть болезни не коррелирует с возрастом больного, а в некоторых случаях отмечено парадоксальное улучшение или стабилизация легочной функции без лечения до 15 лет с момента обнаружения [17].

Известно, что при БП отмечается системное отложение гликогена, в том числе в гладких мышцах кишечника и мочевого пузыря [11, 21]. Обсуждаемая пациентка предъявляла многолетние жалобы на продолжительные запоры, а перед началом лечения — на отсутствие позывов к акту дефекации, которые можно предположительно отнести к нарушению функции желудочно-кишечного тракта в рамках основного заболевания. Это подтверждается быстрым улучшением акта дефекации на фоне ФЗТ. Ранее связь улучшения функции выделительной системы также наблюдалось на фоне ФЗТ у больного с БППН [11].

Об эффективности ФЗТ у пациентов с БП рекомендуют судить через 2 года от начала ее проведения [22]. Накопленный опыт показал, что независимо от формы заболевания у пациентов с БП применение ФЗТ приводит к стабилизации или улучшению состояния, причем при младенческой форме в первую очередь уменьшаются проявления кардиомиопатии и в меньшей степени симптомы миопатии. При БППН положительный эффект в основном отражается в изменении функции скелетных мышц.

Несмотря на непродолжительность наблюдения за эффективностью ФЗТ, у обсуждаемой пациентки отмечены обнадеживающий регресс мышечной слабости сгибателей бедер и улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы.

### Заключение

Болезнь Помпе с поздним началом, несмотря на диагностическую редкость, требует особого внимания клиницистов разного профиля, и в первую очередь неврологов, пульмонологов и гастроэнтерологов. Обнаружение у пациента жалоб на слабость мышц в сочетании с дыхательными нарушениями и/или неблагополучие со стороны желудочно-кишечного тракта должно насторожить относительно возможного наличия наследственной болезни накопления — гликогеноза II типа. Доступная методика скрининга активности алглюкозидазы альфа по сухому пятну крови позволяет своевременно предположить и в дальнейшем подтвердить диагноз при генетическом исследовании. ФЗТ у пациентов с БППН приводит к улучшению качества жизни и замедляет прогрессирование заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lim J.-A., Li L., Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014;6:177. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00177. PMID: 25183957.
- Kishnani, P.S., Amartino H.M., Lindberg C. et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2014;113(1–2):84–91. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.014. PMID: 25085280.
- Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110:287–9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005. PMID: 24011652.
- Schuller A., Wenningers S., Strigl-Pill N., Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012;160C:80–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.31322. PMID: 22253010.
- Boentert M., Prigent H., Vårdi K. et al. Practical Recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:1–17. DOI: 10.3390/ijms17101735. PMID: 27763517.
- Chan J., Kazi Z.B., Desai A.K. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe Disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120(3):163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004. PMID: 28185884.
- Schoser B., Stewart A., Kanters S. et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017;264(4):621–30. DOI: 10.1007/s00415-016-8219-8. PMID: 27372449.
- Filosto M., Cotti P.S., Ravaglia S. et al. Assessing the Role of Anti rh-GAA in Modulating Response to ERT in a Late-Onset Pompe Disease Cohort from the Italian GSDII Study Group. *Adv Ther* 2019;36(5):1177–89. DOI: 10.1007/s12325-019-00926-5. PMID: 30879255.
- Andreassen C., Schlutter J., Vissing J., Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease—a long-term follow-up. *Mol Genet Metab* 2014;112(1):40–3. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.015. PMID: 24685124.
- Pena L.D.M., Barohn R.J., Byrne B.J. et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscul Disord* 2019;29(3):167–86. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.004. PMID: 30770310.
- Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю. и др. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014;1:62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-62-68. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zaharova E.U., Tsivileva V.V. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Nervo-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
- Bohannon R.W., Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017;23(2):377–81. DOI: 10.1111/jep.12629. PMID: 27592691.
- Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии. Нервно-мышечные болезни 2015;5(3):62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68. [Kurbatov S.A., Nikitin S.S., Zakharova E.Y. Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy. *Nervo-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2015;5(3):62–68. (In Russ.)].
- Pompe J.C. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:304–12.
- Bischoff G. Zum klinischen bild der glykogen-speicherungs-krankheit (glykogenose). *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1932;52(6):722–6. DOI: 10.1007/BF02248461.
- Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120:163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004. PMID: 28185884.
- Pellegrini N., Laforet P., Orlikowski D. et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005;26:1024–31. DOI: 10.1183/09031936.05.00020005. PMID: 16319331.
- Forsha D., Li J.S., Smith P.B. et al. Cardiovascular abnormalities in late onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13:625–31. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182142966. PMID: 21543987.
- Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.008. PMID: 25998610.
- Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(8):481–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018. PMID: 27297666.
- Клюшников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А. и др. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни 2015;2:38–43. [Klyushnikov S.A., Zagorovskaya T.B., Kurbatov S.A. et al. A clinical case of late-onset pump disease. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2015;2:38–43. (In Russ.)].
- van der Ploeg A.T., Kruijsaar M.E., Toscano A. et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol* 2017;4(6):768–e31. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6472. PMID: 28477382.

Вклад авторов

Л.П. Смертина: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, постановка задачи, разработка дизайна статьи, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение текста;

Ф.И. Ашуева, А.В. Грязнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Л.Н. Колбасин, Д.А. Светлаков: поиск и обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

L.P. Smertina: writing the text of the article, reviewing publications on the topic of the article, setting the problem, developing the design of the article, analyzing and interpreting the data, final approval of the article's text;

F.I. Ausheva, A.V. Gryaznov: data acquisition for analysis, analysis of the data obtained;  
L.N. Kolbasin, D.A. Svetlakov: search and review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

Л.П. Смертина/L.P. Smertina: <http://orcid.org/0000-0002-0318-3960>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

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



# Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы

В.Н. Киселев<sup>1</sup>, В.Г. Потапенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 197374 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №31; Россия, 197110 Санкт-Петербург; пр-т Динамо, 3

**Контакты:** Василий Николаевич Киселев kiselev.neurologist@gmail.com

Дизиммунные полинейропатии — гетерогенная группа приобретенных иммуноопосредованных заболеваний, сопровождающихся поражением периферической нервной системы. В качестве стандартной терапии используют преднизолон и внутривенные иммуноглобулины, а также обнадеживающую эффективность показывает применение генно-инженерного химерного моноклонального антитела к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов — ритуксимаба. В статье представлен обзор литературы по использованию препарата в терапии дизиммунных полинейропатий и описан собственный опыт его применения при синдроме Льюиса—Самнера и полинейропатии, ассоциированной с антителами к миелинассоциированному гликопротеину.

**Ключевые слова:** дизиммунная полинейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Льюиса—Самнера, парапротеин, миелинассоциированный гликопротеин, антитела к миелинассоциированному гликопротеину, ритуксимаб

**Для цитирования:** Киселев В.Н., Потапенко В.Г. Применение ритуксимаба в лечении дизиммунных полинейропатий: описание клинических случаев и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(2):50–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-50-58

## The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: a description of clinical cases and a literature review

V.N. Kiselev<sup>1</sup>, V.G. Potapenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian national Center for Emergency and Radiation Medicine n. a. A.M. Nikiforova; 54 Optikov St., Saint-Peterburg 197374, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №31; 3 Dinamo Prospect, Saint-Peterburg 197110, Russia

Dysimmune neuropathies are heterogeneous group of acquired immune-mediated diseases, accompanied by damage to the peripheral nervous system. As a standard therapy, prednisolone and intravenous immunoglobulins are used. Also encouraging efficacy is demonstrated by the use of a genetically engineered chimeric monoclonal antibody to the CD20 antigen found on the surface of normal and malignant B-cells — rituximab. Rituximab shows encouraging results. We reviewed the use of rituximab for dysimmune polyneuropathies and described our experience in administration of Lewis—Sumner syndrome and myelin-associated glycoprotein related neuropathy with rituximab.

**Key words:** dysimmune polyneuropathy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Lewis—Sumner syndrome, paraprotein, myelin-associated glycoprotein, myelin-associated antibodies, glycoprotein, rituximab

**For citation:** Kiselev V.N., Potapenko V.G. The use of rituximab in the treatment of disimmune polyneuropathy: a description of clinical cases and a literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(2):50–8.

### Введение

Дизиммунные полинейропатии (ПНП) — группа приобретенных иммуноопосредованных заболеваний, поражающих периферическую нервную систему. Дизиммунные ПНП проявляются прогрессирующей мышечной слабостью и нарушениями чувствительности в конечностях. Острая форма представлена полинейропатией Гийена—Барре, к хроническим относят хроническую воспалительную демиелинизирующую

ПНП (ХВДП), мультифокальную моторную невропатию, а также ПНП, ассоциированные с парапротеином [1].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая ПНП — прогрессирующая дизиммунная ПНП с постепенным началом, симметричным поражением дистальных и проксимальных моторных и сенсорных волокон. Распространенность ХВДП составляет 1–9 случаев на 100 тыс. населения. Патогенез ХВДП связан с иммуноопосредованным повреждением белков миелиновой

оболочки периферических нервов. Выделяют классическую и атипичные формы. К последним относят синдром Льюиса—Самнера, моторную, сенсорную, фокальную и дистальную аксональную сенсорную форму [2].

Парапротеинемические ПНП — группа заболеваний периферической нервной системы, сопряженных с синтезом парапротеина. Из всех пациентов с ПНП у 5—10 % определяется парапротеинемия. Парапротеин — моноклональный иммуноглобулин, секретируемый патологическим клоном В-лимфоцитов. Синтез парапротеина может быть связан со злокачественными гематологическими заболеваниями (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и др.), однако чаще встречается бессимптомная моноклональная гаммапатия неопределенного значения. До трети пациентов с полинейропатией неясного генеза имеют моноклональную секрецию. В зависимости от типа секретируемого иммуноглобулина парапротеинемические ПНП делят на подтипы, самым частым из них является подтип с секрецией иммуноглобулина типа

М (IgM). Половина пациентов с IgM-ассоциированной ПНП имеют антитела к миелинассоциированному гликопротеину (анти-МАГ) [3—6].

В качестве терапии 1-й линии для типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ применяются внутривенные высокодозные иммуноглобулины (ВВИГ), кортикостероиды, циклофосфамид, плазмаферез, для синдрома Льюиса—Самнера — кортикостероиды и ВВИГ. Другие иммуносупрессоры (азатиоприн, микофенолата мофетил) используются в терапии типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ в качестве 2-й линии [7]. Прогноз пациентов без ответа на первичную терапию часто неблагоприятный, так как средства 2-й линии обычно плохо переносятся и имеют меньшую эффективность. Ряд небольших исследований показал обнадеживающую эффективность ритуксимаба (РТМ) в лечении типичной ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ (см. таблицу). Применение РТМ при синдроме Льюиса—Самнера ранее описано не было.

Результаты применения ритуксимаба у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и IgM-ассоциированной полинейропатией с антителами к миелинассоциированному гликопротеину

Results of rituximab use in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein

| Исследование, год<br>Study, year                                                                                        | Число участников, n<br>Number of participants, n                                                     | Протокол терапии<br>Therapy protocol                                                                                                                | Период наблюдения, мес<br>Observation period, months | Результаты<br>Results                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия</b><br>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy |                                                                                                      |                                                                                                                                                     |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Knecht H. и др., 2004 [8]<br>Knecht H. et al., 2004 [8]                                                                 | 1 (ХВДП, рефрактерная к кортикостероидам и ВВИГ)<br>1 (CIDP, refractory to corticosteroids and IVIG) | 4 еженедельных введения, далее 5 введений каждые 3 мес<br>4 weekly injections, then 5 injections every 3 months                                     | 24                                                   | Клиническое улучшение<br>Clinical improvement                                                                                                                                                                                                        |
| Bodley-Scott D.D., 2005 [9]                                                                                             | 1                                                                                                    | 7 введений с интервалом в 3 нед<br>7 injections with an interval of 3 weeks                                                                         | 6                                                    | Клиническое улучшение<br>Clinical improvement                                                                                                                                                                                                        |
| Gorson K.C. и др., 2007 [10]<br>Gorson K.C. et al., 2007 [10]                                                           | 2                                                                                                    | 4 еженедельных введения<br>4 weekly injections                                                                                                      | 12                                                   | Клиническое улучшение (n = 1), без динамики (n = 1)<br>Clinical improvement (n = 1), without dynamics (n = 1)                                                                                                                                        |
| Münch C. и др., 2007 [11]<br>Münch C. et al., 2007 [11]                                                                 | 1                                                                                                    | 4 еженедельных введения<br>4 weekly injections                                                                                                      | 10                                                   | Клиническое улучшение (снижение баллов по шкале INCAT с 4 до 2)<br>Clinical improvement (INCAT score reduction from 4 to 2)                                                                                                                          |
| Sadnicka A. и др., 2011 [12]<br>Sadnicka A. et al., 2011 [12]                                                           | 1                                                                                                    | 2 введения с интервалом в 2 нед*<br>2 injections with an interval of 2 weeks *                                                                      | 6                                                    | Клиническое и ЭМГ-улучшение<br>Clinical and EMG-improvement                                                                                                                                                                                          |
| Benedetti L. и др., 2011 [13]<br>Benedetti L. et al., 2011 [13]                                                         | Всего 13, из них 7 с рефрактерной ХВДП<br>A total of 13, of which 7 with refractory CIDP             | 4 еженедельных введения (n = 12)<br>4 введения 1 раз в 6 мес (n = 1) *<br>4 weekly injections (n = 12)<br>4 injections 1 time in 6 months (n = 1) * | от 12 до 60<br>from 12 to 60                         | Клиническое улучшение у 69 % (увеличение на 4 балла по шкалам MRC и на 2 балла по шкале INCAT), ухудшение у 7,7 %<br>Clinical improvement in 69 % (an increase of 4 points on the MRC scale and 2 points on the INCAT scale), deterioration in 7.7 % |

Окончание таблицы

??

| Исследование, год<br>Study, year                                                                                                                                                  | Число участников, n<br>Number of participants, n                                                                | Протокол терапии<br>Therapy protocol                                                                                               | Период наблюдения, мес<br>Observation period, months | Результаты<br>Results                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Querol L. и др., 2015 [14]<br>Querol L. et al., 2015 [14]                                                                                                                         | 3 (ХВДП с антителами контактину-1 и нейрофасцину-155)<br>3 (CIDP antibodies to contactin-1 and neurospasin-155) | 4 еженедельных введения, далее 2 введения с интервалом в 1 мес<br>4 weekly injections, then injections with an interval of 1 month | 12                                                   | Клиническое улучшение и уменьшение уровня антител к контактину-1 и нейрофасцину-155 у всех пациентов<br>Clinical improvement and reducing the level of antibodies to contactin-1 and neurospasin-155 in all patients                                                                                                                                            |
| <b>IgM-ассоциированная полинейропатия с антителами к миелиноассоциированному гликопротеину</b><br>IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein |                                                                                                                 |                                                                                                                                    |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Renaud S. и др., 2003 [15]<br>Renaud S. et al., 2003 [15]                                                                                                                         | 9                                                                                                               | 4 еженедельных введения<br>4 weekly injections                                                                                     | 12                                                   | Клиническое улучшение у 66 %, стабилизация у 22 % и ухудшение у 11 %; ЭМГ-улучшение у 77 %; снижение анти-МАГ у 88 %<br>Clinical improvement in 66 %, stabilized in 22 % and worsened in 11 %; EMG-improvement in 77 %; reduced of anti-MAG in 88 %                                                                                                             |
| Broglia S., 2005 [16]                                                                                                                                                             | 1                                                                                                               |                                                                                                                                    | 9                                                    | Клиническое ухудшение<br>Clinical worsened                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Renaud S. и др., 2006 [17]<br>Renaud S. et al., 2006 [17]                                                                                                                         | 8                                                                                                               | 4 еженедельных введения**<br>4 weekly injections**                                                                                 | 12                                                   | Клиническое улучшение (n = 6), ЭМГ-улучшение (n = 7); снижение IgM на 58 % и анти-МАГ на 16 %<br>Clinical improvement (n = 6), EMG-improvement (n = 7); reduced of IgM in 58 % and anti-MAG in 16 %                                                                                                                                                             |
| Benedetti L. и др., 2008 [18]<br>Benedetti L. et al., 2008 [18]                                                                                                                   | 10                                                                                                              |                                                                                                                                    | 36                                                   | Клиническое улучшение у 100 % через 1 год, у 80 % через 2 года и у 60 % через 3 года; снижение анти-МАГ у 90 % через 1 год, у 80 % через 2 года и у 60 % через 3 года<br>Clinical improvement in 100 % after 1 year, in 80 % after 2 years and in 60 % after 3 years; reduced of anti-MAG in 90 % after 1 year, in 80 % after 2 years and in 60 % after 3 years |
| Zara G. и др., 2011 [19]<br>Zara G. et al., 2011 [19]                                                                                                                             | 7                                                                                                               |                                                                                                                                    | 24                                                   | Клиническое улучшение (n = 3); результаты ЭМГ и уровень IgM без динамики<br>Clinical improvement (n = 3); results of EMG and IgM-level without dynamic                                                                                                                                                                                                          |
| Dalakas M.C. и др., 2013 [20]<br>Dalakas M.C. et al., 2013 [20]                                                                                                                   | 13 ритуксимаб<br>13 rituximab 13 placebo                                                                        | 4 еженедельных введения<br>4 weekly injections                                                                                     | 8                                                    | Клиническое улучшение у 53 %; снижение IgM на 34 %; снижение анти-МАГ на 50 %<br>Clinical improvement in 53 %; reduced of IgM in 34 %; reduced of anti-MAG in 50 %                                                                                                                                                                                              |
| Leger J-M. и др., 2013 [21]<br>Leger J-M. et al., 2013 [21]                                                                                                                       | 26 ритуксимаб<br>28 placebo<br>26 rituximab 28 placebo                                                          |                                                                                                                                    | 12                                                   | Клиническое состояние без динамики<br>Clinical state without dynamic                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Gazzolla S. и др., 2017 [3]<br>Gazzolla S. et al., 2017 [3]                                                                                                                       | 33                                                                                                              |                                                                                                                                    | 6 (n = 20).<br>42 ± 23 (n = 13).                     | Клиническое улучшение у 60 %<br>Clinical improvement in 60 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Campagnolo M. и др., 2017 [22]<br>Campagnolo M. et al., 2017 [22]                                                                                                                 | 33                                                                                                              |                                                                                                                                    | 12                                                   | Клиническое улучшение у 54,5 %<br>Clinical improvement in 54.5 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Примечание.** ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия; анти-МАГ — антитела к миелиноассоциированному гликопротеину; ВВИГ — внутривенные высокодозные иммуноглобулины; ЭМГ — электромиография. Ритуксимаб вводился внутривенно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, кроме случаев, отмеченных: \*1000 мг/м<sup>2</sup> на введение; \*\*750 мг/м<sup>2</sup> на введение.

**Note.** CIDP — chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; anti-MAG — antibodies to myelin-associated glycoprotein; IVIG — high dose intravenous immunoglobulin; EMG — electromyography. Rituximab was administered intravenously at 375 mg/m<sup>2</sup>, except for the cases noted: \*1000 mg/m<sup>2</sup> for injection; \*\*750 mg/m<sup>2</sup> for injection.

Ритуксимаб — генно-инженерное химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 — антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. РТМ применяется в лечении некоторых гемобластозов и различных аутоиммунных заболеваний, в том числе ПНП. В таблице приведен обзор исследований, посвященных использованию РТМ у пациентов с ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ.

### Клинические наблюдения

#### Полинейропатия Льюиса—Самнера

**Пациентка С., 72 лет,** болеет с 2010 г., когда стали беспокоить онемение кожи стоп и мышечная слабость в конечностях. В 2014 г. по данным электромиографии (ЭМГ) выявлена сенсомоторная асимметричная ПНП с множественными блоками моторного проведения. Были исключены сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, парапротеинемия, дефицит витаминов группы В. В ликворе выявлено увеличение содержания белка до 0,84 г/л, в крови обнаружены антитела к ганглиозидам GD1b, GD2 и GD3 (от + до +++). Установлен диагноз ХВДП, проведен курс плазмафереза без эффекта. В последующем происходило постепенное нарастание мышечной слабости и нарушений чувствительности. С 2016 г. пациентка отмечает ограничение повседневной деятельности: ходит с тростью, потеряла способность к выполнению привычной домашней работы, мышечная сила снизилась по шкале Medical Research Council sumscore (MRC sumscore) до 42 баллов (при норме 60).

С мая 2016 г. пациентка находится под нашим наблюдением. При неврологическом обследовании выявлена арефлексия в руках и ногах, парезы мышц до 3 баллов

в кисти, голени и стопе, в остальных мышцах до 4 баллов с обеих сторон, гипестезия кистей, голеней и стоп, тремор кистей, элементы сенситивной атаксии и псевдоатетоза. При ЭМГ обнаружено отсутствие сенсорных ответов на стимуляцию нервов рук и ног, множественные достоверные блоки моторного проведения, снижение скорости моторного проведения по нервам рук до 25 м/с, увеличение F-латентности более чем на 30 % от нормы при стимуляции нервов рук и ног. Выявленные изменения соответствовали критериям достоверной ХВДП по критериям, принятым в 2010 г. Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS 2010). Отсутствие сенсорных ответов и асимметричные блоки моторного проведения свидетельствовали об атипичной форме ХВДП — синдроме Льюиса—Самнера. По результатам ультразвукового исследования нервов верхних конечностей определено мультифокальное увеличение площади поперечного сечения периферических нервов максимально до 42 мм<sup>2</sup> (рис. 1), изменение экоструктуры нерва (утолщенные гипохогенные фасцикулы), увеличение площади поперечного сечения спинномозговых нервов C5—C7 до 17—18 мм<sup>2</sup>.

В июне 2016 г. начата терапия преднизолоном 60 мг/сут. К 4-й неделе терапии пациентка отметила нарастание слабости в ногах. В течение последующего месяца лечения состояние продолжало ухудшаться: прогрессировали чувствительные и двигательные расстройства, сила мышц снизилась в среднем на 1 балл в мышцах рук и ног (по MRC sumscore 31 балл), расширилась зона гипестезии до уровня коленных и локтевых суставов. Зафиксирована отрицательная лабораторная динамика: по данным ЭМГ во всех исследованных нервах скорость моторного проведения уменьшилась на 5—15 %, амплитуда М-ответов — на 25—57 %, латентность F-ответов



**Рис. 1.** Пациентка С., 72 лет. Асимметричное поражение срединного нерва у пациентки с синдромом Льюиса—Самнера при ультразвуковом исследовании: увеличение площади поперечного сечения на предплечье слева до 41 мм<sup>2</sup> в сравнении с нормальными значениями справа (7 мм<sup>2</sup>). Нерв обведен пунктиром

**Fig. 1.** Patient С., 72 y. o. Asymmetric lesion of the median nerve in a patient with Lewis-Sumner syndrome by ultrasound: an increase in the cross-sectional area on the left forearm to 41 mm<sup>2</sup> in comparison with normal values on the right (7 mm<sup>2</sup>). Nerve circled in dotted line

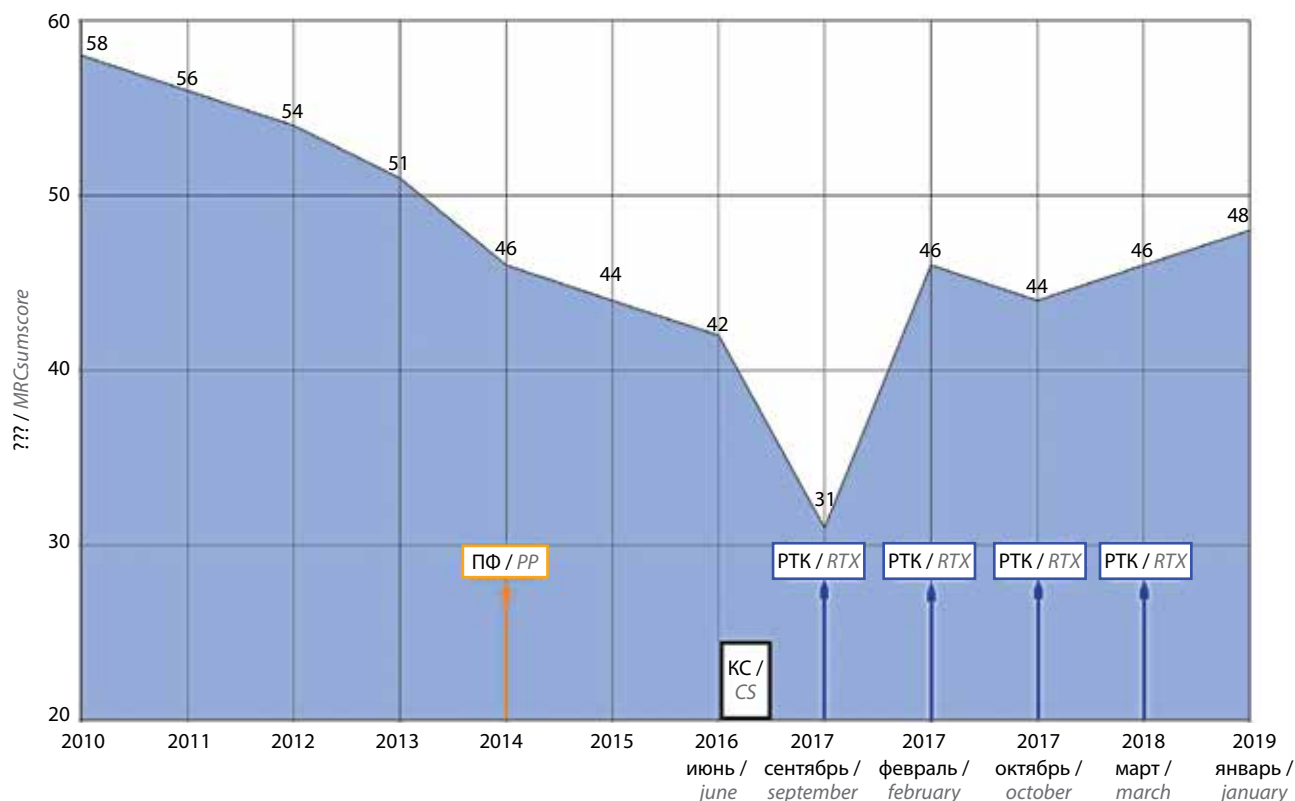


увеличилась на 5–15 % по сравнению с предыдущим результатом. В крови определялись антитела к ганглиозидам GD1b (+), GD2 (++), GM3 (++), в ликворе повышение белка до 1 г/л.

Учитывая ухудшение состояния на фоне терапии преднизолоном и отсутствие эффекта от плазмафереза в анамнезе, начата терапия РТМ: 4 еженедельных инфузии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно с интервалом в 6 мес. После завершения 1-го курса получено значительное улучшение в виде увеличения силы мышц и чувствительности. Так, после 1-го курса РТМ количество баллов по шкале MRC sumscore увеличилось на 45 % и на 7 % превысило показатель до обострения. Динамика мышечной силы в конечностях на фоне терапии представлена на рис. 2. По данным ЭМГ также отмечена положительная динамика: увеличение скорости проведения по моторным волокнам на 5–30 % и снижение F-латентности на 15–20 %, увеличение амплитуды М-ответов – на 17–22 % (в целом показатели лучше, чем до применения преднизолона, на 5–15 %). При контрольном анализе крови антитела к ганглиозидам не обнаружены. В период с 2016 по 2018 г. пациентка получила 4 курса терапии РТМ. На фоне терапии достигнуто устойчивое улучшение и длительная стабилизация непрерывно прогрессирующего ранее заболевания.

### Полинейропатия, ассоциированная с антителами к миелиноассоциированному гликопротеину

**Пациентка П.**, 48 лет, болеет с 2010 г., когда впервые появилось онемение ладоней и стоп, в 2015 г. присоединилась мышечная слабость. При обследовании на ЭМГ выявлено выраженное демиелинизирующее поражение моторных и сенсорных нервов рук и ног, соответствующее критериям достоверной ХВДП по критериям EFNS 2010. Антитела к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b и сульфатиду), антиядерный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к экстрагируемому ядерному антигену отсутствовали. Выявлена парапротеинемия 4,1 г/л, представленная IgM. С мая 2015 г. пациентка получала преднизолон в дозе 65 мг/сут в течение 1 мес с последующей постепенной отменой в течение 2 мес. На фоне терапии преднизолоном отмечено улучшение состояния (уменьшение выраженности пареза мышц предплечий, кистей и голени на 1 балл, уменьшение выраженности гипестезии), однако после окончания курса лечения симптомы рецидивировали в течение нескольких месяцев. С июня 2015 г. на протяжении 18 мес проводился курс лечения азатиоприном в дозе 150 мг/сут, однако заболевание продолжало прогрессировать. С 2017 г. пациентка испытывает затруднения



**Рис. 2.** Динамика мышечной силы по шкале Medical Research Council sumscore у пациентки с синдромом Льюиса–Самнера на фоне терапии. Здесь и на рис. 4: КС – кортикостероиды, РТК – ритуксимаб, ПФ – плазмаферез

**Fig. 2.** Dynamics of muscle strength on the scale of the Medical Research Council sumscore in a patient with Lewis–Sumner syndrome during therapy. Here and in fig. 4: CS – corticosteroids, RTX – rituximab, PP – plasmapheresis

# Клинический разбор

при ходьбе вследствие выраженного пареза мышц — разгибателей голени (степпаж).

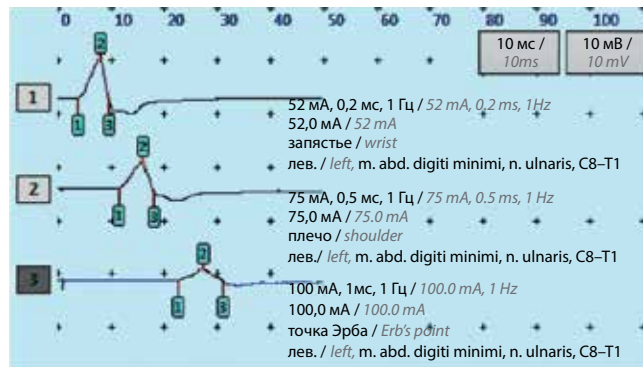
С мая 2017 г. пациентка находится под нашим наблюдением. В крови выявлены анти-МАГ (лаборатория Dextra-Imatra, г. Иматра, Финляндия) в количестве 11872 Ед/мл (норма до 1000 Ед/мл). Установлен диагноз: IgM-ассоциированная полинейропатия с анти-МАГ. С апреля 2017 г. был проведен повторный курс терапии преднизолоном в дозе 30 мг/сут в комбинации с плазмаферезом, однако в связи с быстрым развитием синдрома Кушинга и отсутствием значимого эффекта прием преднизолона был прекращен (общая длительность курса — 2 мес). После отмены преднизолона симптомы продолжали нарастать. К августу 2017 г. ходьба стала возможна только с тростью, сила снизилась до 4 баллов в мышцах плеч и предплечий, до 3 баллов — в мышцах кистей, 2 баллов — в мышцах голени и стоп (по MRC sumscore 36 баллов). При повторной ЭМГ отмечено снижение скорости проведения по моторным волокнам до 14–30 м/с, множественные блоки моторного проведения (рис. 3), отсутствие F-волн и сенсорных ответов. Ультразвуковое исследование выявило диффузные изменения структуры периферических нервов в виде множественного локального утолщения фасцикул без увеличения площади поперечного сечения.

Учитывая неэффективность лечения преднизолоном, азатиоприном и плазмаферезом, в августе 2017 г. начато лечение РТМ: 4 еженедельные инфузии в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно. После введения 1-й дозы РТМ отмечено увеличение мышечной силы и улучшение чувствительности в конечностях. После завершения серии из 4 введений пациентка смогла самостоятельно ходить, уменьшилась выраженность пареза до 4 баллов в мышцах предплечий, кистей, бедер, голени и стоп (по MRC sumscore 50 баллов), частично регрессировало нарушение чувствительности в конечностях. В дальнейшем лечение продолжено в режиме 2 введения РТМ по 1000 мг с интервалом в 2 нед, кратность курсов — 1 раз в 6 мес, всего до 3 курсов. По данным ЭМГ выявлена положительная динамика в виде увеличения амплитуды М-ответов на 15–37 %, увеличения скорости проведения по моторным и сенсорным волокнам на 25–40 %, снижения выраженности блоков проведения, появления F-волн и сенсорных ответов. После 3 курсов РТМ (14 мес лечения) уровень анти-МАГ уменьшился почти вдвое (до 6454 Ед/мл), парапротеинемия разрешилась.

Таким образом, терапия РТМ у данной пациентки при удовлетворительной переносимости привела к значительному улучшению клинического состояния (динамика изменения мышечной силы на фоне терапии представлена на рис. 4), разрешению парапротеинемии, уменьшению уровня анти-МАГ, частичной нормализации ЭМГ-показателей.

## Обсуждение

Отсутствие ответа на терапию 1-й линии ухудшает прогноз пациентов с дизимунными ПНП. Применение



Параметры М-ответа / Parameters of M-response

| Ампл.: негативный пик / <i>Ampl.: negative peak</i>          |                                                |                               | Лат.: по началу / <i>Latency: at the beginning</i> |                              |                            | Площ.: негативный пик / <i>Ar.: negative peak</i> |                                           |                                     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| №                                                            | Точка стимуляции / <i>Point of stimulation</i> | Расст., мм / <i>Dist., mm</i> | Лат. мс / <i>Lat., ms</i>                          | Ампл., мВ / <i>Ampl., mV</i> | Длит. мс / <i>Dur., ms</i> | Скор., м/с / <i>Sp., m/s</i>                      | Норма скор., м/с / <i>Normal sp., m/s</i> | Откл. скор., % / <i>Sp. dev., %</i> |
| лев. / <i>left, m. abd. digiti minimi, n. ulnaris, C8-T1</i> |                                                |                               |                                                    |                              |                            |                                                   |                                           |                                     |
| 1                                                            | запястье / <i>wrist</i>                        | 45                            | 3,6                                                | 7,4                          | 6,0                        |                                                   |                                           |                                     |
| 2                                                            | плечо / <i>shoulder</i>                        | 240                           | 11,2                                               | 5,0                          | 6,7                        | 31,4                                              | 60,0                                      | -47,7                               |
| 3                                                            | точка Эрба / <i>Erb's point</i>                | 340                           | 22,5                                               | 2,2                          | 8,5                        | 30,2                                              | 60,0                                      | -49,6                               |

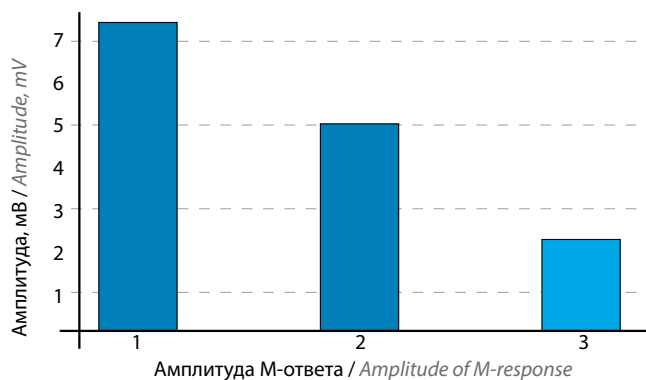
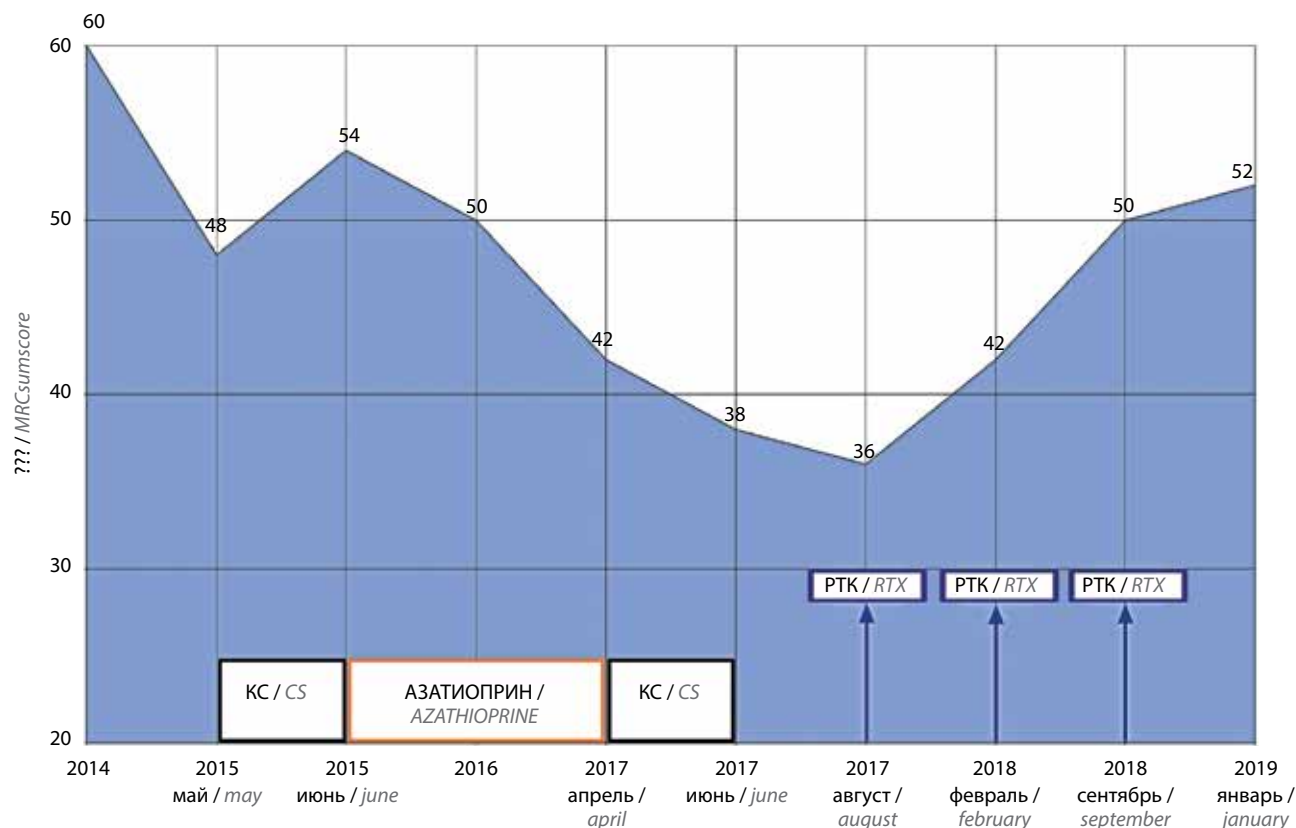


Рис. 3. Признаки демиелинизирующего поражения локтевого нерва по данным электромиография у пациента с IgM-ассоциированной полинейропатией с антителами к миелин-ассоциированному гликопротеину: блок моторного проведения по локтевому нерву на уровне плечевого сплетения (снижение амплитуды моторного ответа m. abductor digiti minimi на 56 % при стимуляции плечевого сплетения по сравнению со стимуляцией на плече), снижение скорости проведения импульса по нерву на плече и предплечье до 30–31,4 м/с (норма >50 м/с). М-ответ — моторный ответ; Ампл. — амплитуда; Площ. — площадь; Расст. — расстояние; Лат. — латентность; Длит. — длительность; Скор. — скорость; Откл. скор. — отклонение скорости

Fig. 3. Signs of demyelinating lesion of the ulnar nerve according to electromyography in a patient with IgM-associated polyneuropathy with antibodies to myelin-associated glycoprotein: the motor conduction unit on the ulnar nerve at the level of the brachial plexus (decrease in the amplitude of the motor response m. abductor digiti minimi by stimulator level 56 % brachial plexus compared with stimulation on the shoulder), reducing the speed of impulse conduction along the nerves on the shoulder and forearm to 30–31.4 m/s (normal >50 m/s). M-response — motor response; Ampl. — amplitude; Ar. — area; Dist. — distance; Lat. — latency; Dur. — duration; Sp. — speed; Sp. dev. — speed deviation



**Рис. 4.** Динамика мышечной силы по шкале Medical Research Council sumscore у пациентки с анти-МАГ-ассоциированной полиневропатией на фоне терапии

**Fig. 4.** Dynamics of muscle strength on the scale of the Medical Research Council sumscore in a patient with anti-MAG associated polyneuropathy during therapy

РТМ у пациентов с ХВДП и парапротеин-ассоциированной ПНП в части случаев позволяет достичь стабильного результата при удовлетворительной переносимости. Показаниями к использованию РТМ у пациентки с анти-МАГ ПНП явились низкая эффективность и неудовлетворительная переносимость преднизолона. У пациентки с синдромом Льюиса—Самнера произошло усугубление неврологического дефицита на фоне приема преднизолона, что является редким феноменом, ухудшающим прогноз, что также потребовало смены терапии [23].

Единых рекомендаций по кратности введения РТМ при дизиммунных ПНП нет, поэтому для лечения описанных пациентов были выбраны наиболее распространенные схемы. В результате проведенного лечения получено улучшение клинического состояния и объективных показателей проводимости по периферическим нервам по данным ЭМГ у обеих пациенток. Помимо этого, отмечено снижение уровня анти-МАГ к ганглиозидам GD1b, GD2, GM3. Применение РТМ хорошо переносилось, значимых побочных эффектов отмечено не было. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [13–19].

На данный момент опубликовано небольшое количество исследований, посвященных применению РТМ у пациентов с ХВДП и IgM-ассоциированной ПНП с анти-МАГ. Использование РТМ при синдроме Льюиса—Самнера описано впервые. Кроме того, в большинстве своем такие исследования выполнены на малом количестве пациентов, без контрольной группы и с применением различных схем введения препарата. Отчасти это обусловлено не очень высокой распространенностью данных заболеваний и относительно высокой эффективностью терапии 1-й линии. Два рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследования показали противоречивые результаты [20, 21]. Наиболее вероятно, что данные заболевания являются гетерогенной группой, и дальнейшее изучение позволит выделить среди данных пациентов подгруппы с различным течением и, следовательно, различными терапевтическими подходами. Пациенты, не ответившие на стандартную терапию, а также те, у кого такая терапия сопряжена с развитием значимых побочных эффектов, являются кандидатами для лечения РТМ. Необходимо продолжить клиническое изучение применения РТМ у пациентов с дизиммунными ПНП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A.C. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):973–85. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697. PMID: 25677463.
2. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):44–53. DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases. 2016;6(1):44-53. (In Russ.)].
3. Gazzola S., Delmont E., Franques J. et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017;377:144–8. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.015. PMID: 28477685.
4. Яковлев А.А., Тарабанова Е.С., Смочилин А.Г., Яковлев М.В. Парапротеинемическая полинейропатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией неустановленной этиологии. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):278–84. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-278-284. [Yakovlev A.A., Gapeshin R.A., Smochilin A.G., Yakovleva M.V. Evaluation of human immunoglobulin effectiveness in patients with sensory-motor polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Arkhiv vnutrenney mediciny* = The Russian Archives of Internal Medicine 2018;8(4):278–84. (In Russ.)].
5. Гинзберг М.А., Варламова Е.Ю., Рыжко В.В. и др. Клинико-нейрофизиологическое исследование хронической демиелинизирующей полиневропатии, ассоциированной с моноклональной секрецией. *Медицинский совет* 2015;10:93–6. [Ginzberg M.A., Varlamova E.Yu., Ryzhko V.V. et al. Clinical and neurophysiological study of chronic demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal secretion. *Medicinskiy sovet* = Medical Council 2015;10:93–6. (In Russ.)].
6. Супонева Н.А., Никитин С.С., Варламова Е.Ю. и др. Моноклональная гаммапатия в структуре хронической сенсомоторной полиневропатии неясного генеза: лабораторная диагностика. *Врач* 2010;11:70–2. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Varlamova E.Yu. et al. Monoclonal gammopathy in the structure of chronic sensorimotor polyneuropathy of unknown origin: laboratory diagnostics. *Vrach* = Physician 2010;11:70–2. (In Russ.)].
7. Muley S.A., Parry G.J. Inflammatory demyelinating neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:221–7. DOI: 10.1007/s11940-009-0026-4. PMID: 19364457.
8. Knecht H., Baumberger M., Tobón A., Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans syndrome. *Neurology* 2004;63(4):730–2. DOI: 10.1212/01.WNL.0000134606.50529.C7. PMID: 15326255.
9. Bodley-Scott D.D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy responding to rituximab. *Pract Neurol* 2005;5:242–5. DOI: 10.1111/j.1474-7766.2005.00328.x.
10. Gorson K.C., Natarajan N., Ropper A.H. et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35(1):66–9. DOI: 10.1002/mus.20664. PMID: 16967492.
11. Münch C., Anagnostou P., Meyer R., Haas J. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2007;256(1–2):100–2. DOI: 10.1016/j.jns.2007.02.027. PMID: 17382963.
12. Sadnicka A., Reilly M.M., Mummery C. et al. Rituximab in the treatment of three coexistent neurological autoimmune diseases: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Morvan syndrome and myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(2):230–2. DOI: 10.1136/jnnp.2009.174888. PMID: 20462915.
13. Benedetti L., Briani C., Franciotta D. et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):306–8. DOI: 10.1136/jnnp.2009.188912. PMID: 20639381.
14. Querol L., Rojas-García R., Diaz-Manera J. et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(5):e149. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000149. PMID: 26401517.
15. Renaud S., Gregor M., Fuhr P. et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27(5):611–5. DOI: 10.1002/mus.10359. PMID: 12707982.
16. Broglio L., Lauria G. Worsening after rituximab treatment in anti-MAG neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;32(3):378–9. DOI: 10.1002/mus.20386. PMID: 15986418.
17. Renaud S., Fuhr P., Gregor M. et al. High-dose rituximab and anti-MAG-associated polyneuropathy. *Neurology* 2006;66(5):742–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000201193.00382.b3. PMID: 16534115.
18. Benedetti L., Briani C., Grandis M. et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:102–7. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2007.00129.x. PMID: 17565535.
19. Zara G., Zambello R., Ermani M. Neurophysiological and clinical responses to rituximab in patients with anti-MAG polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011;122(12):2518–22. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.05.015. PMID: 21680240.
20. Dalakas M.C., Rakocevic G., Salajegheh M. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65(3):286–93. DOI: 10.1002/ana.21577. PMID: 19334068.
21. Léger J.M., Viala K., Nicolas G. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013;80(24):2217–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b. PMID: 23667063.
22. Campagnolo M., Zambello R., Nobile-Orazio E. et al. IgM MGUS and Waldenström-associated anti-MAG neuropathies display similar response to rituximab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:1094–7. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315736. PMID: 28501820.
23. Attarian S., Verschuere A., Franques J. et al. Response to treatment in patients with Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 2011;44(2):179–84. DOI: 10.1002/mus.22024.



**Вклад авторов**

В.Н. Киселев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи;  
В.Г. Потапенко: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

**Authors' contributions**

V.N. Kiselev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, development of the design of the article, writing the text of the article;

V.G. Potapenko: development of the design of the article, writing the text of the article.

**ORCID авторов/ORCID authors**

В.Н. Киселев/V.N. Kiselev: <http://orcid.org/0000-0002-6752-3311>

В.Г. Потапенко/V.G. Potapenko: <http://orcid.org/0000-0003-2985-0503>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 25.01.2019. **Принята к публикации:** 11.04.2019.

**Article received:** 25.01.2019. **Accepted for publication:** 11.04.2019.

# 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](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

**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** [neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com).

Полная версия требований представлена на сайте журнала.