

«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Открытое акционерное общество «Издательство "Медицина"»

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени Л.О. Бадаляна

L.O. Badalyan

NEUROLOGICAL JOURNAL

(Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana)

Том 1

3 • 2020

ИЮЛЬ–СЕНТЯБРЬ



МОСКВА 2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: **ПАК Л.А.**, доктор мед. наук (Москва, Россия)

Зам. главного редактора: **КУЗЕНКОВА Л.М.**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)

АРТЕМЕНКО А.Р., доктор мед. наук (Москва, Россия)
АСАНОВ А.Ю., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАЕН (Москва, Россия)
БАДАЛЯН О.Л., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
БАТЫШЕВА Т.Т., доктор мед. наук, проф., заслуженный врач России (Москва, Россия)
ГУЗЕВА В.И., доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ (Санкт-Петербург, Россия)
ГУСЕВ Е.И., акад. РАН, доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)
ДАДАЛИ Е.Л., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
ДЕВЛИКАМОВА Ф.И., доктор мед. наук, проф. (Казань, Россия)
ЗАВАДЕНКО Н.Н., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
ЗЫКОВ В.П., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
КЕНИС В.М., доктор мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
КОНОВА О.М., доктор мед. наук, доц. (Москва, Россия)
КОТОВ А.С., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
КУРЕНКОВ А.Л., доктор мед. наук (Москва, Россия)
ЛАЗУРЕНКО С.Б., доктор психол. наук, проф., член-корр. РАО (Москва, Россия)
МАКАРОВА С.Г., доктор мед. наук (Москва, Россия)
САВОСТЬЯНОВ К.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
СТУДЕНИКИН В.М., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
СУПОНЕВА Н.А., доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН
ТИМОФЕЕВА А.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ФИСЕНКО А.П., доктор мед. наук, проф., заслуженный врач России (Москва, Россия)
ХОЛИН А.А., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
CARLOS CEPEDA, Ph.D., Prof. (Los Angeles, USA)
HASSAN HOSNY, MD, Ph.D., Prof. (Cairo, Egypt)
Samuel Ignacio PASCUAL PASCUAL, MD, Ph.D., Prof. (Madrid, Spain)
Stanislav GROPPA, MD, PhD, Prof. Acad. of the Academy of Sciences of Moldova (Chisinau, Moldova)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АНИКИН А.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
БЫКОВА О.В., доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)
БУРСАГОВА Б.И., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ВЛОДАВЕЦ Д.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ГЛОБА О.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЖУРКОВА Н.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЗМАНОВСКАЯ В.А., канд. мед. наук (Тюмень, Россия)
КАДЫРОВ Ш.У., канд. мед. наук (Москва, Россия)
КЛЮШНИКОВ С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
КОНДАКОВА О.Б., канд. мед. наук (Москва, Россия)
КУЛИКОВА С.Л., канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
ЛАШКОВА А.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
МАВЛЯНОВА З.Ф., канд. мед. наук (Самарканд, Узбекистан)
НЕСТЕРОВСКИЙ Ю.Е., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ПОДКЛЕТНОВА Т.В., канд. мед. наук (Москва, Россия)
РЕУТОВ А.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЦОЦОНАВА Ж.М., канд. мед. наук (Астрахань, Россия)
ЧЕЛПАЧЕНКО О.Б., канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЩЕДЕРКИНА И.О., канд. мед. наук (Москва, Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ (СОУЧРЕДИТЕЛИ)

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России
ОАО «Издательство "Медицина"»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Регистрационный номер и дата регистрации: серия ПИ № ФС77-77576 от 31 декабря 2019 г.

ИЗДАТЕЛЬ: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес издателя: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Адрес редакции:
119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Заведующая редакцией:
Светлана Леонидовна Серебренникова
Тел. +7 916 885 28 02
E-mail: neuro.journal@mail.ru

Литературный редактор, корректор
Устинкова О.В.

Переводчик Шакина Л.Д.

Графика и вёрстка Архипова Е.М.

Интернет-сайт журнала
<https://journals.eco-vector.com/2686-8997>

Подписка через интернет:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru,
www.elibrary.ru

Подписной индекс по каталогу
Пресса России 72157

ISSN 2686-8997. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2020. 1(3). 133-196.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Сдано в набор: 24.08.2020
Подписано в печать: 16.09.2020
Опубликовано 23.09.2020
Формат 60 × 88 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 9.
Усл. печ. л. 11,27. Уч.-изд. л. 11,85.
Тираж 1000 экз.
Свободная цена.

Отпечатано в ООО «Радугапринт»,
117105, Москва,
Варшавское шоссе, д. 28А

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief: **Lale A. PAK** – MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)

Deputy Editor-in-Chief: **Lyudmila M. KUZENKOVA** – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)

Ada R. ARTEMENKO – MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)
Aliy Yu. ASANOV – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Ovanes L. BADALYAN – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Tatyana T. BATYSHEVA – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Valentina I. GUZEVA – MD, Ph.D., DSc., Prof. (St. Petersburg, Russian Federation)
Evgeny I. GUSEV – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russia)
Elena L. DADALI – MD, Ph.D., DSci., Professor (Moscow, Russian Federation)
Farida I. DEVLIKAMOVA – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Kazan, Russian Federation)
Nikolay N. ZAVADENKO – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Valery P. ZYKOV – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Vladimir M. KENIS – MD, Ph.D., DSc. (St. Petersburg, Russian Federation)
Olga M. KONOVA – MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)
Aleksey S. KOTOV – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Aleksey L. KURENKOV – MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)
Svetlana B. LAZURENKO – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Svetlana G. MAKAROVA – MD (Moscow, Russian Federation)
Kirill V. SAVOSTYANOV – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Vladimir M. STUDENIKIN – MD, Ph.D., DSci, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Natalia A. SUPONEVA – MD, Ph.D., DSc., Prof., corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)
Anna G. TIMOFEEVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Andrey P. FISENKO – MD, Ph.D., DSc., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Aleksey A. KHOLIN – MD, Ph.D., DSci., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Carlos CEPEDA – Ph.D., Prof. (Los Angeles, USA)
Hassan HOSNY – MD, Ph.D., Prof. (Cairo, Egypt)
Samuel Ignacio PASCUAL PASCUAL, MD, Ph.D., Prof. (Madrid, Spain)
Stanislav GROPPA – MD, Ph.D., Prof., Acad. of the Academy of Sciences of Moldova (Chisinau, Moldova)

EDITORIAL COUNCIL:

Anatoly V. ANIKIN – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Olga V. BYKOVA – MD, Ph.D., DSci., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Bella I. BURSAGOVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Dmitry V. VLODAVETS – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Oksana V. GLOBALA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Natalya V. ZHURKOVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Vera A. ZMANOVSKAYA – MD, Ph.D. (Tyumen, Russian Federation)
Shavkat U. KADYROV – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Sergey A. KLYUSHNIKOV – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. KONDAKOVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Svetlana L. KULIKOVA – MD, Ph.D. (Minsk, Belarus)
Anna V. LASHKOVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Zilola F. MAVLYANOVA – MD, Ph.D. (Samarkand, Republic of Uzbekistan)
Yury E. NESTEROVSKY – MD, Ph.D., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Tatyana V. PODKLETNOVA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Andrey A. REUTOV – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Zhuzhuna M. TSOTSONAVA – MD, Ph.D. (Astrakhan, Russian Federation)
Oleg B. CHELPACHENKO – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Inna O. SHCHEDERKINA – MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)

CO-FOUNDERS:

National Medical Research Center
for Children's Health of the Ministry
of Health of the Russian Federation
Izdatel'stvo Meditsina

The journal is registered by the Federal
Communications Supervision Service,
information technology and mass
communications. Media Registration
Certificate: PI No. FS77-77576 dated
December 31, 2019

PUBLISHER: National Medical Research
Center for Children's Health of the Ministry
of Health of the Russian Federation

Publisher's address: 119991, Moscow,
Lomonosovsky Prospekt, 2, building 1

Editorial address: 119991, Moscow,
Lomonosovsky prospect, 2, building 1

Managing Editor:

Svetlana L. Serebrennikova
Tel +7 916 885 28 02
E-mail: neuro.journal@mail.ru

Copy editor, proofreader
Ustinkova O.V.

Translator Shakina L.D.

Graphics and layout Arkhipova E.M.

Journal website:

<https://journals.eco-vector.com/2686-8997>

Subscription through the internet:

www.akc.ru, www.ppressa-rf.ru,
www.elibrary.ru

**Subscription index in catalogue
of «The Press of Russia»** 72157

ISSN 2686-8997. L.O. Badalyan
Nevrologicheskiy zhurnal. 2020. 1(3).
133-196.

All rights reserved. No part of the
publication can be reproduced without
the written consent of the editorial office.
Any reprint of publications with consent
of the editorial office should obligatory
contain the reference to the «L.O. Badalyan
Nevrologicheskiy zhurnal» provided the
work is properly cited. The content of
the advertisements is the advertiser's
responsibility.

Put in a set: 24.08.2020
Signed to the press: 16.09.2020
Published 23.09.2020
Format 60 × 88 1/8.
Offset printing. Printed sheet 9,0.
Circulation 1000 copies.
Free price.

Printed in Radugaprint LLC
Moscow, 117105, Warshavskoye schosse, 28A

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка главного редактора	138
----------------------------------	-----

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Клюшников С.А. Болезнь Гентингтона	139
--	-----

Монахова А.В., Влодавец Д.В., Заваденко Н.Н., Белоусова Е.Д., Казаков Д.О., Баранич Т.И., Сухоруков В.С., Куприянова А.Г. Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии	159
--	-----

Айсина В.А., Кузенкова Л.М., Кожевникова О.В. Современные данные о ранней диагностике синдрома Веста. Электроэнцефалографическая эволюция гипсаритмии	169
--	-----

ЛЕКЦИИ

Ермакова П.А., Котов А.С. Головные боли у детей: клиническая лекция	177
---	-----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А., Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая	188
---	-----

CONTENTS

Editor's column	138
------------------------------	------------

LITERATURE REVIEWS

Klyushnikov S.A. Huntington's disease	139
---	------------

Monakhova A.V., Vlodavets D.V., Zavadenko N.N., Belousova E.D., Kazakov D.O., Baranich T.I., Sukhorukov V.S., Kupriyanova A.G. Merosin-deficient muscular dystrophy: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies	159
---	------------

Aysina V.A., Kuzenkova L.M., Kozhevnikova O.V. Current data on early diagnosis of West syndrome. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia	169
--	------------

LECTURES

Ermakova P.A., Kotov A.S. Headaches in children: a clinical lecture	177
---	------------

CLINICAL CASES

Zhurkova N.V., Kazakova K.A., Varichkina M.V., Kulebina E.A., Surkov A.N., Kondakova O.B., Uvakina E.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases	188
---	------------

Колонка главного редактора



«Мало кто знает, как много надо знать,
чтобы знать, как мало мы знаем»

Сократ

Дорогой читатель!

Мы снова рады приветствовать Вас на страницах издания «Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна»! В очередном номере нашего журнала представлены научные статьи, в которых освещены актуальные вопросы диагностики и лечения разнообразных патологических состояний нервной системы. Это и часто встречающиеся в повседневной практике нервные болезни, такие как головная боль, и заболевания, с которыми мы встречаемся реже или они нам совсем неизвестны (Нунан-подобный синдром с потерей анагена). Безусловно, ознакомление как с первыми, так и со вторыми позволяет открыть для себя что-то новое, взглянуть на уже известную проблему под другим углом и расширить границы своих знаний.

Непреложная истина, что Врач — это профессия, предполагающая перманентное обучение и ежедневное совершенствование профессиональных навыков и знаний. Редколлегия журнала совместно с авторами публикаций искренне надеется, что представленные Вашему вниманию статьи внесут свой вклад в Ваше профессиональное совершенствование и будут полезны в практической деятельности.

В добрый путь, друзья!

Главный редактор

Лолита Пак

Редакция «Неврологического журнала им. Л.О. Бадаляна» будет благодарна Вам за Ваши отзывы и пожелания. Пишите нам на neuro.journal@mail.ru или звоните по телефону +7(916)8852802. Мы будем рады сотрудничать с Вами!

Обзоры литературы

© КЛЮШНИКОВ С.А., 2020

Клюшников С.А.

Болезнь Гентингтона

ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия

Болезнь Гентингтона (БГ) является одним из наиболее частых наследственных нейродегенеративных заболеваний. БГ практически incurable, неизбежно приводит к инвалидизации пациентов и преждевременной смерти. Достаточно широкая распространенность в мире, особая тяжесть течения, практически полная пенетрантность мутантного гена, своеобразие клинико-генетических корреляций при БГ многие годы привлекают исследователей, специализирующихся в области нейронаук. Изучение молекулярной нейробиологии БГ в течение последних десятилетий во многом способствовало существенному прогрессу в молекулярной биологии, генетике и ряде других медико-биологических дисциплин. В то же время БГ стала «модельным» заболеванием при решении вопросов медико-генетического консультирования и прогностического тестирования в современной медицинской генетике.

В обзоре приведены краткие факты по истории изучения БГ, включая картирование и идентификацию мутантного гена. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, Pubmed (MedLine), eLibrary. Подробно освещены вопросы этиологии и патогенеза, молекулярной генетики заболевания, эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики БГ. Представлены спектр клинических проявлений БГ, ее различные формы, особенности течения. Освещена проблема разработки валидных биомаркеров как манифестной, так и пресимптомной стадий заболевания, а также течения патологического процесса. Кратко изложены основные вопросы первичной и вторичной профилактики БГ, биоэтические принципы проведения медико-генетического консультирования семей,отягощенных данным заболеванием. Изложены подходы к симптоматическому лечению БГ, приведен обзор основных перспективных экспериментальных терапевтических методов, потенциально способных замедлить либо остановить прогрессирование заболевания, а также предупредить его манифестацию у асимптомных носителей мутантного гена. Отмечен важный вклад пациентских организаций в решение вопросов, затрагивающих интересы отягощенных семей, проведение научных и клинических исследований по проблеме БГ.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона; нейродегенерация; мутация; тринуклеотидные CAG-повторы; патогенез; хорей; биомаркеры; медико-генетическое консультирование; патогенетическая терапия; обзор.

Для цитирования: Клюшников С.А. Болезнь Гентингтона. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 139-158.
<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>

Для корреспонденции: Клюшников Сергей Анатольевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Россия. E-mail: sergeklyush@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.06.2020

Принята к печати 19.06.2020

Опубликована 23.09.2020

Sergey A. Klyushnikov

Huntington's disease

Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Huntington's disease is one of the most common hereditary neurodegenerative diseases, which remains practically incurable, inevitably leading to the disability of patients and premature death. A fairly wide prevalence in the world, the special severity of the course, the almost complete penetrance of the mutant gene, the peculiarity of clinical and genetic correlations in Huntington's disease have attracted researchers specializing in neuroscience for many years. The study of the molecular neurobiology of Huntington's disease over the past decades has largely contributed to significant progress in molecular biology, genetics, and many other biomedical disciplines. At the same time, Huntington's disease has become a "model" disease in resolving issues of genetic counseling and prognostic testing in modern medical genetics. The review provides brief facts on the history of the study of the disease, including mapping and identification of the mutant gene. The issues of etiology and pathogenesis, molecular genetics of the disease, epidemiology, diagnostics, and differential diagnostics are discussed in detail. The spectrum of clinical manifestations of Huntington's disease, its various forms, and course features are presented. From a modern perspective, the problem of developing valid biomarkers of both the manifest and the asymptomatic stages of the disease, as well as the course of the pathological process, are highlighted. The main issues of primary and secondary prevention of Huntington's disease, bioethical principles of conducting genetic counseling for families burdened by this disease are outlined. The approaches to the symptomatic treatment of Huntington's disease are described, a review of the main promising experimental therapeutic methods that can potentially slow down or stop the progression of the disease, as well as prevent its manifestation in asymptomatic carriers of the mutant gene, are presented. An important contribution of patient organizations to addressing issues affecting the interests of burdened families, scientific and clinical research on the disease was noted. Literature was searched and analyzed using the databases of Scopus, Web of Science, Pubmed (MedLine), eLibrary.

Keywords: Huntington's disease; neurodegeneration; mutation; trinucleotide CAG-repeats; pathogenesis; chorea; biomarkers; genetic counseling; pathogenetic therapy; review.

For citation: Klyushnikov S.A. Huntington's disease (review). *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 139-158.
<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-139-158>

For correspondence: Sergey A. Klyushnikov, M.D., Ph.D., leading researcher of the 5th department of neurology of the Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation. E-mail: sergeklyush@gmail.com

Information about the author:

Klyushnikov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Accepted: June 10, 2020

Received: June 19, 2020

Published: September 23, 2020

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ; МКБ-10 — G10, OMIM 143100) — одно из наиболее тяжелых прогрессирующих наследственных дегенеративных заболеваний нервной системы, клиническая картина которого представлена двигательными, когнитивными и психическими расстройствами. Хорея, одна из разновидностей экстрапирамидных гиперкинезов, является наиболее ярким клиническим проявлением БГ. Как отдельная нозологическая форма БГ впервые наиболее полно описана в 1872 г. американским врачом George Huntington, сделавшим яркий доклад на заседании Академии медицины штата Огайо [1]. G. Huntington весьма образно охарактеризовал семейный характер наследования БГ: «Наследственная хорея, как я ее буду называть, ограничена определенными и, к счастью, немногочисленными семьями, приходя к ним из далеких поколений в туманном прошлом. Те, в чьих жилах, возможно, течет кровь, несущая семена недуга, говорят о «той болезни» с оттенком ужаса, стараясь вовсе не думать о ней и упоминать лишь в случаях страшной необходимости». Отдельные документы, содержавшие упоминания об этом страдании, встречались еще в 1-й половине XVII в., кроме этого, в 1-й половине XIX в. «хроническая хорея» описывалась рядом авторов.

Причиной, по которой сообщение G. Huntington было с большим интересом встречено медицинской общественностью, явился вспыхнувший во 2-й половине XIX в. интерес к проблеме наследственности. БГ на тот момент представляла собой первое описанное заболевание человека с аутосомно-доминантным механизмом передачи, соответствующим классическим представлениям Менделя. Впоследствии наследственная хорея была названа именем врача, представившим первое описание нозологии.

В течение столетия, прошедшего с момента сообщения G. Huntington, был накоплен огромный фактический материал, касающийся вопросов этиологии, патогенеза, генетики, эпидемиологии и клинических особенностей БГ. Закономерным и многообещающим результатом исследований стало картирование гена БГ на коротком плече 4-й хромосомы в 1983 г. [2] и идентификация гена заболевания в 1993 г. [3]. Установлено, что БГ относится к группе нейродегенеративных болезней, обусловленных так называемыми динамическими мутациями — экспансией (увеличением количества) тринуклеотидных повторов. Данное открытие позволило показать, что особенности молекуляр-

но-биологических свойств и характера наследования тринуклеотидных цитозин-аденин-гуаниновых (CAG) повторов обуславливает ряд специфических клинико-генетических феноменов, свойственных данному заболеванию. Это обстоятельство в сочетании с аутосомно-доминантным типом наследования, практически полной пенетрантностью мутантного гена и инкурабельностью самого заболевания позволили рассматривать БГ в качестве «модельного» заболевания при разработке вопросов медико-генетического консультирования (МГК) и прогностического тестирования в современной медицинской генетике.

В то же время изучение молекулярной нейробиологии БГ во многом способствовало существенному прогрессу в молекулярной биологии, генетике и других медико-биологических дисциплинах. БГ рассматривается исследователями во всем мире как модель для изучения закономерностей развития нейродегенеративного процесса, механизмов пластичности мозга, возможности превентивной нейропротекции. При БГ установлено наличие латентной стадии развития патологического процесса (состояние «предболезни»), на которой отсутствуют клинические проявления заболевания, но в нейронах уже идет каскад патологических изменений. Поскольку лечение наиболее эффективно на максимально ранней стадии болезни, актуален поиск высокочувствительных биомаркеров как манифестной, так и пресимптомной стадий заболевания. В настоящее время ежегодно во всем мире появляется около 100–150 новых статей, посвященных БГ.

Эпидемиология

БГ, являясь редким заболеванием, тем не менее встречается практически во всех популяциях. Решающее влияние на изучение распространенности и заболеваемости БГ в мире оказало появление доступной ДНК-диагностики и возможности проведения генетической верификации обнаруженных случаев наследственной хорей. Однако еще до появления молекулярной диагностики проводились эпидемиологические исследования различных популяций на предмет распространенности БГ и была выявлена существенная неравномерность распределенияотягощенных семей в мире. Наиболее часто БГ встречается в популяциях, имеющих европейское происхождение (включая территории США и Канады). В популяциях, в которых выявлен так называемый «эффект основателя», распространенность БГ достигает существенно более вы-

соких значений — в Англии БГ имеется у 12 человек на 100 тыс. населения, в Канаде — у 13,7, на острове Тасмания — у 12,1, а в районе озера Маракайбо на северо-западе Венесуэлы — у 699 [4]. Исследование «эффекта основателя» позволило констатировать, что источником распространения БГ в мире является Западная Европа, в которой, по-видимому, подавляющее большинство мутаций происходит от общего предка — «основателя». По результатам исследования S. Baig и соавт. [5], в котором учитывалась и российская статистика, средняя распространенность БГ в мире составляет 5,5 на 100 тыс. населения, при этом в Европе минимальная распространенность выявлена в Исландии (0,96), максимальная — на Мальте (11,8), в Северной Америке — 13,7, в Азии — 0,41–0,70 случая на 100 тыс. населения. Гипотетическая распространенность БГ в России, по данным S. Baig и соавт. [5], составила 3,7 на 100 тыс. населения. Минимальная распространенность БГ отмечена в Африке — 0,02–1,00 случая на 100 тыс. населения, что может быть связано с малой доступностью ДНК-тестирования и общим низким уровнем национальных систем здравоохранения африканских государств. В последние годы средние показатели распространенности БГ увеличились в сравнении с данными предыдущих лет, что может быть связано с широким распространением генетической верификации случаев заболевания и общим увеличением средней продолжительности жизни.

К сожалению, системных эпидемиологических исследований распространенности БГ в России до сих пор не проводилось, официальная статистика по БГ в нашей стране отсутствует. Упомянутая выше работа S. Baig и соавт. оперировала данными регистра одного региона — Республики Башкортостан, что, безусловно, невозможно корректно экстраполировать на всю страну. Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» проведен метаанализ данных по БГ в России, при этом распространенность БГ в стране составила 1,91 на 100 тыс. населения (экстраполяция доступных данных 18 регионов) [6]. Полученный показатель представляется крайне заниженным вследствие разнородности анализировавшихся источников данных, гиподиагностики заболевания в регионах, малой осведомленности о БГ практических врачей. Проведение широких клинико-эпидемиологических исследований при БГ в масштабах всех регионов России с проведением генетической верификации будет способствовать формированию достоверных данных о распространенности и заболеваемости БГ.

Генетика

БГ наследуется по аутосомно-доминантному типу — мужчины и женщины болеют одинаково часто, вероятность передачи мутантного гена составляет 50%. Заболевание характеризуется практически 100% пенетрантностью мутантного гена, и при условии дожития носителя патологического гена до возраста дебюта

манифестирует отчетливыми клиническими проявлениями. По многолетним наблюдениям S. Folstein [7], около 15% случаев БГ являются спорадическими, когда в родословной пробанда отсутствуют упоминания о данном заболевании. Этот факт в большинстве случаев связан с отсутствием достоверных сведений о родителях и других предках пациента. Не исключается и развитие у пробанда мутации *de novo*, что, по данным литературы, объясняет 5–8% случаев БГ [8].

Во многих семьях при анализе родословных прослеживается феномен генетической антиципации — появление в последующих поколениях все более ранних и тяжелых форм БГ. С феноменом антиципации близко связан эффект отцовской передачи — проявление более тяжелых и ранних форм преимущественно при наследовании по отцовской линии. При многократных передачах заболевания по мужской линии (от прадеда к деду, отцу и далее) возраст дебюта может снижаться вплоть до подросткового и детского, что ведет к появлению наиболее тяжелых ювенильных форм БГ, характеризующихся акинезией и ригидностью. Клинико-генетические феномены антиципации и отцовской передачи обусловлены специфическими особенностями мутации при БГ [9].

С середины 1970-х гг. исследовательская группа J.F. Gusella из Гарвардского университета (США) проводила интенсивные исследования крупнейшего в мире кластера семей с БГ — потомков общего предка, проживающих в изоляте в районе и на островах озера Маракайбо на северо-западе Венесуэлы. На основе анализа более 4000 образцов ДНК, собранных у членов отягощенных семей, ученые группы в 1983 г. картировали генетический локус БГ на коротком плече 4-й хромосомы (4p16.3) в одном из первых успешных исследований по анализу сцепления у человека [2]. Установление точной локализации предполагаемого гена БГ позволило разработать метод косвенной симптоматической и пресимптомной ДНК-диагностики БГ в отягощенных семьях и дало толчок дальнейшим поискам каузального гена. Клонировать ген заболевания и идентифицировать мутацию в нем, являющуюся причиной развития фенотипа БГ, удалось спустя 10 лет международной исследовательской группе под руководством J.F. Gusella [3]. Впоследствии ген заболевания получил наименование *HTT* (OMIM 613004) [10].

Развитие БГ у носителя мутантного гена связано с экспансией (патологическим увеличением) числа копий tandemных тринуклеотидных микросателлитных CAG-повторов, локализующихся в 1-м экзоне гена *HTT*, подобная мутация называется динамической [11]. Данный ген весьма протяженный, состоит из 67 экзонов. В норме 1-й экзон гена *HTT* содержит последовательность из 6–35 tandemных CAG-повторов, а при БГ их количество увеличено до 36 и выше на мутантных хромосомах [12]. Механизм возникновения подобной мутации обусловлен феноменом «соскальзывания» ДНК-полимеразы в процессе синтеза ДНК в мейозе

при продвижении фермента вдоль участка с микросателлитными триплетными последовательностями [13]. Нуклеотидный триплет CAG кодирует аминокислоту глутамин, и экспансия CAG-повторов приводит к соответствующему удлинению полиглутаминового участка в составе белка — гентингтина, синтез которого кодируется геном *HTT*. Данный факт позволяет отнести БГ к группе полиглутаминовых болезней, патогенез которых обусловлен динамическими мутациями в генах, имеющих участок микросателлитных экзонных CAG-повторов [14]. К данной группе, помимо БГ, относятся спиноцеребеллярные атаксии типов 1, 2, 3, 6, 7 и 17, спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, а также дентаторubro-паллидолюйосова атрофия [15]. Примечательно, что все перечисленные заболевания являются нейродегенерациями.

Нормальные, генетически стабильные аллели содержат 6–26 копий CAG-триплетов, чаще встречаются аллели, содержащие 17–20 повторов. Аллели, содержащие 27–35 копий триплетов CAG, относятся к так называемым «промежуточным» [12]. Их частота в популяции, по данным различных исследований, достигает 6% [4]. Данные аллели однозначно ассоциированы со здоровым фенотипом, однако они являются генетически нестабильными и обладают способностью к развитию экспансии CAG-повторов при передаче в следующее поколение, особенно по отцовской линии. Таким образом, подобные «промежуточные» аллели являются источником мутаций *de novo* и поддерживают распространение БГ в популяции. Аллели с числом повторов 36–39 уже относятся к зоне экспансии CAG-повторов, которая характеризуется неполной пенетрантностью мутантного гена [16]. Генетический прогноз развития клинически выраженной БГ у индивидуумов — носителей подобных аллелей — имеет неопределенный характер. Обычно дебют клиники БГ происходит в старшем возрасте, болезнь может иметь стертую клиническую картину. У большинства носителей подобных аллелей заболевание может клинически не проявиться даже по достижении преклонного возраста. Существует точка зрения, что манифестация БГ у носителей аллелей с числом повторов 36–39 определяется совокупностью экзогенных и эндогенных факторов, природа и значение которых до сих пор плохо изучены [17].

Аллели с числом повторов 40 и более являются однозначно патогенными — индивидуумы, унаследовавшие их, обязательно заболевают БГ при условии дожития до возраста дебюта заболевания. У 90% пациентов экспансия CAG-повторов составляет 40–50 копий. Аллели с числом повторов 60 и более ассоциированы с развитием тяжелых ювенильных форм заболевания. В литературе описаны аллели с 200–265 CAG-повторами [18]. Такие формы БГ манифестируют в раннем детском возрасте либо несовместимы с жизнью и связаны с внутриутробной гибелью плода.

Распределение нормальных аллелей имеет популяционные различия. В европейских популяциях нормальные аллели имеют большую длину, что ассоциировано с большей распространенностью заболевания у лиц европейского происхождения. Удлинение CAG-тракта при передаче в поколениях связано с увеличением генетической нестабильности «промежуточных» аллелей, поэтому БГ встречается чаще в популяциях, имеющих более длинные тринуклеотидные тракты [19].

Возникновение патологической экспансии CAG-повторов обусловлено нестабильностью CAG-тракта, в первую очередь, в процессе гаметогенеза. Особой нестабильностью отличаются микросателлитные CAG-тракты в мужских гаметах, что объясняет существенно большую степень экспансии повторов при передаче по отцовской линии. Преимущественную нестабильность CAG-трактов при передаче по отцовской линии связывают с существенно большим числом клеточных делений в процессе мужского гаметогенеза. Кроме мейотической нестабильности мутантные аллели гена *HTT* характеризуются и митотической нестабильностью, что приводит к возникновению соматического мозаицизма с формированием клеточных популяций в различных тканях и органах с разной степенью экспансии CAG-повторов. Это может объяснить во многих случаях фенотипический полиморфизм при БГ [4].

Антиципация в семьях с материнским наследованием мутантного гена также описана, но нестабильность CAG-тракта редко достигает степеней, подобных наблюдаемым при мужской передаче [4]. Более того, при передаче по материнской линии может наблюдаться уменьшение длины тринуклеотидного тракта с возвращением последнего в область значений числа CAG-повторов, не ассоциированных с фенотипическими проявлениями БГ [20].

Степень экспансии CAG-повторов существенно коррелирует с клинической картиной заболевания. Так, имеется обратная корреляция между степенью экспансии CAG-повторов и возрастом манифестации БГ [21], продолжительностью жизни пациента, а также прямой корреляцией степени экспансии повторов и темпа прогрессирования заболевания [22]. На основании корреляций числа повторов и возраста дебюта БГ возможно получение прогноза возраста манифестации заболевания у конкретного индивидуума, которое, тем не менее, имеет весьма приблизительный характер и разброс значений при небольших степенях экспансии CAG-повторов (до 50). Возраст дебюта заболевания и его течение в существенной степени зависят от факторов внешней среды и генетического окружения мутантных аллелей гена *HTT*, его генетических модификаторов [4]. Существенное влияние на снижение возраста дебюта БГ и более раннюю манифестацию симптомов заболевания могут оказывать сопутствующие заболевания, вредные привычки (курение), низкий уровень интеллекта и образования. Большое значение имеют и разнообразные генетические поли-

морфизмы и гены-модификаторы, в частности, гены, обеспечивающие репарацию и поддержание нормальной структуры ДНК.

Морфология и патогенез

Характер клинических проявлений БГ определяется тем комплексом патоморфологических и биохимических нарушений, которые присущи данному заболеванию. Установлено, что при БГ наблюдается преимущественная селективная гибель клеток полосатого тела, в первую очередь средних шипиковых ГАМКергических нейронов головки хвостатого ядра, непосредственно прилежащей к желудочкам мозга [23]. Гибель нейронов при БГ обнаруживается также в бледном шаре, ретикулярной части черной субстанции, зрительном бугре, коре больших полушарий, в коре и зубчатом ядре мозжечка. Одновременно с вышеуказанными изменениями в полосатом теле наблюдается реактивный глиоз.

Прижизненная диагностика патологии базальных ганглиев при БГ стала возможной с введением в практику разнообразных методов нейровизуализации: компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) и разработкой на их основе информативных биомаркеров. Применение современных методов нейровизуализации позволило визуально оценить степень атрофии стриарных ядер, являющейся характерным морфологическим маркером БГ. Применяются методики линейного измерения расширения желудочков мозга с определением бикаудатного индекса, а также морфометрия базальных ганглиев. Данные современных исследований с использованием МРТ-морфометрии свидетельствуют о том, что изменения объема и формы базальных ядер (а также ряда других областей головного мозга) отмечаются не только у манифестных носителей мутации БГ, но и на пресимптомном этапе носительства мутации [24].

Исследования нейробиохимических нарушений при БГ позволили во многом объяснить характер своеобразной клинической картины заболевания. Были выявлены вариабельные изменения самых разнообразных медиаторов и нейротрансмиттеров — гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолина, глутамата, аспартата, опиоидных пептидов, соматостатина, таурина, катехоламинов. К настоящему времени общепризнаны представления о селективности гибели различных популяций нейронов полосатого тела при БГ, обладающих различными нейротрансмиттерными системами. Будучи своеобразным модуляторным центром, собирающим импульсы из различных отделов коры головного мозга, обеспечивающих нормальные двигательные, когнитивные и эмоционально-волевые функции, полосатое тело при повреждении теряет способность нормально регулировать и корректировать эти влияния, что приводит к развитию клинической

картины БГ. Возникновение хореических гиперкинезов объясняется снижением стриопаллидарных влияний и ингибирующим действием импульсов медиального паллидума на субталамическое ядро. Подтверждением связи когнитивных нарушений с атрофией полосатого тела и нарушением нисходящих влияний, идущих от префронтальной коры, служат данные нейровизуализации, продемонстрировавшие прямую зависимость между степенью когнитивных расстройств и выраженностью атрофии полосатого тела [25].

В последнее время активно изучаются экстрацеребральные проявления БГ [4]. По современным данным, патологические изменения при БГ возникают в органах желудочно-кишечного тракта, в частности, в поджелудочной железе и желудке, в котором нарушается выработка грелина — местного гормона, стимулирующего пищевое потребление и насыщение. Отмечаются атрофические изменения в скелетных мышцах и миокарде, что приводит у некоторых пациентов к развитию сердечной недостаточности. Развиваются дегенеративные изменения в тканях яичек, в которых наблюдается высокая экспрессия гентингина [4].

Биологическая роль нормального гентингина — продукта экспрессии гена *HTT* — до сих пор обсуждается, однако установлено, что этот белок играет ключевую роль в эмбриональном нейрогенезе, способствуя формированию нервной системы у эмбриона. Также предполагается, что гентингин обеспечивает клеточный сигналинг, участвует в поддержании везикулярного транспорта, синаптической передачи, регуляции механизмов клеточной аутофагии и апоптоза, координирует ассоциацию и диссоциацию разнообразных внутриклеточных белков [26]. Важная роль гентингина у живых организмов подчеркивается тем фактом, что гомологичные белки, кодируемые гомологами гена *HTT*, были обнаружены у многих животных, начиная с простейших. Это крупный белок с молекулярной массой 348 кД, состоящий из нескольких доменов. Гентингин широко экспрессируется в головном мозге — нейронах и ряде глиальных клеток, а также в яичках, сердце, печени и легких [4]. Локализация гентингина в головном мозге неравномерна — наибольшее его количество обнаруживается в нейронах стриатума, бледном шаре, таламусе, коре головного мозга. Интрацеллюлярная локализация белка представлена преимущественно ядром и окружающей ядро цитоплазмой. Синтезированный гентингин с аномально удлиненным полиглутаминовым трактом утрачивает ряд нормальных функций и приобретает ряд новых свойств, обуславливающих его нейротоксичность и развитие нейродегенеративного процесса (феномен *gain of function*) [27].

Ключевым звеном патогенеза нейродегенерации при БГ является полиглутаминовая агрегация гентингина с формированием внутриклеточных амилоидоподобных включений. Данный процесс обусловлен нарушением пространственной укладки (конформа-

ции) гентингина, что позволяет отнести БГ к группе конформационных протеинопатий [15]. Фрагменты мутантного гентингина проникают в клеточные ядра, инициируя каскад патологических реакций, ведущих в итоге к развитию нейродегенерации. В ядрах дегенерирующих нейронов при БГ обнаруживают интрануклеарные включения, содержащие полиглутаминовые фрагменты гентингина и убиквитин, что объясняется активацией убиквитин-протеасомного механизма расщепления дефектного гентингина при поддержке системы шаперонов, в частности белка Hsp70 [26]. В результате данный клеточный механизм, играющий важную роль в процессах деградации аномальных белков в клетке, оказывается несостоятельным, быстро истощается, что приводит к нарастанию дальнейшей агрегации конформационно измененного гентингина. Нарастающая деградация убиквитин-протеасомной системы и шаперонов является триггером запуска механизмов лизосомной аутофагии, однако и этот путь протеолиза со временем истощается, что приводит к формированию «порочных» кругов и прогрессирующей нейродегенерации.

Механизмы нейротоксичности аномального гентингина, содержащего увеличенные полиглутаминовые последовательности, активно исследуются. В настоящее время выделяют такие базовые механизмы, как оксидантный стресс, микроглиальная активация, эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция, апоптоз, нарушения морфологии и физиологии нейрональных транспортных систем, дисрегуляция транскрипции, нарушение функций белков, агрегирующих с мутантным гентингином [26]. Данные механизмы не уникальны, являются типовыми и характеризуют всю группу конформационных болезней мозга. При этом БГ является хорошей моделью изучения этих механизмов и общих закономерностей развития нейродегенеративного процесса. Созданы многочисленные трансгенные и клеточные модели для изучения тонких молекулярных механизмов нейротоксичности при БГ [4]. Более подробно особенности указанных патогенетических механизмов нейродегенерации при БГ рассмотрены далее.

Конформационно измененный гентингин является мощным индуктором оксидантного стресса вследствие активации продукции свободных радикалов в нейронах [28]. Это приводит к лавинообразному нарастанию процессов свободнорадикального окисления, что приводит к альтерации клеточных мембран и органелл. В мозговой ткани больных с БГ происходит патологическое накопление ионов железа, являющихся одним из маркеров окислительного стресса. С механизмом индукции свободнорадикального окисления тесно связана реакция активации микроглии [29]. В настоящее время микроглиальная активация рассматривается в качестве биомаркера раннего дебюта патологического процесса при БГ, возможно проведение ПЭТ-детекции активации микроглии,

регистрируемой в полосатом теле и коре большого мозга [30]. Интересно, что у носителей мутантного гена *HTT* из «группы риска» микроглиальная активация может быть выявлена за 10–15 лет до рассчитанного на основе данных ДНК-анализа (количество CAG-повторов) примерного возраста клинического дебюта заболевания [31]. Результаты экспериментов на трансгенных животных позволили предположить, что в основе активации микроглии при БГ лежит индукция асептической воспалительной реакции в интерцеллюлярном пространстве при посредничестве мутантного гентингина [4].

Еще одним важным патофизиологическим механизмом развития БГ является активация глутаматом NMDA-рецепторов [4, 26]. Данный механизм лежит в основе феномена эксайтотоксичности. При активации NMDA-рецепторов происходит накопление ионов Ca^{2+} в клетках с развитием каскада патологических реакций, запускающих процессы апоптоза, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции и оксидантного стресса. При БГ эксайтотоксичность обусловлена как нарушением астроглиальной регуляции глутаматного пула в головном мозге, так и нарастающей митохондриальной дисфункцией, которой придается одно из ведущих значений в развитии нейродегенеративного процесса при БГ [32]. Исследование морфологии головного мозга на аутопсийном материале позволило установить нарушение структуры митохондрий и резкое уменьшение их числа в клетках коры и стриатума при данном заболевании. Считается, что удлиненные полиглутаминовые фрагменты гентингина обладают прямым патогенным влиянием на митохондрии клеток мозга, особенно стриатума и мозговой коры, блокируя их ферментные и транспортные системы. При этом оказываются нарушенными механизмы нормальной внутриклеточной деградации поврежденных митохондрий, что приводит к их депонированию в клетках и способствует запуску процессов свободнорадикального окисления. Также необходимо отметить патологическое воздействие мутантного гентингина на уровень экспрессии митохондриального белка PGC-1 α [26, 33]. Данный белок в норме экспрессируется в большом количестве в клетках головного мозга, он осуществляет регуляцию биогенеза митохондрий и энергетического метаболизма. Резкое снижение экспрессии данного белка у трансгенных мышей, являющихся моделью БГ, и больных с БГ (данные аутопсии) подтверждает роль конформационно измененного гентингина в нарушении экспрессии белка PGC-1 α с последующим развитием тяжелой митохондриальной дисфункции при данном заболевании. Оксидантный стресс, эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция при БГ лежат в основе нарушения регуляции процессов апоптоза [34]. Нормальный гентингин является супрессором белков-индукторов апоптоза (каспаз), при БГ удлиненные полиглутаминовые тракты гентингина, напротив, индуцируют действие каспаз, что приводит к запуску процессов гибели

нейронов. Данный патологический механизм является хорошей иллюстрацией утраты мутантным гентинггином своей нормальной функции и приобретения новых, цитотоксических свойств.

В норме гентинггин обеспечивает функционирование разнообразных транспортных систем нейронов. Он взаимодействует с динеином — белком, осуществляющим ретроградный транспорт субстратов из аксонов и дендритов, а также с белком HAP1, участвующим в формировании антероградного транспорта органелл и субстратов от тела нейронов к синаптическим терминалам [26, 35, 36]. Участие гентинггина в поддержании функционирования транспортных систем нейронов заключается также в энергетическом обеспечении быстрого аксонального транспорта [26]. Конформационно измененный гентинггин при БГ утрачивает вышеописанные свойства, а также блокирует цитозоль агрегированными молекулами, что приводит к глубокому угнетению быстрого аксонального транспорта и нарушению синаптической передачи. Кроме этого, растущее накопление агрегированного мутантного гентинггина нарушает систему цитоскелета и микротрубочек, способствуя быстрому прогрессированию нарушений транспортных систем нейронов.

Как было отмечено выше, гентинггин в норме является самостоятельным транскрипционным фактором, а также индуцирует транскрипцию многих белковых соединений. В частности, он регулирует синтез нейротрофического фактора BDNF. Данный белок критически важен для обеспечения регуляции функции генов, контролирующих гомеостаз кальция и выживаемость нейронов, особенно стриарных. Предполагается, что нарушение синтеза BDNF при БГ является одной из ключевых причин гибели нейронов стриатума, особенно на ранних стадиях патологического процесса [26, 37]. Данный механизм является примером транскрипционной дисрегуляции, которая при БГ затрагивает обширный пул разнообразных генов. Этот патофизиологический механизм присущ всем полиглутаминовым болезням. Экспериментально подтверждено, что конформационно измененный гентинггин связывает полиглутаминовые фрагменты многих факторов транскрипции, таких как CBP, REST/NRSF, TAFII130, CA150, NCOR, NeuroD, p53 и др. [26]. При этом происходит нарушение синтеза многих нейрональных белков, регулирующих такие функции, как апоптоз, эпигенетическая регуляция генного аппарата, репарация ДНК, энергетический метаболизм и др. Ярким примером транскрипционной дисрегуляции при БГ является нарушение экспрессии митохондриального белка PGC-1 α . Установлено также, что мутантный гентинггин утрачивает собственную транскрипционную активность. Патогенез транскрипционной дисрегуляции при БГ требует дальнейшего изучения, которое невозможно без лучшего понимания роли нормального гентинггина в осуществлении функционирования нейронов.

Развитие нейродегенерации при БГ связывают также с нарушением функций белков, агрегирующих с мутантным гентинггином. Примером данного патологического механизма, приведенным выше, является конъюгация гентинггина с убиквитином, приводящая к нарушению нормального функционирования убиквитин-протеасомной системы расщепления аномальных протеинов. Другим примером является выключение аномальными полиглутаминовыми фрагментами мутантного гентинггина белковых факторов регуляции экспрессии генов. Последний механизм определяет роль нарушений эпигенетических механизмов в патогенезе БГ. Наконец, утрата мутантным гентинггином ряда нормальных функций, таких как нейротрансмиссия, везикулярный транспорт, клеточный сигналинг, регуляция апоптоза, о чем уже упоминалось выше, в значительной степени обеспечивает развитие и течение нейродегенеративного процесса.

Таким образом, патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БГ, сложны и многовариантны. Дальнейшее их изучение позволит глубже понять механизмы нейродегенеративного процесса и будет способствовать успешному поиску эффективных патогенетических болезней-модифицирующих методов лечения.

Клинические проявления

Клинический синдром при БГ характеризуется своеобразной триадой симптомов: моторными (двигательными) расстройствами, когнитивными и психопатологическими нарушениями [7]. Также выделяют другие неврологические и экстраневральные симптомы. Эти проявления могут сочетаться друг с другом в различной степени, что является основой широкого фенотипического полиморфизма заболевания, создающего существенные сложности для клинической диагностики.

Выделяют следующие основные клинические формы БГ: *гиперкинетическую* («классическую»), при которой определяющим является наличие распространенных хореических гиперкинезов, и *акинетико-ригидную* [4]. Последняя подразделяется на *ювенильную* с дебютом заболевания до 20 лет (вариант Вестфал) и *позднюю*, являющуюся чаще всего следствием морфогенеза типичной гиперкинетической формы БГ, когда через 15–20 лет от ее начала развивается акинетико-ригидный синдром при постепенном угасании гиперкинезов. Психическая форма БГ в настоящее время не рассматривается в качестве самостоятельной клинической формы и упоминается только в случаях резкого превалирования психиатрических симптомов. В редких случаях манифестации болезни на 1-м десятилетии жизни выделяют детскую форму БГ как вариант ювенильной формы заболевания.

При анализе моторных нарушений можно выделить гиперкинезы (насильственные движения). К ним относятся хорей, атетоз, дистония, тремор, миоклонии, баллизм. Другая группа моторных симптомов представлена

нарушениями произвольных движений: глазодвигательными расстройствами, постуральными нарушениями, бульбарными симптомами (дисфагией и дизартрией), брадикинезией, координаторными расстройствами.

Хорея (от греческого χορεία — пляска) — наиболее яркий и частый клинический симптом БГ. Она характеризуется беспорядочными избыточными неритмичными насильственными движениями различной локализации. Гиперкинезы формируют общую картину избыточной, неестественно вычурной моторики, для которой нехарактерна стереотипность движений, т.к. мышцы сокращаются в случайном порядке, всегда сопровождаясь двигательным эффектом. В гиперкинезы вовлекается исключительно поперечно-полосатая мускулатура практически всех мышечных групп, страдает мимика, походка приобретает характер разболтанной, «танцующей». Речь становится замедленной, толчкообразной, прерывистой. Характерна избыточность жестикуляции. Обычно гиперкинезы усиливаются при психоэмоциональной нагрузке и исчезают во сне.

Фокальная или генерализованная дистония с формированием патологических поз является существенным инвалидизирующим фактором при БГ, особенно на поздних стадиях заболевания, встречается у подавляющего большинства пациентов. Наиболее характерна дистония для ювенильной формы БГ [38]. Сочетание хореи и дистонии придает своеобразие моторным нарушениям при БГ и существенно осложняет подбор методов медикаментозной коррекции.

Другие гиперкинезы, перечисленные выше, также нередко наблюдаются у пациентов и формируют уникальную картину гиперкинетических расстройств у каждого пациента.

Нарушения произвольных движений у пациентов с БГ имеют разную степень выраженности. Весьма ранним клиническим симптомом является замедление генерации произвольных саккадирующих движений глазных яблок [39]. Гипокинезия и ригидность характерны для ювенильной и поздней акинетико-ригидной форм заболевания, для которых также обычны постуральные расстройства [4]. У всех пациентов развивается дизартрия и, по мере прогрессирования заболевания, дисфагия, которая нередко становится причиной аспирации пищи и жидкости. По мере прогрессирования БГ нарушения глотания могут быть столь выраженными, что возникает необходимость в установлении гастростомы [4]. У пациентов с БГ иногда выявляется пирамидная симптоматика с оживлением сухожильных и периостальных рефлексов, патологическими стопными и кистевыми знаками. Также для БГ характерно развитие мозжечковых нарушений, которые, однако, сложно оценивать и интерпретировать вследствие маскирования их гиперкинезами, особенно на развернутой стадии БГ.

Одним из основных инвалидизирующих факторов при БГ являются когнитивные и психические расстройства [40, 41]. Когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер — от мягких и умерен-

ных расстройств до тяжелой субкортикальной деменции [40–42], которая характеризуется брадифренией, трудностями при выполнении задач, требующих повышенного внимания и концентрации, отсутствием выпадений высших корковых функций, преимущественной заинтересованностью кратковременной памяти при относительной сохранности долговременной, сопутствующими прогрессирующими поведенческими и личностными нарушениями.

Функция памяти как одна из наиболее важных компонент, определяющих когнитивный статус индивидуума, изучена при БГ наиболее подробно. При БГ преимущественно страдает кратковременная память, в меньшей степени — долговременная [42]. Больные БГ сохраняют способность запоминать предъявляемую им информацию, но испытывают трудности в ее воспроизведении. Нарушения долговременной памяти проявляются отсутствием ее градиентного снижения по декадам жизни. Другие проявления когнитивного дефицита в той или иной степени связаны с нарушениями памяти. Многие исследователи отмечают прогрессирующее снижение темпа экспрессивной речи, начиная с ранних стадий заболевания, что связывают с мнестическими трудностями при воспроизведении отдельных понятий. Зрительно-пространственные нарушения (восприятие пространственных соотношений различных предметов), появляющиеся в клинике довольно рано, в той или иной степени связаны с нарушением невербальной памяти.

Многообразие психопатологических синдромов у пациентов, страдающих БГ, существенно затрудняет их анализ и дифференциацию, между тем, это необходимо для проведения эффективной фармакологической коррекции. Психические расстройства у больных с БГ ложатся тяжким грузом на родственников пациентов и ухаживающих за ними лиц.

Церебральный нейродегенеративный процесс при БГ способствует формированию уникального сочетания психопатологических синдромов у каждого пациента. В настоящее время многими авторами показано, что легкие аффективные и личностные нарушения могут наблюдаться у носителей мутаций в гене *HTT* за много лет до дебюта классических моторных проявлений заболевания [43, 44]. С практической точки зрения при БГ выделяют психопатологические расстройства, клинически соответствующие психическим нарушениям, встречающимся в общей популяции, синдромы, патогномоничные для БГ и других корково-подкорковых нейродегенеративных заболеваний, и неспецифические психические расстройства [45].

К первой группе синдромов относят аффективные расстройства (депрессии, тревога, мании и биполярные расстройства), обсессивно-компульсивный синдром (ОКС) и первичные психозы. Депрессии являются одним из наиболее характерных клинических симптомов БГ, они наблюдаются более чем у 50% больных [45]. Субдепрессии и клинически выраженные депрессии

являются одним из наиболее частых «пресимптомных» проявлений БГ у лиц из группы риска [46]. На фоне депрессий у больных БГ резко повышена частота суицидов (незавершенных и завершенных) — она превышает среднепопуляционную частоту в 4–6 раз [4]. В среднем в 10% отягощенных семей зарегистрированы суицидальные попытки и действия. По данным ПЭТ выявлено, что депрессия при БГ ассоциирована со снижением метаболизма глюкозы в премоторной и фронто-орбитальной коре, как и при депрессиях другого генеза, не связанных с нейродегенерациями [45]. У 5–10% больных встречаются маниакальные нарушения и биполярные расстройства, которые нередко являются первой манифестацией заболевания. Характерной особенностью маниакальных нарушений при БГ является возможное отсутствие элементов классической клинической триады маний (приподнятый фон настроения, гиперактивность, параноидальный тип мышления) [45]. Их основными клиническими проявлениями у больных БГ являются раздражительность, агрессивность (вплоть до проявлений жестокости по отношению к членам семьи), гневливость, повышенный фон настроения, снижение потребности в сне, самоуверенность, завышенная самооценка, эротомания. Для БГ характерна быстрая смена разных модальностей биполярного синдрома (депрессии и мании), при этом нередко биполярные проявления у пациента сосуществуют, что затрудняет подбор адекватной фармакотерапии.

Характерным психопатологическим проявлением БГ является ОКС [47]. При детальном обследовании проявления ОКС обнаруживаются у половины пациентов с БГ. Клинические проявления ОКС при БГ представлены навязчивыми мыслями и поступками, персеверациями, ритуалами, упрямством, причем тяжесть клинических проявлений усугубляется имеющимися когнитивными расстройствами.

К первичным психозам при БГ относят разнообразные бредовые идеи (бред ревности, наличия паразитарного заболевания и др.), паранойю, сверхценные идеи и галлюцинации, которые встречаются у 11–14% всех больных [45]. Их нередко трактуют как «шизофреноподобный синдром», однако у пациентов с БГ психозы происходят на фоне прогрессирующих когнитивных расстройств и утраты ядра личности. Больные БГ с психозами нередко становятся пациентами психиатрических стационаров.

Наиболее характерным психопатологическим проявлением БГ, наблюдающимся на определенной стадии заболевания у всех пациентов с БГ, является синдром нарушения исполнительных функций, относящийся ко второй группе синдромов [4, 45]. Исполнительные функции лобной коры обеспечивают самосознание, планирование, самоконтроль, самооценку и действуют на моторном, когнитивном, вербальном и эмоциональном уровнях. При БГ клиническим выражением данного синдрома являются характерные для БГ безынициативность, апатия, аспонтанность, расторможенность,

снижение навыков самообслуживания, эмоциональная уплощенность, персеверации, а также раздражительность, гневливость, агрессивность, которые могут быть также проявлением аффективных расстройств. Апатия очень характерна для БГ, этот симптом нередко парадоксально сочетается с расторможенностью. Повышенная раздражительность и разнообразные моторные и вербальные персеверации являются другими распространенными проявлениями синдрома нарушения исполнительных функций.

Третья группа психопатологических расстройств включает ряд неспецифических синдромов: сексуальные расстройства, делирий, безволие, инсомнии [45]. Нарушения сексуального поведения чаще выражаются в виде гипосексуальности и аноргазмии, однако возможна и гиперсексуальность. Делирий наблюдается обычно как осложнение интеркуррентной соматической патологии, развивающейся на фоне течения БГ (кахексия, инфекции с высокой лихорадкой, нейротравмы на фоне падений). Безволие (деморализация) является ответной реакцией пациента, страдающего тяжелым, некурабельным заболеванием, получившего инвалидность и вынужденного сменить образ жизни (прекратить трудовую деятельность, отказаться от привычных хобби и др.). Безволие, как и депрессия, может быть провоцирующим фактором в отношении суицидов. Расстройства сна (инсомнии) обычно проявляются в виде трудностей засыпания, поверхностного сна, ранних пробуждений, инверсии сна (сонливость днем, бессонница ночью).

При так называемой психической форме БГ выраженность психопатологических расстройств достигает такой степени, что они начинают резко превалировать над моторными расстройствами. Доминирование когнитивных и психических расстройств может развиваться на любой стадии заболевания. Наиболее выражены психические нарушения при ювенильной акинетико-ригидной форме БГ [38].

Классическая гиперкинетическая форма БГ отличается наиболее типичной клинической картиной. Средний возраст манифестации симптомов заболевания — 4–6-е десятилетия жизни [4, 7]. На ранних стадиях развития имеют место неусидчивость, гиперактивность пациента, аффективные расстройства (депрессия, эмоциональная лабильность). Появляются едва заметные гиперкинезы, которые постепенно захватывают все новые мышечные группы и регионы тела, изменяется походка по типу «танцующей», присоединяются мышечная дистония, атетоз. Наблюдается замедление саккад, появляются дизартрия и дисфагия. Развиваются когнитивные расстройства по типу субкортикальной деменции, присоединяются психопатологические нарушения, описанные выше. Следует отметить, что пациенты могут сравнительно долго сохранять профессиональные навыки и профессиональную память. По мере прогрессирования заболевания появляются постуральные и координаторные рас-

стройства, в дальнейшем гиперкинетический синдром уменьшается и прогрессируют гипокинезия и мышечная ригидность (поздняя акинетико-ригидная форма). На поздних стадиях заболевания пациенты требуют постоянного постороннего ухода и наблюдения, смерть обычно наступает при явлениях кахексии, обездвиженности вследствие мышечной ригидности, присоединения аспирационной пневмонии, сердечной недостаточности, интеркуррентных инфекций. В среднем временной промежуток от дебюта моторной симптоматики до смерти составляет 15–20 лет.

Ювенильная форма БГ с дебютом до 20 лет обычно развивается при существенной экспансии CAG-повторов выше 60, но может наблюдаться и при меньших степенях экспансии [4]. При акинетико-ригидной форме (варианте Вестфаля) у пробанда, как отмечалось выше, обычно наблюдается многократная передача мутантного гена по мужской линии в предыдущих поколениях. Это наиболее злокачественная и быстро текущая форма заболевания с ранним развитием акинетико-ригидного синдрома, дистонии, практически полным отсутствием гиперкинезов, развитием грубой деменции и психических расстройств. У половины пациентов с ювенильной БГ могут наблюдаться миоклонии, эпилептические приступы, пирамидный синдром со спастичностью, отчетливая мозжечковая симптоматика [4]. Подобные пациенты обычно погибают спустя 8–15 лет от дебюта симптомов заболевания. При числе CAG-повторов менее 60 ювенильные формы нередко сопровождаются гиперкинезами и отличаются более доброкачественным течением.

Дебют БГ после 60 лет связан с незначительной экспансией CAG-повторов. В настоящее время неправомерно употребление термина «сенильная хорей», обычно после проведения ДНК-диагностики выявляются случаи позднего дебюта БГ с мутациями *de novo*, при этом нередко количество CAG-повторов находится в пределах зоны «неполной пенетрантности» (36–39 копий). Поздний дебют БГ сопровождается, как правило, более мягким течением. Однако клиническая картина БГ может осложняться сопутствующими данной возрастной группе коморбидными заболеваниями: сосудистой патологией, сахарным диабетом и др.

Экстрацеребральные проявления БГ в настоящее время изучены недостаточно. Снижение массы тела практически у всех пациентов обусловлено нарушением выработки «гормона насыщения» — грелина в желудке и другими катаболическими процессами и прогрессирует, коррелируя с количеством CAG-повторов [48]. На поздних стадиях неизбежно развитие кахексии. Нарушения работы сердечной мышцы приводят к развитию сердечной недостаточности. Считается, что ее причиной являются вегетативные расстройства [4]. Учитывая, что наибольшая экстрацеребральная экспрессия гена *HTT* наблюдается в яичках, у больных мужчин может снижаться уровень тестостерона в крови без потери фертильности [4]. Имеются сообщения о прогрес-

сирующем остеопорозе при БГ, темп прогрессии которого зависит от числа CAG-повторов [49]. Вегетативные расстройства, помимо кардиальных проявлений, характеризуются гипергидрозом, нередко постоянной субфебрильной гипертермией, ухудшением переносимости температурных колебаний окружающей среды, расстройствами тазовых функций [4].

Течение БГ классифицируется по периодам развития заболевания. Выделяют асимптомный и симптомный периоды [4]. При этом в асимптомном периоде выделяют пресимптомный (за 10–15 лет до дебюта БГ) и продромальный период, при котором появляются минимальные моторные, когнитивные и психические изменения, которые сложно классифицировать как дебют манифестной формы заболевания (пациент находится «на грани дебюта заболевания»). Симптомный период характеризуется расстройствами, которые однозначно классифицируются как клинические проявления БГ. В настоящее время для балльной оценки клинических симптомов БГ применяется многокомпонентная шкала UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) [50]. Определение дебюта заболевания по степени выраженности двигательных расстройств проводится по уровню «диагностической уверенности» моторного раздела шкалы UHDRS. Однако, учитывая тот факт, что легкие когнитивные и личностные расстройства могут наблюдаться у носителей мутантного гена БГ задолго до дебюта моторных проявлений заболевания, необходимо комплексно и многосторонне учитывать все микросимптомы для верификации носителя мутации как пациента с манифестной формой БГ.

Как было отмечено выше, имеется очевидная корреляция между возрастом клинической манифестации БГ (в виде моторных нарушений) и количеством CAG-повторов в мутантном гене *HTT*. Неоднократно предпринимались попытки разработки математических формул для предсказания возраста дебюта БГ в зависимости от количества CAG-повторов. Однако все эти формулы не отличаются большой точностью и не применяются в практической деятельности специалистов, работающих с семьями,отягощенными БГ, вследствие большого разброса показателей, особенно при небольших степенях экспансии CAG-повторов и возникающих этических проблем.

Ограниченное применение в клинических исследованиях имеет расчет показателя так называемого «балла отягощенности заболеванием». J.B. Jr. Penney и соавт. [51] определяют его как прогностический индекс CAP (CAG Age Product), он рассчитывается по формуле:

$$\text{возраст} \times (\text{CAG}_n - L),$$

где L — константа, равная 35,5, что составляет наименьшее число повторов CAG, при которых определяются морфологические изменения в головном мозге, характерные для БГ. Данный показатель использовался в ряде клинических исследований в качестве критерия включения в триалы асимптомных носителей

мутантного гена *HTT*, а также определения носителей мутации, которые находятся «на грани заболевания». Существует ряд модификаций данного прогностического индекса [4].

Регистрация развития манифестной формы БГ у носителей мутантного гена *HTT*, мониторинг клинического течения БГ и его прогрессирования возможны с помощью разнообразных биомаркеров [4]. Разработка информативных биомаркеров при БГ крайне актуальна в свете необходимости получения информации об эффективности методов этиопатогенетического лечения в процессе проведения клинических исследований. Экспансия CAG-повторов при БГ является важнейшим первичным генетическим биомаркером заболевания, т.к. только эта динамическая мутация ассоциирована с фенотипом заболевания. Клинические биомаркеры основаны на клинических рейтинговых шкалах, в первую очередь на UHDRS и ее субшкалах, а также на нейропсихологических тестах. Ценность нейропсихологического тестирования объясняется установленным фактом, что задолго до манифестации моторных симптомов могут быть выявлены значимые минимальные отклонения от нормы в когнитивной и личностной сферах — снижение объема оперативной памяти, нарушение концентрации внимания, изменение профиля личности с повышением уровней реактивной и личностной тревожности [43].

Большой спектр разнообразной информации о патогенезе и течении заболевания предоставляют нейровизуализационные биомаркеры, которые сейчас интенсивно разрабатываются и проходят валидацию. В частности, использование воксельной МРТ-морфометрии позволило установить уменьшение объема серого вещества в скорлупе и островковой доле у пресимптомных носителей мутантного гена *HTT*, отследить дальнейшее нарастание нейродегенеративного процесса с распространением на хвостатое ядро, кору головного мозга при манифестации заболевания, выявить прямую корреляцию между длиной мутантного аллеля и выраженностью атрофических изменений хвостатого ядра и скорлупы с двух сторон [52, 53]. Продемонстрировано, что значимым МРТ-признаком прогрессирования нейродегенерации при БГ является нарастание атрофии белого вещества больших полушарий, получен ряд других важных клинических корреляций. Использование методов функциональной МРТ (фМРТ) с изучением активности головного мозга в покое позволило выявить отличный от здоровых, без мутации в гене *HTT*, лиц паттерн спонтанной активности сети пассивного режима работы головного мозга у асимптомных носителей гена *HTT* и манифестных пациентов [54]. При нагрузочной фМРТ выявлены нейровизуализационные корреляты нарушений зрительно-пространственных функций, контроля двигательных актов, поведения, памяти, анализа и синтеза получаемой мозгом комплексной информации [55]. Данные ПЭТ и однофотонной эмиссионной томографии при исследовании индивидуумов, находящихся на пресимптомной стадии

заболевания, и манифестных больных позволили определить прогрессирующее снижение связывания радиофармпрепаратов с дофаминовыми рецепторами ЦНС, которое коррелировало с нарушением моторных и когнитивных функций, а также снижение метаболизма глюкозы в мозге [56], микроглиальную активацию [57]. Перспективным биомаркером БГ представляется исследование метаболизма фосфодиэстеразы типа 10A (ФДЭ10A), которая экспрессируется в норме в средних шипиковых нейронах стриатума. Новейшие данные свидетельствуют о том, что нарушение экспрессии ФДЭ10A является наиболее ранним нейровизуализационным маркером, который может быть обнаружен более чем за 40 лет до наступления возраста предполагаемого дебюта БГ [58].

Весьма ценную информацию предоставляют разнообразные нейрофизиологические биомаркеры. Так, электрофизиологическое изучение окуломоторной функции (видеонистагмография и электроокулография) позволяет максимально рано регистрировать нарушения инициации и скорости саккадирующих движений глазных яблок, которое может появляться на самых ранних стадиях развития манифестной формы БГ. Важные результаты по оценке биоэлектрической активности мозга у носителей мутации в гене *HTT* были получены при проведении количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ). Известным типом изменений количественной ЭЭГ при симптомной БГ является снижение спектральной мощности α -ритма и повышение относительной спектральной мощности β - и δ -активности. Специалистами ФГБНУ «Научный центр неврологии» показано, что характерным критерием симптомной и асимптомной БГ является сниженная спектральная мощность ЭЭГ на границе α - и θ -диапазонов (7–8 Гц), а также в низкочастотном α -диапазоне (8–9 Гц) [59]. Характерно, что у носителей мутаций в гене *HTT* эти изменения на ЭЭГ коррелируют с числом копий тринуклеотидных CAG-повторов, а также с баллом индекса отягощенности заболеванием. Еще одним электрофизиологическим маркером БГ, в том числе на пресимптомной стадии, является снижение амплитуды и латентности пика P300 при исследовании когнитивных вызванных потенциалов мозга [43]. Эти данные позволяют рекомендовать данный метод в качестве информативного нейрофизиологического биомаркера БГ на всех стадиях заболевания, а также для мониторинга результатов лечения.

В настоящее время идет интенсивный поиск и разработка надежных биохимических маркеров БГ, которые бы позволяли оценить стадийность течения заболевания и эффективность проводимой терапии. Наиболее валидные данные получены для легкого белка нейрофиламентов (NFL) [60, 61]. Выявлено статистически достоверное повышение уровня NFL в плазме крови у носителей мутантного гена *HTT*, зависящее от стадии заболевания, которое коррелировало со снижением когнитивных функций и МРТ-оценкой тяжести атрофии мозга. У носителей мутации на пресимптомной

стадии выявлена корреляция между содержанием NFL в плазме крови и вероятностью манифестации клиники БГ в ближайшие 3 года. В последние годы стало возможным прямое определение уровня мутантного гентингина в цереброспинальной жидкости, что позволило выявить его повышение на симптомной и пресимптомной стадиях и корреляцию со степенью выраженности двигательных и когнитивных нарушений [61]. В настоящее время разрабатываются методы определения мутантного гентингина в других биологических жидкостях (например, в слюне), а также совершенствование самой методики детекции [4]. Удешевление и валидация данного метода позволит ввести в практику надежный биохимический биомаркер, позволяющий объективизировать течение БГ и болезнь-модифицирующее влияние новейших методов лечения.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Клиническая картина различных форм БГ хорошо известна и подробно описана в литературе. Сочетание характерной клиники, прогрессирующий характер заболевания, аутомно-доминантный тип наследования позволяют предположить наличие у конкретного пациента БГ с высокой степенью вероятности. Сложности возникают при стертой клинической картине заболевания, обычно на начальных стадиях патологического процесса, отсутствии информации о кровных родственниках пациента. «Золотым стандартом» диагностики, верифицирующим диагноз, является диагностическое ДНК-тестирование с обязательным определением количества CAG-повторов на обоих аллелях гена *HTT* [4]. Молекулярным подтверждением диагноза является обнаружение экспансии тринуклеотидных CAG-повторов от 36 копий и выше. На сегодняшний день наиболее распространенным методом оценки количества CAG-повторов при БГ является фрагментный анализ. Принципиально важно максимально точное определение числа CAG-повторов, т.к. от этого во многом зависит прогноз дебюта и течения заболевания. Особенно большое значение это имеет при проведении предиктивной (предсказательной) ДНК-диагностики у лиц из группы риска. Например, 38–39 CAG-повторов — зона «неполной пенетрантности» мутантного гена либо более поздний дебют заболевания с мягким течением, а 40 CAG-повторов — обычно дебют в среднем возрасте классической прогрессирующей формы БГ. Для точного определения длины тринуклеотидного тракта должны учитываться полиморфизмы его нуклеотидного окружения. В частности, к области CAG-повторов примыкает полиморфный полипролиновый тракт (CCGn), число копий повторов CCG в котором колеблется от 4 до 12, составляя мажорное количество 7, обычное для европейской популяции (около 95% всех хромосом) [8]. Данный полиморфизм должен учитываться при ДНК-диагностике, т.к. в редких случаях отклонения количества CCG-повторов от мажорного количества возможно неверное определение длины CAG-тракта.

В детском возрасте наиболее частой причиной хореиформного синдрома остается ревматическая хорея Сиденгама [4]. Имеется также большое количество наследственных заболеваний, сопровождающихся хореей, с дебютом в детском возрасте [4]. При отсутствии в семейном анамнезе аутомно-доминантного характера наследования заболевания преимущественно по мужской линии с эффектом антиципации нет оснований говорить о ювенильной форме БГ, сопровождающейся развитием акинетико-ригидного синдрома с грубыми когнитивными и психическими расстройствами. Прогрессирующая наследственная нейродегенерация с дебютом у взрослых преимущественно в среднем возрасте с превалированием в клинической картине хорей, когнитивных и психических нарушений в 99% случаев соответствует диагнозу БГ. Лишь в 1% случаев хорея имеет «негентингтоновский» характер [62].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо иметь в виду, что чаще всего другой генез наследственной хорей обусловлен заболеваниями, вызванными мутациями в гене *C9orf72*, далее следуют спиноцеребеллярная атаксия типа 17, которую называют также гентингтоноподобным синдромом 4-го типа, гентингтоноподобный синдром 2-го типа, хорея-акантоцитоз, атаксия Фридриха, которая тоже может сопровождаться хореей, наследственные прионные энцефалопатии, обусловленные мутациями в гене прионного белка *PRNP*, спиноцеребеллярная атаксия типа 8 [63]. Другие причины наследственного гентингтоноподобного синдрома встречаются гораздо реже. Наследственные заболевания, при которых прогрессирующая хорея является одним из ведущих симптомов, относят к различным формам первичной хорей.

Спорадические синдромы с проявлениями хореиформного синдрома относят к случаям вторичной хорей. В эту группу входят:

- постинфекционные синдромы (наиболее яркий пример — ревматическая хорея Сиденгама);
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и др.);
- паранеопластические синдромы;
- лекарственная и токсическая хорея (наиболее частая форма вторичной хорей, пример — хорея при приеме леводопы, психостимуляторов и др.);
- хорея сосудистого (постинсультная) генеза;
- хорея травматического генеза (хорея после черепно-мозговой травмы);
- метаболическая хорея (хореиформный синдром на фоне осложненного сахарного диабета, осмотических нарушений, беременности);
- функциональная хорея (при конверсионных расстройствах) [4, 64].

Дифференциальная диагностика хореиформных синдромов сложна и далеко не всегда позволяет однозначно идентифицировать нозологическую форму заболевания. При наличии хорей у детей необходимо дифференцировать большое количество наследствен-

ных синдромов. У пациентов пожилого и старческого возраста спорадические случаи хореоформного синдрома всегда вызывают диагностические трудности. Если диагноз БГ отвергнут, у пожилых пациентов необходимо исключать, в первую очередь, сосудистые и метаболические нарушения, паранеопластические синдромы. В ряде случаев причину хореоформного синдрома у данной категории пациентов установить не удастся.

Профилактика и лечение

В настоящее время эффективная доказательная болезнь-модифицирующая терапия БГ не разработана, заболевание остается во многом инкурабельным. В этих условиях важнейшее значение имеет решение задач первичной и вторичной профилактики БГ, позволяющей предотвратить появление новых случаев заболевания в отягощенных семьях и уменьшить так называемый «генетический груз» в популяции [4].

Первичная профилактика подразумевает предупреждение зачатия ребенка с патологическим фенотипом, поэтому основными мероприятиями в данном случае являются различные методы планирования семьи и деторождения.

Вторичная профилактика включает в себя методы пренатальной диагностики. В связи с этим актуально проведение МГК семей, отягощенных БГ. В процессе МГК выявляются здоровые члены семьи, составляющие «группу риска» с 50% вероятностью унаследовать мутантный ген заболевания, — дети пациента с БГ, а также его братья и сестры. Им предлагается прохождение процедуры ранней доклинической предиктивной (прогностической, предсказательной) ДНК-диагностики на добровольной основе. Обсуждаются вопросы планирования семьи в случае симптомного или пресимптомного носительства мутантного гена одним из супругов. Одним из методов первичной профилактики, получившим в настоящее время распространение, является преимплантационная генетическая диагностика, позволяющая достигнуть рождения заведомо генетически здорового ребенка. Вторичная профилактика БГ в отягощенных семьях позволяет определить генотип плода на ранних или более поздних сроках беременности с помощью хорионбиопсии, плацентобиопсии или амниоцентеза с последующей ДНК-диагностикой. По результатам пренатальной ДНК-диагностики супругами принимается решение о сохранении или прерывании беременности.

Возможность определения генотипа у клинически здоровых консультируемых лиц из «группы риска» по развитию БГ дает возможность определить прогноз наступления БГ задолго до ожидаемого дебюта заболевания. Наряду с достоверным определением риска развития БГ у конкретного индивидуума появляется большое количество проблем этического и правового характера [4, 65]. В настоящее время разработаны биоэтические принципы проведения МГК и предиктивного тестирования при БГ, важнейшими из которых явля-

ются информированность, добровольность, автономия личности, справедливость и конфиденциальность. Не допускается предиктивное тестирование несовершеннолетних детей по просьбе родителей. Во главу угла ставится принцип «не навреди» — при выявлении у тестируемого лица из группы риска по БГ повышенной вероятности аффективных реакций и суицидальных мыслей в ответ на возможность получения «плохого» результата ДНК-диагностики просьба о проведении тестирования отклоняется. Обязателен дальнейший клинический и психологический мониторинг тестируемых лиц. Представленные биоэтические принципы проведения МГК при БГ носят универсальный характер и применимы в практике МГК при других некурабельных наследственных заболеваниях. Сотрудники отделения дегенеративных и наследственных заболеваний нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» приобрели многолетний опыт применения подобных принципов при проведении профилактической работы с семьями, отягощенными БГ [4, 65].

Симптоматическая терапия направлена на смягчение моторных проявлений, коррекцию когнитивных и психических нарушений, улучшение качества жизни пациентов [4]. Практически все группы лекарственных средств для коррекции клинических проявлений БГ применяются off-label и подбираются индивидуально. Превентивная терапия асимптомных носителей мутантного гена БГ, препятствующая манифестации фенотипа заболевания в соответствующем возрасте, также отсутствует. Общими рекомендациями подобным индивидуумам из группы риска являются соблюдение оптимального режима труда и отдыха, здорового образа жизни, включая рациональное питание и физическую активность, что в ряде случаев позволяет отсрочить развитие симптомного заболевания.

При подборе препаратов для коррекции симптомов у конкретного пациента с БГ необходимо, в первую очередь, учитывать наиболее выраженные, инвалидизирующие клинические проявления. Например, если хореические гиперкинезы выражены умеренно и не приводят к ухудшению качества жизни пациентов, а преобладают аффективные расстройства, то необходимо подбирать схему лечения для коррекции последних. Учитывая широкий спектр побочных эффектов препаратов, применяемых для симптоматического лечения БГ, всегда необходимо соотносить потенциальную пользу и возможные риски назначения конкретного лекарственного средства.

Медикаментозная коррекция моторных нарушений, в первую очередь, заключается в уменьшении выраженности хореических гиперкинезов. Практически единственным препаратом, применяемым on-label, является тетрабеназин [66]. Препарат является селективным ингибитором везикулярного переносчика моноаминов 2-го типа на пресинаптическом уровне в терминалях дофаминергических нейронов головного мозга. Эффективность препарата для коррекции хореи у паци-

ентов с БГ подтверждена рядом многоцентровых плацебоконтролируемых исследований. Суточная доза препарата подбирается индивидуально путем титрования, начиная с дозы 12,5 мг, обычная суточная доза составляет 50–75 мг. Необходимо иметь в виду побочные эффекты препарата, в первую очередь — индукцию у ряда пациентов депрессии, суицидальных мыслей и действий, апатии, нарушение сна, удлинение интервала QTc на электрокардиограмме, возникновение паркинсонизма, который, однако, наблюдается существенно реже, чем при применении нейролептиков, риск развития поздних дискинезий при этом минимален. Депрессивный синдром легкой степени выраженности до начала или в процессе проведения лечения тетрабеназином может корригироваться назначением антидепрессантов. Тетрабеназин противопоказан при прогрессировании БГ с переходом в позднюю акинетико-ригидную стадию. В США зарегистрирован дейтерированный аналог тетрабеназина — деутетрабеназин, который лучше переносится и требует назначения меньших доз [68]. Тетрабеназин также оказывает определенный положительный эффект на проявления дистонии у пациентов с БГ, особенно при упорных гиперкинезах оролингвомандибулярной мускулатуры.

При отсутствии возможности применения тетрабеназина для коррекции выраженной хореи могут быть назначены препараты из группы нейролептиков, хотя надежная доказательная база их эффективности при БГ отсутствует. По результатам отдельных наблюдательных и сравнительных исследований могут быть эффективны атипичные нейролептики оланзапин и арипипразол [68–70]. Оланзапин в ряде случаев оказывает метаболический эффект с набором массы тела пациентами, улучшает ночной сон, что может быть полезно при БГ, для которой свойственна прогрессирующая потеря веса и инсомнии. Эффективность рисперидона, зипрасидона, клозапина, кветиапина, сульпирида, тиаприда находится под сомнением. Последний препарат по результатам одного из плацебоконтролируемых клинических исследований был эффективен в отношении хореи в токсической дозе 3 г/сут [71], плохо переносимой пациентами. При выраженных гиперкинезах, особенно на фоне психопатологических нарушений, не потеряло своей актуальности назначение галоперидола, как и других нейролептиков первого поколения: хлорпроликсена, перициазина, тиоридазина и др. Эффект галоперидола в отношении хореических гиперкинезов основан на многолетнем клиническом опыте специалистов, ведущих пациентов с БГ. При назначении типичных нейролептиков необходимо остерегаться развития у пациентов паркинсонизма и tardивных (поздних) дискинезий. Значительно реже эти осложнения встречаются при применении современных атипичных нейролептиков, которым следует отдавать предпочтение. Необходимо отметить, что при БГ нередко бывает сложно установить генез этих симптомов, которые могут возникать вследствие прогрессирования самого заболевания.

Для коррекции хореи при БГ, особенно в сочетании с повышенной тревожностью, дистоническими проявлениями, может быть полезным назначение бензодиазепинового анксиолитика клоназепама до 6 мг/сут [46, 72]. Другие бензодиазепиновые препараты нежелательны, особенно при депрессии и суицидальных мыслях. При сочетании моторных нарушений и наличии раздражительности, негативизма и других проявлений дистимии, присущих БГ, возможно применение антиконвульсантов — препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама [4, 72]. Предпринимались также попытки применения амантадина для коррекции хореи, однако надежных данных об эффективности препарата не получено, хотя ряд пациентов отмечал у себя субъективное улучшение общего состояния и настроения, что, возможно, связано с антиглутаматергическим действием препарата [73].

При БГ необходимо также проводить коррекцию выраженных дистонических проявлений. Выше в данном контексте уже упоминалось применение тетрабеназина и клоназепама. При инвалидизирующих фокальных дистониях средством выбора являются инъекции ботулотоксина, а также применение антиспастических препаратов (баклофена) [4]. Большой проблемой является коррекция моторных нарушений у пациентов с ювенильной акинетико-ригидной формой и поздней ригидной формой БГ. Для нивелирования акинетико-ригидного синдрома в таких случаях целесообразно назначение леводопы и препаратов амантадина. Агонисты дофаминовых рецепторов в данной ситуации противопоказаны, т.к. их применение сопряжено с высоким риском развития побочных явлений [68]. При необходимости коррекции психических расстройств у пациентов с акинезией и ригидностью необходимо ответственно подойти к назначению нейролептиков, которые, как правило, усиливают проявления паркинсонического синдрома.

При ведении пациентов с БГ необходимо уделять внимание коррекции расстройств произвольных движений. С целью профилактики потери равновесия и падений эффективно проведение лечебной физкультуры, направленной на тренировку поддержания вертикального положения тела. Имеет большое значение также адаптация окружающей обстановки дома, чтобы пациент мог уверенно и удобно передвигаться. При неуверенной ходьбе и необходимости перемещения пациента на достаточное расстояние целесообразно использовать кресло-коляску.

Коррекция дизартрии возможна с помощью систематических логопедических занятий, которые особенно эффективны на ранней стадии БГ. На поздних стадиях, когда артикуляция существенно нарушена, для коммуникации с пациентом целесообразно использовать вспомогательные приемы и приспособления (специальные таблицы, электронные планшеты, аудиосообщения).

При развитии дисфагии важно «докармливать» пациента, оказывать помощь при поперхивании пищей, вовремя налаживать питание через зонд и гастросто-

му. В настоящее время применяются разнообразные приспособления для полноценного самостоятельного употребления пищи пациентом при наличии моторных нарушений.

Коррекция когнитивных расстройств при БГ проблематична, т.к. не получено убедительных данных об эффективности применяемых в таких случаях антихолинэстеразных препаратов (галантамина, ривастигмина) и антагониста NMDA-рецепторов мемантина, комбинация которых нередко назначается пациентам с корковыми деменциями «альцгеймеровского типа» [4]. В любом случае решение о назначении подобных препаратов принимается индивидуально с учетом возможных побочных эффектов лечения и превалирования в клинической картине тех или иных симптомов.

Одним из важнейших аспектов симптоматической терапии БГ является коррекция аффективных и психических расстройств. Доказательная база применения препаратов различных фармакологических групп до сих пор отсутствует, все назначения выполняются индивидуально с учетом имеющихся экспертных суждений и на основании врачебного опыта. Крайне желательно взаимодействие специалистов-неврологов и психиатров. Большая часть имеющихся описаний посвящена лечению аффективных расстройств при БГ, в первую очередь депрессии, резко ухудшающей качество жизни пациентов, способствующей появлению суицидальных мыслей и действий. Имеются данные об эффективности ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрама, флуоксетина), препарата с «двойным действием» венлафаксина, тетрациклических антидепрессантов мirtазапина и миансерина (последний эффективен при нарушениях сна) [4]. Следует избегать назначения амитриптилина, т.к. данный препарат обладает холиноблокирующим действием и может ухудшать когнитивные функции, которые всегда нарушаются при БГ. При появлении суицидальных мыслей, помимо антидепрессантов, может быть эффективно применение солей лития, хотя нередко имеет место плохая переносимость данных лекарственных средств [45]. При коррекции депрессии могут быть полезны атипичные нейролептики, а также электросудорожная терапия [4]. Фармакотерапия мании и биполярных расстройств включает назначение препаратов вальпроовой кислоты и нейролептиков — «корректоров поведения» (тиоридазин, перициазин) [40, 45].

Сложную проблему представляет коррекция апатии. Попытки применения психостимуляторов (атомоксетина) не увенчались успехом. Помимо неизбежного присоединения вследствие прогрессирования заболевания апатия может также возникать и усиливаться вследствие применения нейролептиков и тетрабеназина, поэтому необходим постоянный мониторинг состояния пациентов и при необходимости — снижение суточных доз препаратов. Для коррекции апатии полезно применение психотерапии, вовлечение больных в специальные дневные реабилитационные программы [40].

Лечение проявлений ОКС при БГ включает применение антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина и препаратов с «двойным действием», антиконвульсантов-нормотимиков (в первую очередь, вальпроатов), когнитивно-поведенческую терапию, дневные программы и помощь членов семьи с целью вытеснения навязчивых мыслей и поступков [4, 40]. Нормотимики и нейролептики, особенно «корректоры поведения», показаны при наличии повышенной раздражительности и проявлениях агрессивности, также показана психотерапия. При наличии галлюцинаций, бреда необходима квалифицированная психиатрическая помощь, нередко стационарная с применением всего спектра антипсихотических препаратов с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, причем ведущую роль играют типичные и атипичные нейролептики. Для коррекции инсомнии при БГ в легких случаях может применяться мелатонин, при выраженных расстройствах — как антидепрессанты (уже упомянутые выше мirtазапин и миансерин), так и гипнотики зопиклон и золпидем [4].

В литературе имеются описания успешного применения глубокой стимуляции головного мозга с целью коррекции фармакорезистентной хорей при БГ [74]. В настоящее время необходима дальнейшая систематизация имеющегося международного опыта применения глубокой стимуляции головного мозга для коррекции как хорей, так и дистонии, т.к. потенциал данного метода при БГ пока неясен.

Помимо лекарственной терапии при БГ огромное значение уделяется реабилитационным мероприятиям, вопросам питания, физической активности пациентов с БГ.

Учитывая склонность пациентов к прогрессирующему похуданию вследствие метаболических нарушений, трудностей с проглатыванием пищи, особое внимание следует уделять достаточному калоражу и разнообразию дневного рациона, мониторингу массы тела. Для улучшения качества жизни пациентов применяются разнообразные методы физической терапии и реабилитации, дневные программы. Большую помощь в обеспечении данных мероприятий оказывают пациентские организации и сообщества, также здесь крайне важна роль членов семьи больного.

Принципы ведения больных, страдающих БГ, на поздних и терминальных стадиях не отличаются от таковых при ведении инкурабельных пациентов, страдающих другими заболеваниями. Необходимо, в первую очередь, проводить терапию соматических осложнений, обеспечивать уход за кожей, полостью рта, профилактику тромбоэмболии, застойной пневмонии, лечение интеркуррентных инфекций, осуществлять питание через зонд или гастростому, в ряде случаев — парентеральное питание. Лучшим выбором является осуществление подобных мероприятий в специализированных учреждениях.

БГ является одним из заболеваний, для которого в разработке находится большое количество экспериментальных терапевтических методов и подходов. Этому способствовали успехи в многолетнем изучении молекулярной нейробиологии заболевания. В настоящее время в мире проводится несколько десятков клинических исследований препаратов и немедикаментозных методов терапии как для симптоматической, так и для этиопатогенетической болезнью-модифицирующей терапии БГ. В числе новейших средств лечения двигательных расстройств следует назвать препарат придопидин, относящийся к новому классу лекарственных веществ — дофаминовым стабилизаторам [75], а также упоминавшийся выше деутетрабензин, валбеназин, также относящийся к ингибиторам везикулярного переносчика моноаминов-2 [76]. Проводится исследование эффективности в отношении двигательных расстройств новейших методов глубокой стимуляции головного мозга, а также специальных комплексов упражнений. Исследуется эффективность новых методов коррекции когнитивных и поведенческих расстройств на основе компьютеризированных программ и когнитивно-поведенческой терапии.

Активно разрабатываются новейшие болезнью-модифицирующие подходы к лечению БГ, способные замедлить прогрессирование заболевания и скорректировать патологический фенотип. Изучается возможность влияния на синтез гентингина путем блокирования транскрипции гена *HTT*. При этом особое внимание уделяется селективной аллель-специфической блокаде транскрипции мутантного аллеля гена *HTT* с целью сохранения синтеза нормального гентингина [77]. Ведутся работы по клеточной терапии БГ с помощью нейротрансплантации, при этом весьма перспективны исследования по репрограммированию фибробластов с целью получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, способных дифференцироваться в нейроны [78, 79]. Изучаются возможности аллельспецифичной элиминации мутации гена *HTT* с помощью системы для редактирования генома CRISPR—Cas9 [80]. Исследуются пути воздействия на механизмы активации микроглии и глиальный иммунный ответ, а также торможения гибели нейронов при развитии БГ [4]. Наиболее важные практические результаты получены при разработке методов подавления экспрессии гена *HTT* путем применения антисмысловых олигонуклеотидов, способствующих интрануклеарной деградации мРНК гена.

В настоящее время проводится III фаза триала GENERATION HD1 — международного мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического испытания эффективности препарата RG6042, разработанного компанией «Ionis Pharmaceuticals» (США), у больных с симптомной БГ, в котором принимают участие и российские центры [81]. Препарат представляет собой 20-нуклеотидный антисмысловый олигонуклеотид, вводимый интратекально (эндолюмбально)

в виде раствора, который прерывает процесс синтеза гентингина с обоих аллелей гена *HTT*, способствуя резкому снижению уровня экспрессии гена в нейронах и глиальных клетках головного мозга. Предварительные результаты применения данного препарата, ранее имевшего название IONIS-HTTRx, в I и II фазах исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности и отчетливое дозозависимое снижение уровня мутантного гентингина [82]. Данный подход является весьма многообещающим, исследователи всего мира, как и семьи,отягощенные БГ, с нетерпением ждут окончания результатов клинического исследования. Недавно появилась информация, что препарат получил название «Томинерсен» [83]. Возможно, в ближайшие годы БГ станет одним из первых тяжелых нейродегенеративных заболеваний, ставших курабельным благодаря внедрению эффективного патогенетического лечения.

Заключение

БГ является на сегодняшний день приговором для тысяч семей во всем мире. Крупнейшие достижения молекулярной генетики и нейробиологии позволили установить причину и во многом понять механизмы развития патологического процесса, широко внедрить методы диагностики и профилактики. Исследователи во всем мире, включая Россию, активно работают над решением главной задачи — разработки болезнью-модифицирующей терапии, способной замедлить и, в идеале, остановить прогрессирование тяжелого инвалидизирующего заболевания, а также предупредить его манифестацию у асимптомных носителей мутантного гена. Исследования генетики и патогенеза БГ позволили понять многие закономерности развития нейродегенеративного процесса в целом, ускорили становление трансляционной медицины. Подобные успехи были бы невозможны без успешного международного сотрудничества специалистов в области нейронаук и смежных специальностей.

Необходимо отметить еще один важный аспект, способствовавший современным успехам в изучении БГ, — мощное пациентское движение. Вклад пациентских организаций в решение вопросов, затрагивающих интересы сообщества семей, отягощенных БГ, сложно переоценить. Международные пациентские организации, помимо осуществления психологической и социальной поддержки отягощенных семей, способствовали экспоненциальному росту числа, объема и качества научных исследований по проблеме БГ, активно участвовали в разработке этических принципов проведения ДНК-диагностики, рекрутинге пациентов и лиц из «группы риска» для клинических исследований. Не будет преувеличением сказать, что зарождение и развитие пациентского движения при БГ оказало содействие появлению многочисленных пациентских организаций, объединяющих семьи, страдающие и другими редкими некурабельными заболеваниями. Отрадно, что российская пациентская организация уже много лет является полноправным

активным участником международного пациентского движения. С такой поддержкой специалисты, работающие над решением проблемы БГ, быстрее найдут ответы на сложные вопросы, что позволит поставить БГ под полный контроль и прервать его распространение в популяциях во всем мире.

ЛИТЕРАТУРА

- Huntington G. On Chorea. *Med. Surg. Rep.* 1872; 26: 317-21.
- Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983; 306(5940): 234-38. DOI: <http://doi.org/10.1038/306234a0>
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селиверстов Ю.А. *Болезнь Гентингтона*. М.: Атмосфера; 2018.
- Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W.J. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016; 6(4): 331-43. DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>
- Селиверстов Ю.А., Драницына М.А., Кравченко М.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левина О.С., ред. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей. По материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. М.; 2017: 244-6.
- Folstein S.E. *Huntington's disease: a disorder of families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
- Agostinho L.A., dos Santos S.R., Alvarenga R.M.P., Paiva C.L.A. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12(2): 1974-81. DOI: <http://doi.org/10.4238/2013.June.13.6>
- Иллариошкин С.Н. Заболевания, обусловленные экспансией tandemных микросателлитных повторов. В кн.: Гинтера Е.К., Пузырева В.П., ред. *Наследственные болезни: национальное руководство*. М.: Гэотар-Медиа; 2016: 259-90.
- OMIM Entry. HUNTINGTIN; HTT. Available at: <http://www.omim.org/entry/613004>
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов. *Генетика*. 1995; 31(11): 1478-89.
- Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., Hayden M.R., Kay C., Leavitt B.R., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15005. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
- Klintschar M., Dauber E.M., Ricci U., Cerri N., Immel U.D., Kleiber M., et al. Haplotype studies support slippage as the mechanism of germline mutations in short tandem repeats. *Electrophoresis*. 2004; 25(20): 3344-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/elps.200406069>
- Xu Z., Tito A., Rui Y.N., Zhang S. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila*. *Exp. Neurol.* 2015; 274(Pt. A): 25-41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.08.002>
- Иллариошкин С.Н. *Конформационные болезни мозга*. М.: Янус-К; 2003.
- Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 255-62. DOI: <http://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>
- Panegyres P.K., Shu C.C., Chen H.Y., Paulsen J.S. Factors influencing the clinical expression of intermediate CAG repeat length mutations of the Huntington's disease gene. *J. Neurol.* 2015; 262(2): 277-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7559-5>
- Milunsky J.M., Maher T.A., Loose B.A., Darras B.T., Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin. Genet.* 2003; 64(1): 70-3. DOI: <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x>
- Semaka A., Kay C., Doty C., Collins J.A., Bijsma E.K., Richards F., et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2013; 50(10): 696-703. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101796>
- Nahhas F., Garbern J., Feely S., Feldman G.L. An intergenerational contraction of a fully penetrant Huntington disease allele to a reduced penetrance allele: interpretation of results and significance for risk assessment and genetic counseling. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A(4): 732-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32720>
- Duyao M., Ambrose C., Myers R., Novelletto A., Persichetti F., Frontali M., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4(4): 387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng0893-387>
- Illarioshkin S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36(4): 630-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410360412>
- Ponzi A., Barton S.J., Bunner K.D., Rangel Barajas C., Zhang E.S., Miller B.R., et al. Striatal network modeling in Huntington's Disease. *PLoS Comput. Biol.* 2020; 16(4): e1007648. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007648>
- Tabrizi S.J., Sahill R.I., Owen G., Durr A., Leavitt B.R., Roos R.A., et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637-49. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
- Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers in neurodegenerative diseases and dementia. *Semin. Neurol.* 2013; 33(4): 386-416. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1359312>
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А., Селиверстов Ю.А., Казначеева Е.В. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона. *Биохимия*. 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S032097251809004X>
- Tabrizi S.J., Ghosh R., Leavitt B.R. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*. 2019; 102(4): 899. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.001>
- La Rosa P., Petrillo S., Bertini E.S., Piemonte F. Oxidative stress in DNA repeat expansion disorders: a focus on NRF2 signaling involvement. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 702. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom10050702>
- Palpagama T.H., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Kwakowsky A. The role of microglia and astrocytes in Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 258. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00258>
- Pavese N., Gerhard A., Tai Y.F., Ho A.K., Turkheimer F., Barker R.A., et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology*. 2006; 66(11): 1638-43. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17>
- Crotti A., Glass C.K. The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends Immunol.* 2015; 36(6): 364-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2015.04.007>
- Stanga S., Caretto A., Boido M., Vercelli A. Mitochondrial dysfunctions: a red thread across neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): E3719. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21103719>
- Zhang Q., Lei Y.H., Zhou J.P., Hou Y.Y., Wan Z., Wang H.L., et al. Role of PGC-1 α in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44(9): 2031-43. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11064-019-02858-6>
- Hickey M.A., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003; 27(2): 255-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00021-6](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00021-6)
- Areal L.B., Pereira L.P., Ribeiro F.M., Olmo I.G., Muniz M.R., do Carmo Rodrigues M., et al. Role of dynein axonemal heavy chain 6 gene expression as a possible biomarker for Huntington's disease: a translational study. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 63(3-4): 342-48. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12031-017-0984-z>
- Metzger S., Rong J., Nguyen H.P., Cape A., Tomiuk J., Soehn A.S., et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17(8): 1137-46. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn003>
- Couly S., Paucard A., Bonneaud N., Maurice T., Benigno L., Jourdan C., et al. Improvement of BDNF signalling by P42 peptide in Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(17): 3012-28. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy207>
- Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., Paulsen J.S., Smith J.A., Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2013; 3(3). DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt.13.18>
- Peltsch A., Hoffman A., Armstrong I., Pari G., Munoz D.P. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp. Brain Res.* 2008; 186(3): 457-69. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00221-007-1248-x>
- Ключников С.А., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Психические нарушения при болезни Ген-

- тингтона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4(2S): 46-51. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2508>
41. Goh A.M., Wibawa P., Loi S.M., Walterfang M., Velakoulis D., Looi J.C. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(4): 366-75. DOI: <http://doi.org/10.1177/1039856218791036>
42. Brandt J., Folstein S.E., Folstein M.F. Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1988; 23(6): 555-61. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410230605>
43. Ключников С.А. *Диагностика хореи Гентингтона на доклинической стадии и при атипичных вариантах заболевания (клинические и молекулярно-генетические сопоставления)*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
44. Paulsen J.S., Miller A.C., Hayes T., Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 144: 69-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
45. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9(2): 191-7.
46. Zarotti N., Simpson J., Fletcher I., Squitieri F., Migliore S. Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with presymptomatic Huntington's disease: The role of emotional awareness. *Neuropsychologia*. 2018; 112: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.030>
47. Oosterloo M., Craufurd D., Nijsten H., van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis.* 2019; 8(1): 1-7. DOI: <http://doi.org/10.3233/JHD-180335>
48. Aziz N.A., Pijl H., Frölich M., Schröder-van der Elst J.P., van der Bent C., Roelfsema F., et al. Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(2): 280-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02798.x>
49. van der Burg J.M., Björkqvist M., Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8(8): 765-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70178-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70178-4)
50. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov. Disord.* 1996; 11(2): 136-42. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.870110204>
51. Penney J.B. Jr., Vonsattel J.P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Myers R.H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1997; 41(5): 689-92. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410410521>
52. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамчычева Н.Ю., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 16-9.
53. Юдина Е.Н. *Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
54. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(4): 39-44.
55. Селиверстов Ю.А. *Клинико-нейровизуализационный анализ функциональных изменений головного мозга при болезни Гентингтона*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
56. La Spada A.R., Weydt P., Pineda V.V. Huntington's disease pathogenesis: mechanisms and pathways. In: Lo D.C., Hughes R.E., eds. *Neurobiology of Huntington's disease: applications to drug discovery. Chapter 2*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
57. Banati R.B. Visualising microglial activation in vivo. *Glia*. 2002; 40(2): 206-17. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
58. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol.* 2017; 8: 11. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
59. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychycheva N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014; 344(1-2): 114-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.035>
60. Constantinescu R., Romer M., Oakes D., Rosengren L., Kiebert K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15(3): 245-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2008.05.012>
61. Byrne L.M., Rodrigues F.B., Johnson E.B., Wijeratne P.A., De Vita E., Alexander D.C., et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(458): eaat7108. DOI: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7108>
62. Wild E.J., Tabrizi S.J. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20(6): 681-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f12074>
63. Schneider S.A., Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016; 3(4): 342-54. DOI: <http://doi.org/10.1002/mdc3.12312>
64. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Дифференциальная диагностика хореи. *Нервные болезни*. 2015; (1): 6-15.
65. Ключников С.А., Иванова-Смоленская И.А., Никольская Н.Н., Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Бодарева Э.А. Этические проблемы медико-генетического консультирования на примере хореи Гентингтона. *Российский медицинский журнал*. 2000; (2): 32-6.
66. Poon L.H., Kang G.A., Lee A.J. Role of tetraabenazine for Huntington's disease-associated chorea. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44(6): 1080-9. DOI: <http://doi.org/10.1345/aph.1M582>
67. Dean M., Sung V.W. Review of deutetabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 313-9. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S138828>
68. Wyant K.J., Ridder A.J., Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(4): 33. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
69. Brusa L., Orlicchio A., Moschella V., Iani C., Bernardi G., Mercuri N.B. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetraabenazine. *Mov. Disord.* 2009; 24(1): 126-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.22376>
70. Seliverstov Y., Borzov A., Niyazov R., Belyaev M., Illarioshkin S. Tetraabenazine and olanzapine in management of Huntington disease: comparative retrospective analysis of data from the worldwide observational study Enroll-HD (P2.008). *Neurology*. 2017; 88(16 Suppl.).
71. Deroover J., Baro F., Bourguignon R.P., Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr. Med. Res. Opin.* 1984; 9(5): 329-38. DOI: <http://doi.org/10.1185/03007998409109601>
72. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Современные подходы к медикаментозной коррекции хореи при болезни Гентингтона. *Нервные болезни*. 2014; (3): 24-8.
73. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А. Амантадин при болезни Гентингтона: pros and cons. *Нервные болезни*. 2019; (2): 25-30. DOI: <http://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12101>
74. Zittel S., Tadic V., Moll C.K.E., Bäumer T., Fellbrich A., Gulberti A., et al. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 51: 96-100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2018.02.030>
75. Jabłońska M., Grzelakowska K., Wiśniewski B., Mazur E., Leis K., Gałazka P. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev. Neurosci.* 2020; 31(4): 441-51. DOI: <http://doi.org/10.1515/rev-neuro-2019-0085>
76. Koch J., Shi W.X., Dashtipour K. VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Pharmacol. Ther.* 2020; 212: 107580. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107580>
77. Zeitler B., Froelich S., Marlen K., Shivak D.A., Yu Q., Li D., et al. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat. Med.* 2019; 25(7): 1131-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41591-019-0478-3>
78. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М., Богомазова А.Н., Честков И.В., Киселев С.Л. и др. Платформа для изучения болезни Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; (4): 30-5.
79. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A., Lebedeva O.S., Vassina E.M., Bogomazova A.N., et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11: 27. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13024-016-0092-5>
80. Wu J., Tang Y., Zhang C.L. Targeting N-terminal Huntingtin with a dual-sgRNA strategy by CRISPR/Cas9. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 1039623. DOI: <http://doi.org/10.1155/2019/1039623>
81. Marxreiter F., Stemick J., Kohl Z. Huntingtin lowering strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2146. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21062146>

82. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., Wild E.J., Saft C., Barker R.A., et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(24): 2307-16. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907>
83. Ionis Pharmaceuticals, Inc. Tominersen. Available at: <http://www.ionispharma.com/medicines/ionis-htt/>

REFERENCES

1. Huntington G. On Chorea. *Med. Surg. Rep.* 1872; 26: 317-21.
2. Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983; 306(5940): 234-38. DOI: <http://doi.org/10.1038/306234a0>
3. Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993; 72(6): 971-83. DOI: [http://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-e](http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-e)
4. Illarionovskiy S.N., Klyushnikov S.A., Seliverstov Yu.A. *Huntington's Disease [Bolezni' Gentingtona]*. Moscow: Atmosfera; 2018. (in Russian)
5. Baig S.S., Strong M., Quarrell O.W.J. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2016; 6(4): 331-43. DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt-2016-0008>
6. Seliverstov Yu.A., Dranitsyna M.A., Kravchenko M.A., Klyushnikov S.A., Illarionovskiy S.N. Epidemiology of Huntington's disease in Russian Federation. In: Illarionovskiy S.N., Levina O.S., eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Physician's Guide. Based on the Materials of the IV National Congress on Parkinson's Disease and Movement Disorders (with International Participation) [Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizhenii: Rukovodstvo dlya vrachev. Po materialam IV Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizhenii (s mezhdunarodnym uchastiem)]*. Moscow; 2017: 244-6. (in Russian)
7. Folstein S.E. *Huntington's disease: a disorder of families*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1989.
8. Agostinho L.A., dos Santos S.R., Alvarenga R.M.P., Paiva C.L.A. A systematic review of the intergenerational aspects and the diverse genetic profiles of Huntington's disease. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12(2): 1974-81. DOI: <http://doi.org/10.4238/2013.June.13.6>
9. Illarionovskiy S.N. Diseases caused by the expansion of tandem microsatellite repeats. In: Ginter E.K., Puzyreva V.P., eds. *Hereditary Diseases: National Guide [Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: Geotar-Media; 2016: 259-90. (in Russian)
10. OMIM Entry. HUNTINGTIN; HTT. Available at: <http://www.omim.org/entry/613004>
11. Illarionovskiy S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. Novel Mutational Mechanism in Man: Expansion of Trinucleotide Repeats. *Genetika*. 1995; 31(11): 1478-89. (in Russian)
12. Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F., Hayden M.R., Kay C., Leavitt B.R., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15005. DOI: <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
13. Klitsch M., Dauber E.M., Ricci U., Cerri N., Immel U.D., Kleiber M., et al. Haplotype studies support slippage as the mechanism of germline mutations in short tandem repeats. *Electrophoresis*. 2004; 25(20): 3344-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/elps.200406069>
14. Xu Z., Tito A., Rui Y.N., Zhang S. Studying polyglutamine diseases in *Drosophila*. *Exp. Neurol.* 2015; 274(Pt. A): 25-41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.08.002>
15. Illarionovskiy S.N. *Conformational Brain Diseases [Konformatsionnye bolezni mozga]*. Moscow: Yanus-K; 2003. (in Russian)
16. Myers R.H. Huntington's disease genetics. *NeuroRx*. 2004; 1(2): 255-62. DOI: <http://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.255>
17. Panegyres P.K., Shu C.C., Chen H.Y., Paulsen J.S. Factors influencing the clinical expression of intermediate CAG repeat length mutations of the Huntington's disease gene. *J. Neurol.* 2015; 262(2): 277-84. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7559-5>
18. Milunsky J.M., Maher T.A., Loose B.A., Darras B.T., Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin. Genet.* 2003; 64(1): 70-3. DOI: <http://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x>
19. Semaka A., Kay C., Doty C., Collins J.A., Bijlsma E.K., Richards F., et al. CAG size-specific risk estimates for intermediate allele repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2013; 50(10): 696-703. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101796>
20. Nahhas F., Garbern J., Feely S., Feldman G.L. An intergenerational contraction of a fully penetrant Huntington disease allele to a reduced penetrance allele: interpretation of results and significance for risk assessment and genetic counseling. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A(4): 732-6. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.32720>
21. Duyao M., Ambrose C., Myers R., Novellotto A., Persichetti F., Frontali M., et al. Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nat. Genet.* 1993; 4(4): 387-92. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng0893-387>
22. Illarionovskiy S.N., Igarashi S., Onodera O., Markova E.D., Nikolskaya N.N., Tanaka H., et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1994; 36(4): 630-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410360412>
23. Ponzi A., Barton S.J., Bunner K.D., Rangel Barajas C., Zhang E.S., Miller B.R., et al. Striatal network modeling in Huntington's Disease. *PLoS Comput. Biol.* 2020; 16(4): e1007648. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007648>
24. Tabrizi S.J., Scallion R.I., Owen G., Durr A., Leavitt B.R., Roos R.A., et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013; 12(7): 637-49. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
25. Risacher S.L., Saykin A.J. Neuroimaging biomarkers in neurodegenerative diseases and dementia. *Semin. Neurol.* 2013; 33(4): 386-416. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1359312>
26. Illarionovskiy S.N., Klyushnikov S.A., Vigont V.A., Seliverstov Yu.A., Kaznacheeva E.V. Molecular pathogenesis in Huntington's disease. *Biokhimiya*. 2018; 83(9): 1299-310. DOI: <http://doi.org/10.1134/S032097251809004X> (in Russian)
27. Tabrizi S.J., Ghosh R., Leavitt B.R. Huntington lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*. 2019; 102(4): 899. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.001>
28. La Rosa P., Petrillo S., Bertini E.S., Piemonte F. Oxidative stress in DNA repeat expansion disorders: a focus on NRF2 signaling involvement. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 702. DOI: <http://doi.org/10.3390/biom10050702>
29. Palpagama T.H., Waldvogel H.J., Faull R.L.M., Kwakowsky A. The role of microglia and astrocytes in Huntington's disease. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 258. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00258>
30. Pavese N., Gerhard A., Tai Y.F., Ho A.K., Turkheimer F., Barker R.A., et al. Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: a clinical and PET study. *Neurology*. 2006; 66(11): 1638-43. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17>
31. Crotti A., Glass C.K. The choreography of neuroinflammation in Huntington's disease. *Trends Immunol.* 2015; 36(6): 364-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.it.2015.04.007>
32. Stanga S., Caretto A., Boido M., Vercelli A. Mitochondrial dysfunctions: a red thread across neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): E3719. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21103719>
33. Zhang Q., Lei Y.H., Zhou J.P., Hou Y.Y., Wan Z., Wang H.L., et al. Role of PGC-1α in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 2019; 44(9): 2031-43. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11064-019-02858-6>
34. Hickey M.A., Chesselet M.F. Apoptosis in Huntington's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003; 27(2): 255-65. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00021-6](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00021-6)
35. Areal L.B., Pereira L.P., Ribeiro F.M., Olmo I.G., Muniz M.R., do Carmo Rodrigues M., et al. Role of dynein axonemal heavy chain 6 gene expression as a possible biomarker for Huntington's disease: a translational study. *J. Mol. Neurosci.* 2017; 63(3-4): 342-48. DOI: <http://doi.org/10.1007/s12031-017-0984-z>
36. Metzger S., Rong J., Nguyen H.P., Cape A., Tomiuk J., Soehn A.S., et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17(8): 1137-46. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn003>
37. Couly S., Paucard A., Bonneaud N., Maurice T., Benigno L., Jourdan C., et al. Improvement of BDNF signalling by P42 peptide in Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018; 27(17): 3012-28. DOI: <http://doi.org/10.1093/hmg/ddy207>
38. Quarrell O.W., Nance M.A., Nopoulos P., Paulsen J.S., Smith J.A., Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2013; 3(3). DOI: <http://doi.org/10.2217/nmt.13.18>
39. Peltch A., Hoffman A., Armstrong I., Pari G., Munoz D.P. Saccadic impairments in Huntington's disease. *Exp. Brain Res.* 2008; 186(3): 457-69. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00221-007-1248-x>
40. Klyushnikov S.A., Yudin E.N., Illarionovskiy S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Mental disorders in Huntington's disease. *Nevrologiya*,

- nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana. 2012; 4(2S): 46-51. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2508> (in Russian)
41. Goh A.M., Wibawa P., Loi S.M., Walterfang M., Velakoulis D., Looi J.C. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(4): 366-75. DOI: <http://doi.org/10.1177/1039856218791036>
42. Brandt J., Folstein S.E., Folstein M.F. Differential cognitive impairment in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1988; 23(6): 555-61. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410230605>
43. Klyushnikov S.A. *Diagnosis of Huntington's chorea at the preclinical stage and in atypical variants of the disease (clinical and molecular genetic comparisons)*: Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
44. Paulsen J.S., Miller A.C., Hayes T., Shaw E. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 144: 69-91. DOI: <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00006-7>
45. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9(2): 191-7.
46. Zarotti N., Simpson J., Fletcher I., Squitieri F., Migliore S. Exploring emotion regulation and emotion recognition in people with pre-symptomatic Huntington's disease: The role of emotional awareness. *Neuropsychologia*. 2018; 112: 1-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.030>
47. Oosterloo M., Craufurd D., Nijsten H., van Duijn E. Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease. *J. Huntingtons Dis.* 2019; 8(1): 1-7. DOI: <http://doi.org/10.3233/JHD-180335>
48. Aziz N.A., Pijl H., Frölich M., Schröder-van der Elst J.P., van der Bent C., Roelfsema F., et al. Growth hormone and ghrelin secretion are associated with clinical severity in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(2): 280-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02798.x>
49. van der Burg J.M., Björkqvist M., Brundin P. Beyond the brain: widespread pathology in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8(8): 765-74. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70178-4](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70178-4)
50. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov. Disord.* 1996; 11(2): 136-42. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.870110204>
51. Penney J.B. Jr., Vonsattel J.P., MacDonald M.E., Gusella J.F., Myers R.H. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann. Neurol.* 1997; 41(5): 689-92. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.410410521>
52. Yudina E.N., Konovalov R.N., Abramychyeva N.Yu., Klyushnikov S.A., Illarionovskiy S.N. Experience of using MRI morphometry in Huntington's disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2013; 7(4): 16-9. (in Russian)
53. Yudina E.N. *Morphofunctional brain changes in Huntington's disease*: Diss. Moscow; 2014. (in Russian)
54. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Konovalov R.N., Illarionovskiy S.N. Resting-state fMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2013; 7(4): 39-44. (in Russian)
55. Seliverstov Yu.A. *Clinical and neuroimaging analysis of functional changes in the brain in Huntington's disease*: Diss. Moscow; 2015. (in Russian)
56. La Spada A.R., Weydt P., Pineda V.V. Huntington's disease pathogenesis: mechanisms and pathways. In: Lo D.C., Hughes R.E., eds. *Neurobiology of Huntington's disease: applications to drug discovery. Chapter 2*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
57. Banati R.B. Visualising microglial activation in vivo. *Glia*. 2002; 40(2): 206-17. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
58. Wilson H., De Micco R., Niccolini F., Politis M. Molecular imaging markers to track Huntington's disease pathology. *Front. Neurol.* 2017; 8: 11. DOI: <http://doi.org/10.1002/glia.10144>
59. Ponomareva N., Klyushnikov S., Abramychyeva N., Malina D., Scheglova N., Fokin V., et al. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.* 2014; 344(1-2): 114-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.035>
60. Constantinescu R., Romer M., Oakes D., Rosengren L., Kiebertz K. Levels of the light subunit of neurofilament triplet protein in cerebrospinal fluid in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15(3): 245-8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.05.012>
61. Byrne L.M., Rodrigues F.B., Johnson E.B., Wijeratne P.A., De Vita E., Alexander D.C., et al. Evaluation of mutant huntingtin and neurofilament proteins as potential markers in Huntington's disease. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(458): eaat7108. DOI: <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7108>
62. Wild E.J., Tabrizi S.J. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20(6): 681-7. DOI: <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f12074>
63. Schneider S.A., Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea: what's new? *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2016; 3(4): 342-54. DOI: <http://doi.org/10.1002/mdc3.12312>
64. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Differential diagnosis of chorea. *Nervnye bolezni*. 2015; (1): 6-15. (in Russian)
65. Klyushnikov S.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Nikol'skaya N.N., Illarionovskiy S.N., Markova E.D., Bodareva E.A. Ethical issues of genetic counseling using Huntington's chorea. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; (2): 32-6. (in Russian)
66. Poon L.H., Kang G.A., Lee A.J. Role of tetrabenazine for Huntington's disease-associated chorea. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44(6): 1080-9. DOI: <http://doi.org/10.1345/aph.1M582>
67. Dean M., Sung V.W. Review of deutetrabenazine: a novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 313-9. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S138828>
68. Wyant K.J., Ridder A.J., Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(4): 33. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0739-9>
69. Brusa L., Orlacchio A., Moschella V., Iani C., Bernardi G., Mercuri N.B. Treatment of the symptoms of Huntington's disease: preliminary results comparing aripiprazole and tetrabenazine. *Mov. Disord.* 2009; 24(1): 126-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/mds.22376>
70. Seliverstov Y., Borzov A., Niyazov R., Belyaev M., Illarionovskiy S. Tetrabenazine and olanzapine in management of Huntington disease: comparative retrospective analysis of data from the worldwide observational study Enroll-HD (P2.008). *Neurology*. 2017; 88(16 Suppl.).
71. Deroover J., Baro F., Bourguignon R.P., Smets P. Tiapride versus placebo: a double-blind comparative study in the management of Huntington's chorea. *Curr. Med. Res. Opin.* 1984; 9(5): 329-38. DOI: <http://doi.org/10.1185/0300798409109601>
72. Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A. Modern approaches to medical correction of chorea in Huntington's disease. *Nervnye bolezni*. 2014; (3): 24-8. (in Russian)
73. Klyushnikov S.A., Illarionovskiy S.N., Seliverstov Yu.A. Amantadine in Huntington's disease: pros and cons. *Nervnye bolezni*. 2019; (2): 25-30. DOI: <http://doi.org/10.24411/2226-0757-2019-12101> (in Russian)
74. Zittel S., Tadic V., Moll C.K.E., Bäumer T., Fellbrich A., Gulberti A., et al. Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 51: 96-100. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.030>
75. Jabłońska M., Grzelakowska K., Wiśniewski B., Mazur E., Leis K., Gałązka P. Pridopidine in the treatment of Huntington's disease. *Rev. Neurosci.* 2020; 31(4): 441-51. DOI: <http://doi.org/10.1515/rev-neuro-2019-0085>
76. Koch J., Shi W.X., Dashtipour K. VMAT2 inhibitors for the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Pharmacol. Ther.* 2020; 212: 107580. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107580>
77. Zeitler B., Froelich S., Marlen K., Shivak D.A., Yu Q., Li D., et al. Allele-selective transcriptional repression of mutant HTT for the treatment of Huntington's disease. *Nat. Med.* 2019; 25(7): 1131-42. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41591-019-0478-3>
78. Nekrasov E.D., Lebedeva O.S., Vasina E.M., Bogomazova A.N., Chestkov I.V., Kiselev S.L., et al. A platform for studies of Huntington's disease on the basis of induced pluripotent stem cells. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2012; (4): 30-5. (in Russian)
79. Nekrasov E.D., Vigont V.A., Klyushnikov S.A., Lebedeva O.S., Vassina E.M., Bogomazova A.N., et al. Manifestation of Huntington's disease pathology in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol. Neurodegener.* 2016; 11: 27. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13024-016-0092-5>
80. Wu J., Tang Y., Zhang C.L. Targeting N-terminal Huntingtin with a dual-sgRNA strategy by CRISPR/Cas9. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 1039623. DOI: <http://doi.org/10.1155/2019/1039623>
81. Marxreiter F., Stemick J., Kohl Z. Huntingtin lowering strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(6): 2146. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms21062146>
82. Tabrizi S.J., Leavitt B.R., Landwehrmeyer G.B., Wild E.J., Saft C., Barker R.A., et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(24): 2307-16. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1900907>
83. Ionis Pharmaceuticals, Inc. Tominersen. Available at: <http://www.ionispharma.com/medicines/ionis-htt/>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Монахова А.В.^{1,2}, Влодавец Д.В.^{1,2}, Заваденко Н.Н.¹, Белоусова Е.Д.^{1,2}, Казаков Д.О.², Баранич Т.И.^{1,3},
Сухоруков В.С.^{1,3}, Куприянова А.Г.²

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии

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

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

³ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, 125367, Москва, Россия

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия — наиболее распространенная форма врожденных мышечных дистрофий (ВМД), характеризующаяся генетической гетерогенностью и в большинстве случаев — тяжелым течением. Ее патогенез связан с частичным или полным отсутствием $\alpha 2$ -цепи ламинина в базальной мембране мышечного волокна, вызванным мутациями в гене *LAMA2*. Клинические проявления *LAMA2*-связанной мышечной дистрофии варьируют от тяжелой ВМД (ВМД 1А типа) с ранним началом до относительно легкого течения ВМД с поздним дебютом, имеющей фенотип конечностно-поясных мышечных дистрофий (МД). ВМД 1А типа характеризуется задержкой моторного развития с первых месяцев жизни (при этом подавляющее большинство детей не осваивают способность к самостоятельной ходьбе), слабостью лицевой мускулатуры, птозом, офтальмоплегией, ригидностью позвоночника, ранним возникновением контрактур в плечевых, локтевых, тазобедренных и коленных суставах, выраженными респираторными нарушениями по рестриктивному типу, нутритивными проблемами, такими как нарушения глотания, жевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, низкая масса тела; у части детей отмечаются умственная отсталость и эпилепсия.

Конечностно-поясные ВМД сопровождаются поздним дебютом и менее выраженными двигательными расстройствами. Поражение опорно-двигательного аппарата, как и при врожденной форме, проявляется ригидностью позвоночника и контрактурами в суставах, особенно в локтевых и голеностопных; характерны псевдогипертрофии четырехглавых и икроножных мышц; нередко наблюдается кардиомиопатия; дыхательная недостаточность отсутствует.

Учитывая мультисистемность поражения, все пациенты требуют длительного междисциплинарного наблюдения и ведения. Приводятся рекомендации Международного консенсуса по стандартам лечения пациентов с ВМД, в котором описывается объем и порядок оказания необходимой им помощи. Знание особенностей клинического течения и патогенеза *LAMA2*-связанных МД особенно актуально в условиях активно разрабатываемых специфических методов их терапии. Сегодня исследуются несколько терапевтических стратегий восстановления и/или поддержания структуры базальной мембраны при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии: использование линкерных белков, инициация полимеризации ламинина- $\alpha 2$, технологии редактирования генома CRISPR/Cas9, ингибирование апоптоза.

Ключевые слова: врожденные мышечные дистрофии; классификация; диагностика; патогенетическая терапия.

Для цитирования: Монахова А.В., Влодавец Д.В., Заваденко Н.Н., Белоусова Е.Д., Казаков Д.О., Баранич Т.И., Сухоруков В.С., Куприянова А.Г. Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 159-168. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-159-168>

Для корреспонденции: Монахова Анастасия Вячеславовна — младший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 125412, Москва. E-mail: stasya1803@mail.ru

Участие авторов:

Монахова А.В.	концепция, написание текста, редактирование.
Влодавец Д.В.	концепция, написание текста, редактирование.
Заваденко Н.Н.	написание текста, редактирование.
Белоусова Е.Д.	написание текста, редактирование.
Казаков Д.О.	написание текста, проведение магнитно-резонансной томографии.
Баранич Т.И.	написание текста, морфологическое исследование мышц.
Сухоруков В.С.	написание текста, морфологическое исследование мышц.
Куприянова А.Г.	написание текста, морфологическое исследование мышц.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.04.2020

Принята к печати: 28.04.2020

Опубликована: 23.09.2020

Anastasiya V. Monakhova^{1,2}, Dmitry V. Vlodavets^{1,2}, Nikolay N. Zavadenko¹, Elena D. Belousova^{1,2},
Dmitry O. Kazakov², Tatiana I. Baranich^{1,3}, Vladimir S. Sukhorukov^{1,3}, Anna G. Kupriyanova²

Merosin-deficient muscular dystrophy: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation;

²Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation;

³Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Merosin-deficient muscular dystrophy is the most common form of congenital muscular dystrophies (CMD), characterized by genetic heterogeneity and a severe course in most cases. CMD pathogenesis is associated with a partial or complete absence of laminin $\alpha 2$ chains in the basal membrane of muscle fiber caused by a mutation in the *LAMA2* gene. The clinical manifestations of *LAMA2*-associated muscular dystrophy vary from severe CMD (CMD 1A) with an early onset to a relatively mild course with a late onset and phenotype of limb-girdle muscular dystrophy. CMD type 1A is characterized by a delay in motor development from the first months of the life (while the vast majority of children do not master the ability to walk independently), facial muscles weakness, ptosis, ophthalmoplegia, spine rigidity, early occurrence of contractures in the shoulder, elbow, hip and knee joints, restrictive respiratory disorders, nutritional problems, such as disorders of swallowing and chewing, gastroesophageal reflux, low body weight; some children suffer from mental retardation and epilepsy.

The limb-girdle forms are accompanied by a late onset and less pronounced motor disorders; the involvement of the musculoskeletal system, as in the congenital form, is manifested by the rigidity of the spine and contractures in the joints, especially ulnar and ankle; pseudo-hypertrophies of the quadriceps and calf muscles; cardiomyopathy is often observed; respiratory failure is absent.

Based on the multisystemic nature of the disease, all patients require long-term interdisciplinary monitoring and management. There are given recommendations of the International Consensus on standards of treatment for patients with CMD, describing in detail the scope and procedure for providing them with the necessary care. Knowledge of the characteristic clinical course and pathogenesis of *LAMA2*-associated muscle dystrophies becomes especially relevant in the context of actively developing specific methods of their therapy. Currently, there are being investigated several therapeutic strategies for restoring and / or maintaining the structure of the basement membrane in merosin-deficient muscular dystrophy: the use of linker proteins, the initiation of polymerization of laminin $\alpha 2$, the genome removal technology CRISPR/Cas9, the inhibition of apoptosis.

Keywords: congenital muscular dystrophies; merosin-deficient congenital muscular dystrophy; *LAMA2* gene; limb-girdle muscular dystrophies; classification; diagnosis; pathogenetic therapy.

For citation: Monakhova A.V., Vlodavets D.V., Zavadenko N.N., Belousova E.D., Kazakov D.O., Baranich T.I., Sukhorukov V.S., Kupriyanova A.G. Merosin-deficient muscular dystrophy: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 159-168.
<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-159-168>

For correspondence: Anastasiya V. Monakhova — junior research fellow, Psychoneurology and Epileptology Department, Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, E-mail: stasya1803@mail.ru

Information about the authors:

Monakhova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>

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

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

Belousova E.D., <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Kazakov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>

Baranich T.I., <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>

Sukhorukov V.S., <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>

Kupriyanova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Contribution:

Monakhova A.V., concept, writing the text, editing.

Vlodavets D.V., concept, writing the text, editing.

Zavadenko N.N., writing the text, editing.

Belousova E.D., writing the text, editing.

Kazakov D.O., writing the text, MRI assessments.

Baranich T.I., writing the text, muscle morphology assessments.

Sukhorukov V.S., writing the text, muscle morphology assessments.

Kupriyanova A.G., writing the text, muscle morphology assessments.

All co-authors integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: April 08, 2020

Accepted: April 28, 2020

Published: September 23, 2020

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — клинически и генетически гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся дебютом с рождения или первых месяцев жизни, диффузной мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей мышечной слабостью и признаками дистрофического процесса в мышцах. ВМД имеют частоту встречаемости 1–9 на 100 тыс. человек и составляют 14% случаев врожденной мышечной гипотонии. Наиболее распространенной формой ВМД является мерозин-негативная ВМД — одна из наиболее тяжелых и гетерогенных форм врожденных миопатий. Она характеризуется отсутствием $\alpha 2$ -цепи ламинина в базальной мембране мышечного волокна и вызвана мутациями в гене *LAMA2*. Для мерозин-негативной ВМД типичны значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, характерные изменения белого вещества на МРТ головного мозга, быстрое формирование контрактур крупных суставов, респираторной недостаточности, а также, в большинстве случаев, отсутствие самостоятельной ходьбы. В последнее время все больше сообщается о формах мерозин-дефицитной МД, вызванных частичной недостаточностью $\alpha 2$ -цепи ламинина, с поздним дебютом и более мягкими клиническими проявлениями.

Молекулярно-генетические особенности

Ген *LAMA2* имеет размер 633.42 kb и локализуется на хромосоме 6q22.33 [1]. Патогенные мутации в гене *LAMA2*, который кодирует $\alpha 2$ -цепь ламинина (OMIM 156225), вызывают группу заболеваний, обозначаемых как *LAMA2*-связанные мышечные дистрофии.

Большая часть пациентов с мутациями в гене *LAMA2* имеют фенотип ВМД тип 1А (мерозин-негативная ВМД, MDC1A, OMIM 607855). Мерозин-негативная ВМД типа 1А занимает 1-е место среди ВМД в западных странах, составляя от 10% [2] до 37,4% [3] случаев ВМД. Это первая ВМД, для которой было дано клиническое и генетическое описание.

Патогенез

Мерозин (другие названия — ламинин- $\alpha 2$, ламинин-211) является белком экстрацеллюлярного матрикса скелетных мышц. Он относится к ламининам — крупным гликопротеинам, играющим важнейшую роль в формировании базальной мембраны и поддержании ее структуры. Ламинины состоят из трех субъединиц: тяжелой (α) и двух легких — β и γ . У млекопитающих насчитывается 5 различных α -цепей ($\alpha 1$ – $\alpha 5$, кодируемых генами *LAMA1*–*LAMA5*), 4 β -цепи ($\beta 1$ – $\beta 4$, кодируемых генами *LAMB1*–*LAMB4*) и 3 γ -цепи ($\gamma 1$ – $\gamma 3$, кодируемых генами *LAMC1*–*LAMC3*). В настоящий момент описано 15 ламининов, отличающихся набором субъединиц и функций.

Фундаментальная роль ламининов — создание первичного каркаса, за счет которого происходит при-

крепление внеклеточного матрикса к поверхности клетки и который служит субстратом для прикрепления других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в особенности коллагенов и нидогенов. Поскольку очень важна функция этих гликопротеинов для поддержания взаимодействия клеток и внеклеточного вещества, дефицит любого из ламининов приводит к тяжелым последствиям для организма. Например, эмбрионы, имеющие дефект $\gamma 1$ -субъединицы (кодируется геном *LAMC1*, входит в состав 10 различных ламининов), являются нежизнеспособными и погибают на преемплантационной стадии [4].

Мерозин экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, но также содержится в шванновских клетках, коже, синаптической базальной мембране периферических нервов, сердце, трофобласте [5]. Он состоит из трех цепей: $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\gamma 1$ (рис. 1), откуда другие его названия: ламинин-211, ламинин-2, ламинин- $\alpha 2$,

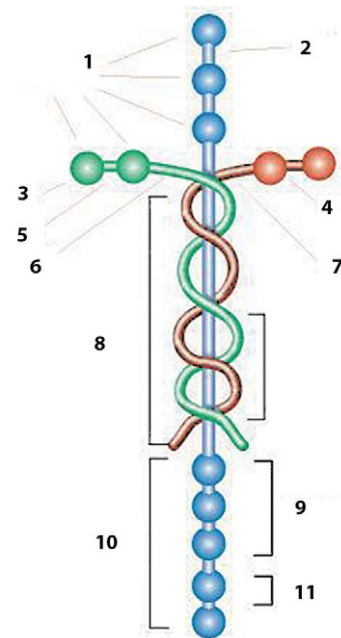


Рис. 1. Схематичное изображение структуры мерозина (ламинина- $\alpha 2$).

1 — глобулярные домены; 2 — α -цепь; 3 — β -цепь; 4 — γ -цепь; 5 — коллаген-связывающий участок; 6 — участок связывания с клеткой; 7 — энтактин-связывающий участок; 8 — α -спиральный участок; 9 — интегрин-связывающий участок; 10 — глобулярные участки; 11 — дистрогликан-связывающий участок.

Источник: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/life-science/metabolomics/enzyme-> в модификации <http://www.neurosar.ru/врождённые-мышечные-дистрофии>.

Fig. 1. Schematic representation of the structure of merosin (laminin $\alpha 2$).

1 — globular domains; 2 — α -chain; 3 — β -chain; 4 — γ -chain; 5 — collagen-binding site; 6 — site of binding to the cell; 7 — entactin-binding site; 8 — α -helical section; 9 — integrin-binding site; 10 — globular sites; 11 — distroglycan-binding site.

Source: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/life-science/metabolomics/enzyme->, as modified by <http://www.neurosar.ru/врождённые-мышечные-дистрофии>.

Lm-211. Именно дефекты $\alpha 2$ -цепи, кодируемой геном *LAMA2*, приводят к заболеванию. Учитывая этот факт, предложено говорить не о дефиците мерозина, а о дефиците ламинина- $\alpha 2$, поскольку данная формулировка более специфична и исключает случаи вторичного дефицита мерозина (например, при дистрогликанопатиях) [6].

Ламинин-211 отвечает за инициацию сборки базальной мембраны. Это, в первую очередь, достигается за счет прикрепления мерозина к рецепторам α -дистрогликана и интегрину $\alpha 7 \beta 1$, полимеризации и связывания с нидогенами и другими структурными компонентами экстрацеллюлярного матрикса. При *LAMA2*-дефицитной ВМД ламинин-211 заменяется на ламинин-411, который экспрессируется в эмбриональном периоде. Однако ламинин-411 не обладает способностью полимеризоваться и связываться с рецепторами, что приводит к ослаблению структуры базальной мембраны и объясняет тяжелый фенотип заболевания [4].

Наследование

Мерозин-дефицитная МД имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, т.е. для развития заболевания необходимо наличие гомозиготной или 2 компаунд-гетерозиготных мутаций. В гене *LAMA2* присутствуют все возможные варианты мутаций. Согласно Лейденской открытой генетической базе данных, мутации в гене *LAMA2* распределяются так:

- однонуклеотидные замены — 59,6%;
- малые делеции — 24,9%;
- малые инсерции — 8,7%;
- большие делеции и дупликации — 6,2%;
- делеции/инсерции — 0,6% [1].

Клинические проявления

Клинические проявления *LAMA2*-связанной МД варьируют от тяжелой ВМД (ВМД 1А типа) с ранним началом до относительно легкого течения МД с поздним дебютом, имеющей фенотип конечностно-поясных (КП) МД.

ВМД 1А типа (OMIM 607855)

Дебют заболевания происходит либо внутриутробно и проявляется слабым шевелением плода, либо — с рождения или в первые месяцы жизни. Дети с тяжелым фенотипом имеют симптомокомплекс «вялый ребенок»: выраженную мышечную гипотонию, бедные спонтанные движения, отсутствие рефлексов новорожденного, тихий плач, трудности сосания и глотания, синдром дыхательных расстройств [2, 7]. Мышечная слабость преобладает в лицевой, аксиальной и проксимальной мускулатуре. Задержка моторного развития становится заметна с первых месяцев жизни. Подавляющее большинство детей не осваивают самостоятельную ходьбу. Все пациенты в повседневной активности применяют миопатические приемы в той

или иной степени: при ходьбе, вставании с пола, присаживании, поворотах в кровати и т.д. [7]. У ряда пациентов встречается птоз и офтальмоплегия, которые обычно становятся заметны к 2 годам [1, 8]. Слабость лицевой мускулатуры и макроглоссия приводят к формированию характерного вида с ребенка с открытым ртом и высунутым языком (миопатическое лицо) [9].

Интеллект у большинства больных не страдает, тем не менее небольшая доля пациентов (8–20% случаев) имеют умственную отсталость и эпилепсию [10]. Нарушение когнитивных функций, наблюдаемое менее чем у 7% пациентов, варьирует от легкой умственной отсталости до коммуникативных трудностей [6]. Эти нарушения часто связаны со структурными дефектами в головном мозге [10]. Обычно основными видами эпилептических приступов при МД-ВМД являются абсансы, атипичные абсансы, фокальные приступы с или без вторичной генерализации [10, 11]. У пациентов с кортикальными дисплазиями могут развиваться рефрактерные судороги [12].

Дыхательная недостаточность и нарушения вскармливания усугубляют тяжесть течения заболевания. Респираторные нарушения, часто требующие вентилиационной поддержки, наиболее выражены при рождении или в первые годы жизни [6]. Они вызваны слабостью дыхательной мускулатуры, диффузной мышечной гипотонией и быстрой утомляемостью. Формирующаяся деформация позвоночника усугубляет альвеолярную гиповентиляцию, а рецидивирующие инфекции дыхательных путей приводят к обструкции бронхов, развитию ателектазов и увеличивают риск острой респираторной недостаточности. Эти изменения, как правило, стабилизируются в первые годы жизни, вероятно, в результате улучшения мышечного тонуса [6].

Часто встречаются нарушения питания, включающие нарушения глотания, трудности с жеванием, увеличенное время кормления, гастроэзофагеальный рефлюкс. Все это приводит к плохой прибавке веса и зачастую к необходимости энтерального питания на 1-м году жизни [12]. Большая часть пациентов имеют сниженные показатели массы тела, у половины пациентов эта цифра опускается ниже 3-го центиля при нормальном показателе роста [7]. Гастроэзофагеальный рефлюкс повышает риск аспираций и рецидивирующих дыхательных инфекций.

Деформации позвоночника проявляются в нарастающей ригидности шейного отдела, формировании грудного и поясничного лордоза с сопутствующим сколиозом или без него. Нередко отмечаются врожденные деформации грудной клетки и стоп. Для пациентов с ВМД 1А типа характерно раннее возникновение контрактур и быстрое их прогрессирование. Первоначально ограничения движений формируются в голеностопных, локтевых, тазобедренных и коленных суставах, позже вовлекаются височно-нижнечелюстные, плечевые суставы и шейный отдел позвоночника.

У части пациентов отмечается гиперэкстензия в фаланговых суставах [6].

LAMA2-связанная МД с поздним дебютом (OMIM 618138)

В последнее время, благодаря широко используемой гистологической и генетической диагностике, все чаще выявляются случаи МД-МД с поздним началом заболевания и фенотипом КП-МД. Недавно опубликована уточненная классификация КП-МД, в которой данная форма обозначена как LGMD R23 (limb-girdle muscular dystrophy, autosomal recessive, type 23) [13]. N. Lokken и соавт. [9] провели биопсию мышечной ткани 12 пациентам с неясными КП-МД. У 3 пациентов был обнаружен частичный дефицит мерозина, что составило 2,3% зарегистрированных в этом центре случаев КП-МД [9].

Срок дебюта данной формы варьирует от первых месяцев жизни до взрослого возраста, приходится в среднем на первое десятилетие жизни. Был описан пациент с началом заболевания в 56 лет [9]. Для пациентов характерны задержка моторного развития, но с достижением самостоятельной ходьбы, ригидность позвоночника, псевдогипертрофии четырехглавых и икроножных мышц [14], выраженные контрактуры в суставах, особенно в локтевых [15]. Мышечная слабость преобладает преимущественно в проксимальной и аксиальной мускулатуре с формированием «крыловидных» лопаток, деформаций позвоночника [14], однако встречаются пациенты с дистальной мышечной слабостью [16]. Это объясняется возможной гипо/демиелинизацией периферических нервов вследствие снижения экспрессии ламинина- $\alpha 2$ в шванновских клетках, которая становится заметна при мягком течении

заболевания и не очевидна при более тяжелой форме [1]. Дыхательная недостаточность не характерна. Проявления эпилепсии и когнитивные нарушения редки и сходны с таковыми при врожденных формах.

Поражения сердца встречаются у трети пациентов (35%) и часто бывают субклиническими [2]. Среди них отмечаются снижение фракции выброса [10], гипокинезия левого желудочка, пролапс митрального клапана с регургитацией, синусовая тахикардия [12]. Однако у ряда пациентов сердечные нарушения имеют более серьезные проявления в виде дилатационной кардиомиопатии и желудочковой тахикардии, требующих имплантации кардиовертер-дефибриллятора [14].

Диагностика

Диагноз МД-МД ставится на основании характерных клинических проявлений, высокого уровня КФК в крови (обычно больше 5 нормативных значений, особенно в первые 2 года жизни) [17] и изменений на МРТ головного мозга.

Электронейромиографическое исследование регистрирует мышечный тип изменений, также могут выявляться признаки поражения периферических нервов: демиелинизирующая невропатия со сниженными скоростями распространения возбуждения [18].

Важным диагностическим признаком МД-ВМД являются изменения на МРТ головного мозга в виде диффузного повышения сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR (рис. 2). Эти проявления обусловлены увеличением содержания воды в белом веществе головного мозга в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за дефицита ламинина- $\alpha 2$ в базальной мембране кровеносных сосудов головного мозга [19, 20]. Данные изменения обнаруживаются после 6 мес жизни ребенка (часто до 12 мес) и сохраняются на протяжении всей жизни [21]. Также в 4–5% случаев отмечаются структурные дефекты головного мозга в виде кортикальных дисплазий, полимикрогирии, агирии, пахигирии (чаще в затылочных отделах), гипоплазии ствола и/или мозжечка [6, 22].

Для картины МРТ верхних и нижних конечностей характерны поражение ягодичных и большой приводящей мышц, бицепса бедра, а также дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы руки (рис. 3) [18].

При проведении *биопсии* мышечной ткани обнаруживаются признаки дистрофических изменений: участки некроза, регенерации, хронического воспаления и фиброза [1, 6].

Иммуногистохимически определяется полное или частичное отсутствие ламинина- $\alpha 2$ в мышцах (рис. 4) [24]. Для оценки снижения экспрессии ламинина- $\alpha 2$ используют антитела к длинному фрагменту (300 кД). С целью дифференцировки парциального и вторичного дефицита мерозина применяют дополнительно антитела к гликозилированным эпитопам α -дистрогликана. При первичном дефици-

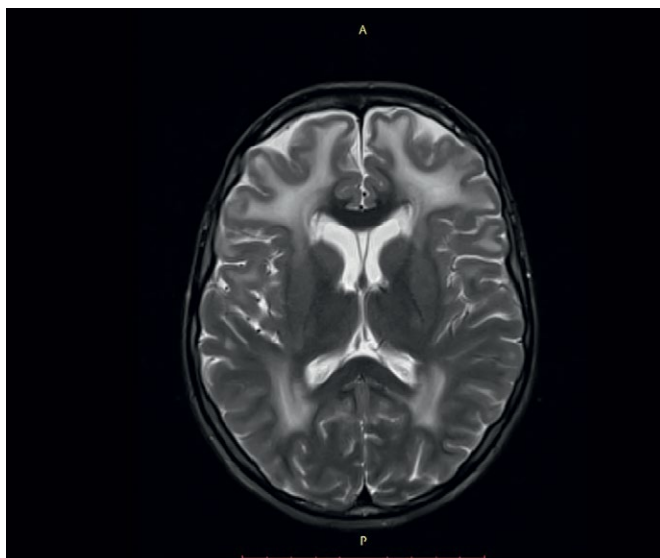


Рис. 2. МРТ головного мозга.

Fig. 2. Brain MRI.

те ламинина- $\alpha 2$ также увеличивается окрашивание ламининов- $\alpha 4$ и - $\alpha 5$ вследствие компенсаторного повышения их экспрессии [6].

Генетическое исследование является конечной точкой диагностики [25]. Проводится секвенирование гена *LAMA2*. Для подтверждения диагноза необходимо выявление гомозиготной или двух компаунд-гетерозиготных мутаций. В случае обнаружения только одной точечной мутации в гетерозиготном состоянии при наличии характерной клинической картины или значимого повышения уровня КФК в крови и гиперсигнала от белого вещества на T2 по данным МРТ головного мозга целесообразно проведение хромосомного микроматричного анализа с целью поиска крупных делеций и дупликаций, которые встречаются с высокой частотой — по разным данным, от 18% [26] до 30–40% [18] мутаций в гене *LAMA2*.

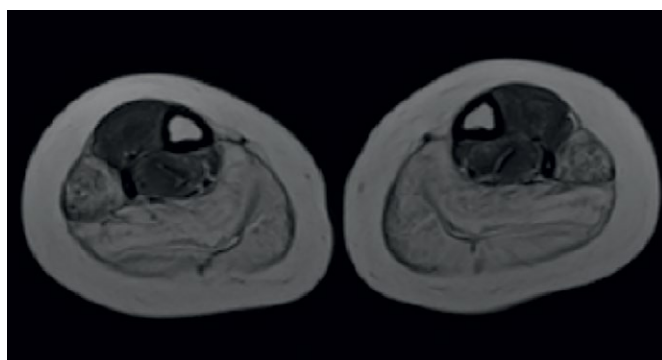


Рис. 3. МРТ мышц.

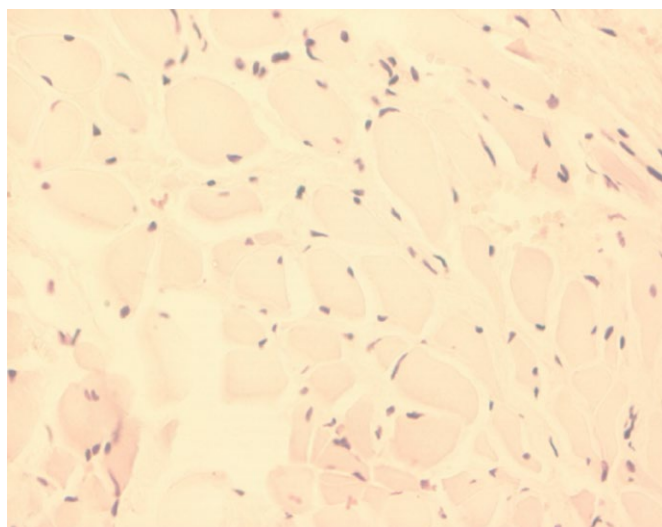
Fig. 3. Muscle MRI.

Корреляции генотипа и фенотипа

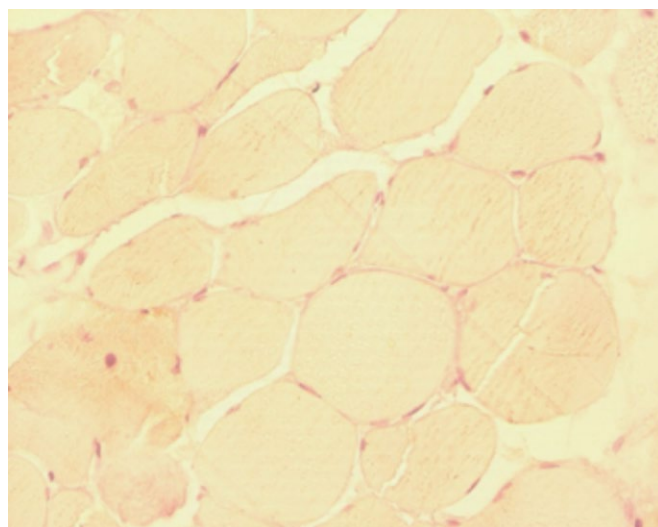
Прогноз тяжести заболевания зависит от возраста дебюта первых симптомов, наличия или отсутствия экспрессии ламинина- $\alpha 2$ при проведении иммуногистохимического тестирования мышечного биоптата, типа мутации и ее влияния на функцию белка [6]. Для МД-МД приобретение навыка самостоятельной ходьбы является критически важной клинической характеристикой тяжести заболевания [1].

Фенотип ВМД 1А типа ассоциирован с мутациями, приводящими к прекращению синтеза белка. В основном, это нонсенс-варианты, при которых формируется стоп-кодон. Для таких пациентов характерно тяжелое течение заболевания с ранним началом, дыхательными нарушениями, часто с необходимостью респираторной поддержки, отсутствием самостоятельной ходьбы [4]. По данным биопсии определяется полное отсутствие экспрессии ламинина- $\alpha 2$ в мышцах и коже.

Формы заболевания с началом в детском или взрослом возрасте, более мягким течением, достижением навыка самостоятельной ходьбы вызваны гомозиготными или компаунд-гетерозиготными миссенс-заменами, а также крупными делециями с восстановлением рамки считывания [1, 6]. Эти мутации приводят к снижению или почти нормальной экспрессии ламинина- $\alpha 2$ и влияют на полимеризацию мерозина [4]. Большинство исследований подтверждают прямую корреляцию генотипа и фенотипа [9] [1]. Несмотря на это F. Geranmayeh и соавт. [12] сообщили о семье, члены которой имели гомозиготные миссенс-мутации в гене *LAMA2*, при этом не все приобрели способность самостоятельной ходьбы.



a/a



b/b

Рис. 4. Биопсия мышечной ткани (иммуногистохимическое исследование).

a — отсутствие мерозина в мышцах при окрашивании; б — нормальная мышечная биопсия.

Fig. 4. Muscle biopsy (immunohistochemical study).

a — absence of merosin in muscles under staining ; b — normal muscle biopsy.

Дифференциальный диагноз

Мерозин-негативную ВМД следует дифференцировать с заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью и гипотонией с первых месяцев жизни. В первую очередь, это другие формы врожденных миопатий (ВМД Ульриха, синдром ригидного позвоночника, болезнь центрального стержня, немалиновая, центронуклеарная миопатии, дистрогликанопатии, ВМД Фукуямы), врожденные миастенические синдромы, спинальная мышечная атрофия [27]. Отличительными чертами ВМД 1А типа являются наиболее высокие среди всех врожденных миопатий показатели КФК, превышающие норму в 2–17 раз [17], и изменения на МРТ головного мозга (гиперинтенсивный сигнал от белого вещества в режиме T2, структурные аномалии). При ВМД Фукуямы и дистрогликанопатиях может отмечаться частичный дефицит мерозина, выявляемый при биопсии мышечной ткани; антитела к длинному фрагменту $\alpha 2$ -цепи ламинина помогают отличить первичный дефицит мерозина от вторичного. Структурные изменения головного мозга, встречающиеся при ВМД с дефектами гликозилирования (мышечно-глазо-мозговой синдром, ВМД Фукуямы, синдром Уокера–Варбурга), обычно более значительны и сопровождаются грубой задержкой психического развития и высокой частотой развития эпилепсии [2]. Сочетание задержки развития и изменений на МРТ нередко заставляет дифференцировать ВМД 1А типа с лейкодистрофиями [18]. Высокий уровень КФК, медленное прогрессирование со стабилизацией состояния после 1-го года жизни при мерозин-негативной ВМД и, напротив, быстрое неуклонно прогрессирующее течение, характерное для лейкодистрофий, помогают различить эти два состояния.

Дифференциальный диагноз поздних форм *LAMA2*-связанной МД более затруднителен. I. Nelson и соавт. [14] сообщили о 4 пациентах, двое из которых наблюдались с диагнозом миопатии Бетлема, двое — с миодистрофией Эмери–Дрейфуса. У пациентов с диагнозом миопатии Бетлема определялся типичный фенотип коллагенопатии (кожные изменения, контрактуры крупных суставов). Пациенты с миодистрофией Эмери–Дрейфуса имели контрактуры в локтевых суставах, дилатационную кардиомиопатию и тяжелые нарушения сердечного ритма в виде желудочковой тахикардии и фибрилляции. Картина МРТ мышц, повышение уровня КФК в крови также соответствовали предполагаемым диагнозам. Двое наблюдаемых страдали фармакорезистентной эпилепсией. При проведении МРТ головного мозга патологические изменения выявлены у 3 человек. Всем пациентам было проведено генетическое тестирование, при котором обнаружены гомозиготные (2 случая) и компаунд-гетерозиготные (2 случая) мутации в гене *LAMA2*. На основании этого наблюдения авторами было предложено всем больным миопатией, в том числе взрослым, имеющим

контрактуры в крупных суставах, изменения на МРТ головного мозга и даже изолированную кардиомиопатию, включать в диагностический поиск ген *LAMA2* [14]. Также мягкие формы иногда приходится дифференцировать с невропатиями, при которых поражение нервов выходит на передний план в клинической картине, а легкая проксимальная мышечная слабость мало беспокоит пациентов и выявляется лишь при неврологическом тестировании [15].

Тактика ведения пациентов

В 2010 г. был опубликован Международный консенсус по стандартам лечения пациентов с ВМД, в котором подробно описаны объем и порядок оказания необходимой им помощи [11]. Дети должны наблюдаться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей педиатра, невролога, ортопеда, пульмонолога, диетолога, кардиолога, физического терапевта. Пациенты до 1 года и старше с тяжелыми или прогрессирующими формами (рефрактерные эпилептические приступы, тяжелая гипотония, нутритивные проблемы) должны осматриваться специалистами каждые 3–4 мес. Дети старше 1 года в стабильном состоянии нуждаются в рутинном обследовании каждые 4–6 мес. Обследование включает в себя оценку статуса питания, сердечной функции и ортопедических осложнений, выявление гастроэзофагального рефлюкса, проведение функциональных легочных тестов, ночной пульсоксиметрии или полисомнографии ослабленным детям с рецидивирующими респираторными инфекциями.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ВМД не приобретают навык самостоятельной ходьбы и имеют прогрессирующее снижение мышечной массы, часто такие дети имеют низкий вес. Консультации гастроэнтеролога, диетолога рекомендованы 2 раза в год. Целью не является нормализация массы тела до стандартных значений, достаточна положительная динамика в ежегодной прибавке веса. Адекватное увеличение веса у таких детей может быть достигнуто дополнительным приемом гиперкалорийных смесей. Пациентам с нарушениями глотания, гастроэзофагальным рефлюксом, аспирационными пневмониями могут потребоваться установка назогастрального зонда или чрескожной гастростомы.

Посещение пульмонолога для оценки дыхательной функции должно быть как минимум ежегодным. Респираторные тесты включают в себя спирометрию и оценку эффективности кашля, проводятся с 4–6 лет. Показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <60% от прогнозируемого значения связаны с нарушениями дыхания во сне, ФЖЕЛ <40% от возрастной нормы связано с высоким риском ночной гиповентиляции [6]. Таким пациентам обязательно измерение уровня сатурации и гиперкапнии во время ночного сна, при патологических показателях — проведение неинвазивной вентиляции легких.

Больным с выраженными деформациями позвоночника, рецидивирующими дыхательными инфекциями рекомендовано проведение КТ грудной клетки для оценки наличия хронических ателектазов и компрессии дыхательных путей телами позвонков.

Занятия с физическим терапевтом направлены на уменьшение мышечной гипотонии, увеличение двигательных возможностей пациента, предотвращение контрактур и респираторной дисфункции. Они включают ежедневную вертикализацию в ортопедических аппаратах, упражнения на растяжку и плавание в бассейне.

Осмотр ортопедом и проведение рентгенографии позвоночника должны осуществляться, как минимум, раз в год. Более частая оценка оправдана в периоды быстрого роста и прогрессирования деформаций позвоночного столба. Ортезы и тьюторы используются для предотвращения прогрессирования деформаций суставов, обязательно использование корсета для поддержания осанки.

Кардиологическое обследование в отсутствие жалоб проводится в 5 и 10 лет, затем каждые 2 года и включает в себя электрокардиографию и эхокардиографию. Пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью, находящимся на аппаратной вентиляционной поддержке, обязательно ежегодное проведение эхокардиографии. Пациентам с жалобами на учащенное сердцебиение, повышенную утомляемость дополнительно проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Стратегии терапии

В настоящий момент исследуются несколько вариантов восстановления структуры базальной мембраны при МД-МД [4]:

Трансгенная экспрессия кДНК, кодирующей ламинин- $\alpha 1$, с использованием промотора куриного β -актина (CAG). Проводилась на мышинной модели dy3K/dy3K, у которой отмечено существенное восстановление мышц и периферических нервов с повышением силы. Эти исследования доказали, что ламинин- $\alpha 1$ может полностью заменить ламинин- $\alpha 2$ [28]. Однако этот подход не может быть применен в качестве генной терапии для доставки вирусными векторами, поскольку кДНК белка ламинина слишком велика.

Парентеральное введение рекомбинантного ламинина-111. Трудности применения у человека также заключаются в большом размере белка.

Использование линкерных белков. У пациентов с МД-МД увеличена экспрессия ламинина-411, однако этот белок имеет низкое сродство с α -дистрогликаном и $\alpha 7 \beta 1$ -интегрином. Была разработана уменьшенная версия белка агрина (мини-агрин, или mag), который значительно улучшает связывание с α -дистрогликаном.

Инициация полимеризации ламинина. Для восстановления полимеризации ламинина был создан линкерный белок, состоящий из фрагментов ламини-

на и нидогена α LNNd). Отмечено восстановление силы у мышей dy2J/dy2J, редукция фиброза по данным гистологии. Данный вариант лечения подходит лишь для малой группы пациентов, у которых экспрессия ламинина- $\alpha 2$ снижена незначительно.

Использование технологий CRISPR/Cas9. Отмечено восстановление синтеза полноразмерного ламинина- $\alpha 2$ в мышинной модели dy2J/dy2J, повышение силы мышц, уменьшение фиброза. Учитывая многообещающие результаты, финансирование и дальнейшая разработка технологий LAMA2 CRISPR является одной из приоритетных задач исследований.

Помимо лечения, направленного на восстановление структуры базальной мембраны, разрабатывается терапия по предотвращению последствий повреждения мышц. Завершена I фаза открытого клинического исследования препарата омигаприла для пациентов с LAMA2- и COL6-связанными мышечными дистрофиями (CALLISTO). Омигаприл является ингибитором апоптоза, блокируя глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Он уменьшает потерю массы, дегенерацию мышечных волокон, особенно в дыхательной мускулатуре, что способствует улучшению респираторных функций и профилактике осложнений [29]. Другой препарат — лозартан — является блокатором рецепторов ангиотензина II типа I. Он влияет на активность трансформирующего фактора роста, уменьшая фиброз и улучшая клинические проявления [30]. Другие препараты (бортезомид, преднизолон) не показали свою эффективность или имели значительные побочные эффекты при ВМД 1A типа [4].

Несмотря на то что методы терапии, направленные на восстановление структурного дефекта, показывают более значимую степень клинического улучшения у пациентов с МД-МД, чем препараты патогенетической терапии, нельзя быть уверенными, что один метод лечения окажется достаточным для пациентов. Вероятно, наиболее успешными могут оказаться протоколы с комбинацией этих двух групп терапии [4].

Заключение

МД-ВМД является самой распространенной формой среди ВМД. Она крайне гетерогенна генетически и клинически, проявляясь в подавляющем большинстве случаев, тяжелыми неамбулаторными фенотипами с полным отсутствием экспрессии мерозина в тканях, но также встречаются и легкие КП-формы с поздним дебютом заболевания, связанные со сниженным содержанием ламинина- $\alpha 2$ в мышцах и периферических нервах. Такая гетерогенность ведет к трудностям диагностики, особенно нетяжелых форм болезни. Знание особенностей клинического течения и патогенеза LAMA2-связанных мышечных дистрофий особенно актуально в условиях активно разрабатываемых специфических методов их терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314-37. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.23599>
- Iannaccone S.T., Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2013; 19(6 Muscle Disease): 1509-34. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.CON.0000440658.03557.f1>
- Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M., Astrea G., Hudson J., Scoto M., et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(9): 793-803. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.008>
- Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 174-87. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
- Allamand V., Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for alpha2 chain of laminin). *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(2): 91-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200743>
- Quijano-Roy S., Sparks S.E., Rutkowski A. LAMA2-Related Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Влодавец Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка ее эффективности при врожденных миопатиях у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
- Xiong H., Tan D., Wang S., Song S., Yang H., Gao K., et al. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2015; 87(3): 233-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/cge.12366>
- Løkken N., Born A.P., Duno M., Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2015; 52(4): 547-53. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24588>
- Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J. Med. Genet.* 2001; 38(10): 649-57. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmg.38.10.649>
- Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A., Sejersen T., Bellini J., Battista V., et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J. Child Neurol.* 2010; 25(12): 1559-81. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073810381924>
- Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(4): 241-50. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.02.001>
- Заваденко Н.Н., Влодавец Д.В. Л.О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(1): 64-72. DOI: <http://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72>
- Nelson I., Stojkovic T., Allamand V., Leturcq F., Bécane H.M., Babuty D., et al. Laminin α 2 deficiency-related muscular dystrophy mimicking Emery-Dreifuss and collagen VI related diseases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015; 2(3): 229-40. DOI: <http://doi.org/10.10323/JND-150093>
- Chan S.H.S., Foley A.R., Phadke R., Mathew A.A., Pitt M., Sewry C., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(8): 677-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.008>
- Kevelam S.H., van Engelen B.G., van Berkel C.G., Küsters B., van der Knaap M.S. LAMA2 mutations in adult-onset muscular dystrophy with leukoencephalopathy. *Muscle Nerve.* 2014; 49(4): 616-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24147>
- Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2008; 74(6): 502-12. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>
- Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. и др. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(3): 83-9.
- Alkan A., Sigirci A., Kutlu R., Aslan M., Doganay S., Yakinci C. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *J. Child Neurol.* 2007; 22(5): 655-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807303219>
- Leite C.C., Reed U.C., Otaduy M.C., Lacerda M.T., Costa M.O., Ferreira L.G., et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2005; 235(1): 190-6. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiol.2351031963>
- Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H. The extracellular matrix protein laminin α 2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J. Neurosci.* 2014; 34(46): 15260-80. DOI: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014>
- Vigliano P., Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13(1): 72-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.010>
- Liang Y., Li G., Chen S., He R., Zhou X., Chen Y., et al. Muscle MRI findings in a one-year-old girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A due to LAMA2 mutation: a case report. *Biomed. Rep.* 2017; 7(2): 193-6. DOI: <http://doi.org/10.3892/br.2017.935>
- Козина А.А., Шаталов П.А., Баранич Т.И., Артемьева С.Б., Куприянова А.Г., Барышникова Н.В. и др. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с морфологической картиной врожденной стержневой миопатии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019; (2): 17-24. DOI: <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.034>
- Мутвин Г.Р., Жилина С.С., Заваденко Н.Н., Беленикин М.С. *Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием*. М.; 2015.
- Gavassini B.F., Carboni N., Nielsen J.E., Danielsen E.R., Thomsen C., Svenstrup K., et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Muscle Nerve.* 2011; 44(5): 703-9. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.22132>
- Falsaperla R., Praticò A.D., Ruggieri M., Parano E., Rizzo R., Corsello G., et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42(1): 78. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0289-9>
- Gawlik K.I., Harandi V.M., Cheong R.Y., Petersén Å., Durbeek M. Laminin α 1 reduces muscular dystrophy in dy2J mice. *Matrix Biol.* 2018; 70: 36-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.024>
- Yu Q., Sali A., Van der Meulen J., Creeden B.K., Gordish-Dressman H., Rutkowski A., et al. Omigapil treatment decreases fibrosis and improves respiratory rate in dy(2J) mouse model of congenital muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65468. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065468>
- Elbaz M., Yanay N., Aga-Mizrachi S., Brunschwig Z., Kassiss I., Ettinger K., et al. Losartan, a therapeutic candidate in congenital muscular dystrophy: Studies in the dy(2J)/dy(2J) Mouse. *Ann. Neurol.* 2012; 71(5): 699-708. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.22694>

REFERENCES

- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314-37. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.23599>
- Iannaccone S.T., Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2013;

- 19(6 Muscle Disease): 1509-34. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.CON.0000440658.03557.f1>
3. Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M., Astrea G., Hudson J., Scoto M., et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(9): 793-803. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.008>
4. Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 174-87. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
5. Allamand V., Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for alpha2 chain of laminin). *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(2): 91-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200743>
6. Quijano-Roy S., Sparks S.E., Rutkowski A. LAMA2-Related Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
7. Vlodavets D.V. *The clinical significance of mitochondrial changes, the rationale for the use of metabolic therapy and the assessment of its effectiveness in congenital myopathies in children*: Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
8. Xiong H., Tan D., Wang S., Song S., Yang H., Gao K., et al. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2015; 87(3): 233-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/cge.12366>
9. Løkken N., Born A.P., Duno M., Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2015; 52(4): 547-53. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24588>
10. Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J. Med. Genet.* 2001; 38(10): 649-57. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmg.38.10.649>
11. Wang C.H., Bonnemant C.G., Rutkowski A., Sejersen T., Bellini J., Battista V., et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J. Child Neurol.* 2010; 25(12): 1559-81. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073810381924>
12. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(4): 241-50. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.02.001>
13. Zavadenko N.N., Vlodavets D.V. L.O. Badalyan and current progress in the study of hereditary neuromuscular diseases. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2020; 1(1): 64-72. DOI: <http://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72> (in Russian)
14. Nelson I., Stojkovic T., Allamand V., Leturcq F., Bécane H.M., Babuty D., et al. Laminin α 2 deficiency-related muscular dystrophy mimicking Emery-Dreifuss and collagen VI related diseases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015; 2(3): 229-40. DOI: <http://doi.org/10.3233/JND-150093>
15. Chan S.H.S., Foley A.R., Phadke R., Mathew A.A., Pitt M., Sewry C., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(8): 677-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.008>
16. Kevelam S.H., van Engelen B.G., van Berkel C.G., Küsters B., van der Knaap M.S. LAMA2 mutations in adult-onset muscular dystrophy with leukoencephalopathy. *Muscle Nerve.* 2014; 49(4): 616-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24147>
17. Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2008; 74(6): 502-12. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>
18. Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Shchagina O.A., Tiburkova T.B., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (MCMD1A). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110(3): 83-9. (in Russian)
19. Alkan A., Sigirci A., Kutlu R., Aslan M., Doganay S., Yakinci C. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *J. Child Neurol.* 2007; 22(5): 655-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807303219>
20. Leite C.C., Reed U.C., Otaduy M.C., Lacerda M.T., Costa M.O., Ferreira L.G., et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2005; 235(1): 190-6. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiol.2351031963>
21. Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H. The extracellular matrix protein laminin α 2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J. Neurosci.* 2014; 34(46): 15260-80. DOI: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014>
22. Vigliani P., Vigliani P., Dassi P., DiBlasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13(1): 72-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.010>
23. Liang Y., Li G., Chen S., He R., Zhou X., Chen Y., et al. Muscle MRI findings in a one-year-old girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A due to LAMA2 mutation: a case report. *Biomed. Rep.* 2017; 7(2): 193-6. DOI: <http://doi.org/10.3892/br.2017.935>
24. Kozina A.A., Shatalov P.A., Baranich T.I., Artem'eva S.B., Kupriyayeva A.G., Baryshnikova N.V., et al. Clinical and molecular-genetic profiles of patients with morphological indications of congenital multicore myopathy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019; (2): 17-24. DOI: <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.034> (in Russian)
25. Mutovin G.R., Zhilina S.S., Zavadenko N.N., Belenikin M.S. *Signs and Diseases with Traditional and Non-Traditional Inheritance [Priznaki i bolezni s traditsionnym i netraditsionnym nasledovaniem]*. Moscow; 2015. (in Russian)
26. Gavassini B.F., Carboni N., Nielsen J.E., Danielsen E.R., Thomsen C., Svenstrup K., et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Muscle Nerve.* 2011; 44(5): 703-9. DOI: [10.1002/mus.22132](http://doi.org/10.1002/mus.22132)
27. Falsaperla R., Praticò A.D., Ruggieri M., Parano E., Rizzo R., Corsello G., et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42(1): 78. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0289-9>
28. Gawlik K.I., Harandi V.M., Cheong R.Y., Petersén Å., Durbeek M. Laminin α 1 reduces muscular dystrophy in dy2J mice. *Matrix Biol.* 2018; 70: 36-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.024>
29. Yu Q., Sali A., Van der Meulen J., Creedon B.K., Gordish-Dressman H., Rutkowski A., et al. Omigapil treatment decreases fibrosis and improves respiratory rate in dy(2J) mouse model of congenital muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65468. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065468>
30. Elbaz M., Yanay N., Aga-Mizrachi S., Brunschwig Z., Kassis I., Ettinger K., et al. Losartan, a therapeutic candidate in congenital muscular dystrophy: Studies in the dy(2J)/dy(2J) Mouse. *Ann. Neurol.* 2012; 71(5): 699-708. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.22694>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Айсина В.А., Кузенкова Л.М., Кожевникова О.В.

Современные данные о ранней диагностике синдрома Веста. Электроэнцефалографическая эволюция гипсаритмии

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Представлен обзор современных представлений о ранней диагностике синдрома Веста с позиции электроэнцефалографии, характеристики периода прегипсаритмии, предшествующего появлению паттерна гипсаритмии, иллюстрированный примерами собственных наблюдений. Проведены многочисленные исследования клинических проявлений и нейрофизиологических аспектов синдрома Веста после начала клинических проявлений в виде спазмов, описаны варианты трансформации синдрома Веста. С другой стороны, совсем немного было исследований его клинко-электроэнцефалографической эволюции с периода прегипсаритмической стадии. Возможность достоверно идентифицировать этот период-предшественник стала бы первым шагом к ранней диагностике синдрома Веста. Раннее прогнозирование и последующее вмешательство при синдроме Веста будет иметь существенное прогностическое значение. В НМИЦ здоровья детей проведен ретроспективный анализ 68 ЭЭГ-исследований. Основываясь на предварительных данных нашего исследования, можно выделить период продолжительностью 1–3 мес, во время которого у большинства детей ЭЭГ-картина из прегипсаритмической в виде мультирегиональной эпилептиформной активности со средним индексом представленности или региональной эпилептиформной активности в теменно-затылочно-задневисочных отделах с низким индексом представленности меняется на паттерн гипсаритмии. Представляется целесообразным рекомендовать новорожденным детям со структурными нарушениями головного мозга, недоношенным, детям с мультирегиональной эпилептиформной активностью, региональной эпилептиформной активностью в теменно-затылочно-задневисочных отделах (даже низкого индекса) проведение регулярного видео-ЭЭГ-мониторинга не реже 1 раза в 1–2 мес с целью раннего выявления паттерна гипсаритмии и синдрома Веста.

Ключевые слова: ранние эпилептические энцефалопатии; электроэнцефалография; гипсаритмия; прегипсаритмия; синдром Веста; инфантильные спазмы.

Для цитирования: Айсина В.А., Кузенкова Л.М., Кожевникова О.В. Современные данные о ранней диагностике синдрома Веста. Электроэнцефалографическая эволюция гипсаритмии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 169-176. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-169-176>

Для корреспонденции: Айсина Виктория Александровна, младший научный сотрудник, врач функциональной диагностики НМИЦ здоровья детей, e-mail: drvika68@gmail.com

Участие авторов:

Айсина В.А. концепция и дизайн исследования, написание текста, оформление демонстрационных материалов, сбор и обработка материала.
Кузенкова Л.М. редактирование.
Кожевникова О.В. написание текста, редактирование.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.06.2020

Принята к печати: 29.07.2020

Опубликована: 23.09.2020

Victoriya A. Aysina, Lyudmila M. Kuzenkova, Olga V. Kozhevnikova

Current data on early diagnosis of West syndrome. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The review of current ideas about the early diagnosis of West syndrome is presented in terms of electroencephalography data based on a characterization of the period of «prehypsarrhythmia» preceding the appearance of the pattern of hypsarrhythmia. There are considered examples of our observations. Also, our data from a study of a group of children with hypsarrhythmia are described. A lot of studies of clinical manifestations and neurophysiological aspects of West syndrome have been conducted after the onset of clinical manifestations in the form of spasms, and variants of the transformation of West syndrome have been reported. On the other hand, very few studies of its clinical and electroencephalographic evolution have been conducted since the prehypersarhythmic stage. The opportunity to reliably identify this precursor period would be the first step towards early diagnosis of West syndrome. Early prediction and subsequent intervention in West syndrome will have significant predictive value. A retrospective analysis of 68 electroencephalographic studies was conducted at the National Medical Research Center for children's health. Based on the preliminary data of our study, we can distinguish a period of 1 to 3 months, during which in most children, the EEG pattern from "prehypsarrhythmic" in the form of multi-regional epileptiform activity with an average representation index or regional epileptiform activity in the parietal-occipital-posterior parts with a low representation index transforms to a pattern of hypsarrhythmia. It seems appropriate to recommend that newborns with structural brain disorders, premature infants, children with multi-regional epileptiform activity, with regional epileptiform activity in the parietal-occipital-posterior parts (even low index) to be observed with regular video EEG monitoring at least once every 1-2 months, to early detect the pattern of hypsarrhythmia and West syndrome.

Keywords: early epileptic encephalopathies; electroencephalography; hypsarrhythmia; prehypersarhythmia; West syndrome; infantile spasms.

For citation: Aysina V.A., Kuzenkova L.M., Kozhevnikova O.V. Current data on early diagnosis of West syndrome. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)* (In Russian). 2020; 1 (3): 169-176. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-169-176>

For correspondence: Victoriya A. Aysina, MD, junior researcher, functional diagnostic doctor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: drvika68@gmail.com

Contribution.

Aysina V.A. concept and design of research, writing the text, design of demonstration materials, collection and processing of material.
Kuzenkova L.M. editing.
Kozhevnikova O.V. writing, editing.
All co-authors approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: June 29, 2020

Accepted: July 29, 2020

Published: September 23, 2020

Понятие гипсаритмии

Гипсаритмия — паттерн, состоящий из диффузных высокоамплитудных (>300 мкВ) нерегулярных медленных волн, «усеянных» мультирегиональными спайками и острыми волнами с обеих сторон [1]. Это характерный интериктальный электроэнцефалографический паттерн синдрома Веста (СВ) и некоторых других младенческих эпилептических энцефалопатий [2]. СВ является самой частой формой эпилептических младенческих энцефалопатий. В детской популяции встречается с частотой 1 : 2000 новорожденных и характеризуется триадой симптомов: инфантильные спазмы, гипсаритмия на межприступной ЭЭГ, регресс или задержка психомоторного развития [3].

Все большее число факторов, связывают с развитием СВ. Они обычно делятся в зависимости от периода повреждения головного мозга на пренатальные, перинатальные и постнатальные. Среди них перинатальные факторы особо важны, потому что они встречаются относительно чаще и потенциально предотвратимы [4–6]. Прогноз СВ главным образом обусловлен этиологией и сопутствующими патологиями [7]. Однако описаны случаи улучшения неврологических исходов при раннем начале лечения [8]. Lux и соавт. (2005) [9] указывали, что наиболее выраженным эффектом от проводимой терапии был у детей с идиопатической формой СВ, поскольку положительную динамику у детей с симптоматической формой СВ трудно оценить на общем фоне клинических проявлений.

Основная тактика ведения эпилептических младенческих энцефалопатий — мероприятия по наиболее быстрому прекращению эпилептических спазмов и паттерна гипсаритмии на ЭЭГ [8, 10, 11]. Соответственно для своевременного начала лечения необходимо наиболее раннее выявление ЭЭГ-изменений.

Классификация гипсаритмии

Выделяют классический и модифицированный варианты гипсаритмии.

Паттерн классической гипсаритмии впервые описан в 1952 г. F.A. Gibbs и E.L. Gibbs: «Высокоамплитуд-

ные спайки и медленные волны. Спайки периодически варьируют и по продолжительности, и по локализации. В определенный момент они могут быть фокальными и сразу, несколько секунд спустя, приобретать мультифокальный характер. Изредка спайки генерализуются, но они никогда не выглядят как ритмично повторяющийся высокоорганизованный паттерн, который можно было бы спутать с разрядами petit mal. Указанные нарушения устойчивые и в большинстве случаев присутствуют и во время сна, и во время бодрствования».

Как правило, классическая (типичная) гипсаритмия занимает 100% записи ЭЭГ. Классическую гипсаритмию можно описать как генерализованную патологическую активность, без регионального акцента и латерализации (**рис. 1**).

Атипичную, или модифицированную гипсаритмию впервые описали H. Gastaut и соавт. в 1964 г. [12]. Затем в 1984 г. R.A. Hrachovy и соавт. [13] разработали классификацию разных типов модифицированной гипсаритмии. Данная классификация применяется и в наше время и выделяет:

- синхронизированную гипсаритмию, при которой отмечается доминирование синхронизированных медленных волн в сочетании с билатерально-синхронными медленными комплексами пик–волна с формированием генерализованных разрядов. При этом отсутствуют региональный акцент и латерализация (**рис. 2**);
- асимметричную гипсаритмию, которая характеризуется четким преобладанием патологической активности в одном из полушарий (**рис. 3**);
- гипсаритмию с устойчивым фокусом спайков или острых волн (**рис. 4**);
- гипсаритмию с эпизодами уплощения ритмики (**рис. 5**);
- гипсаритмию с высокоамплитудной асинхронной медленноволновой активностью.

В настоящее время классическая гипсаритмия встречается достаточно редко, чаще регистрируется один из вариантов модифицированной гипсаритмии [14, 15].

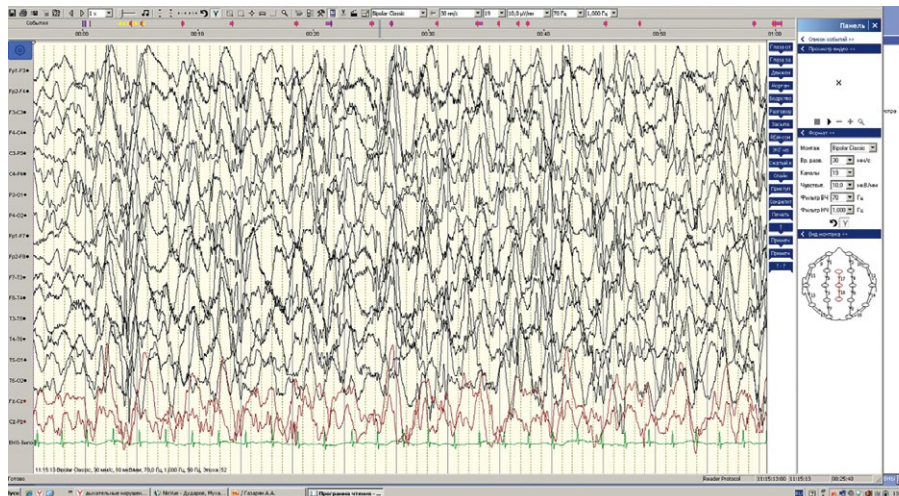


Рис. 1. Классическая гипсаритмия у ребенка 8 мес.

Fig. 1. Classical hypsarrhythmia in a 8-month infant.



Рис. 2. Синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии. Билатерально-синхронные комплексы острая-медленная волна, пик-/полипик-медленная волна у ребенка 9 мес.

Fig. 2. Synchronized version of modified hypsarrhythmia. Bilateral synchronous complexes sharp-slow wave, spike/polyspike – slow wave in a 9-month infant.

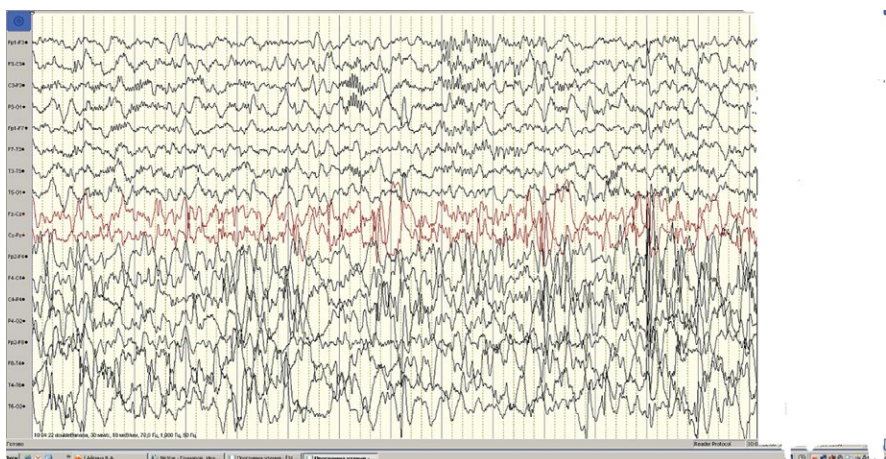


Рис. 3. Монтанж Double Banana. Ассиметричный вариант модифицированной гипсаритмии. Выраженное преобладание эпилептиформной активности (ЭА) в правой гемисфере у ребенка 1 года.

Fig. 3. The Double Banana montage. The asymmetric variant of modified hypsarrhythmia. The pronounced predominance of epileptiform activity (EA) in the right hemisphere in a 1-year-old infant

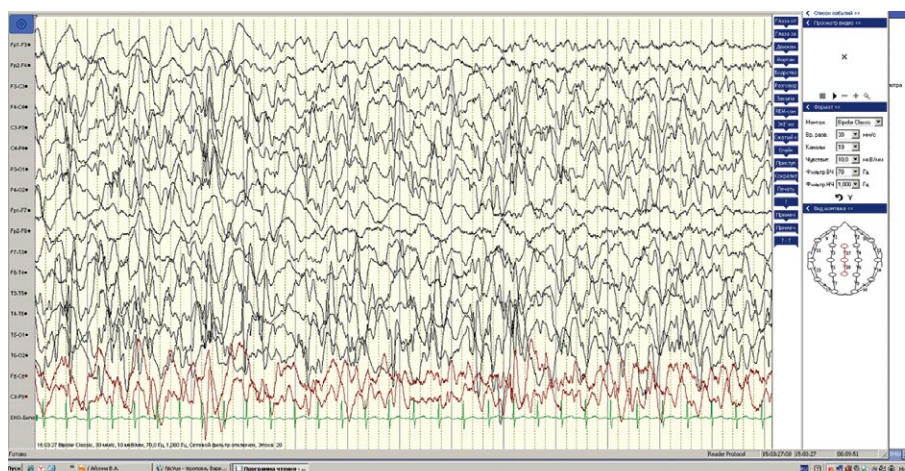


Рис. 4. Вариант модифицированной гипсаритмии с устойчивым фокусом в левой теменно-затылочно-задневисочной области у ребенка 6 мес.

Fig. 4. A variant of modified hypsarrhythmia with a stable focus in the left parietal-occipital-posterior-temporal region in a 6-month-old infant.

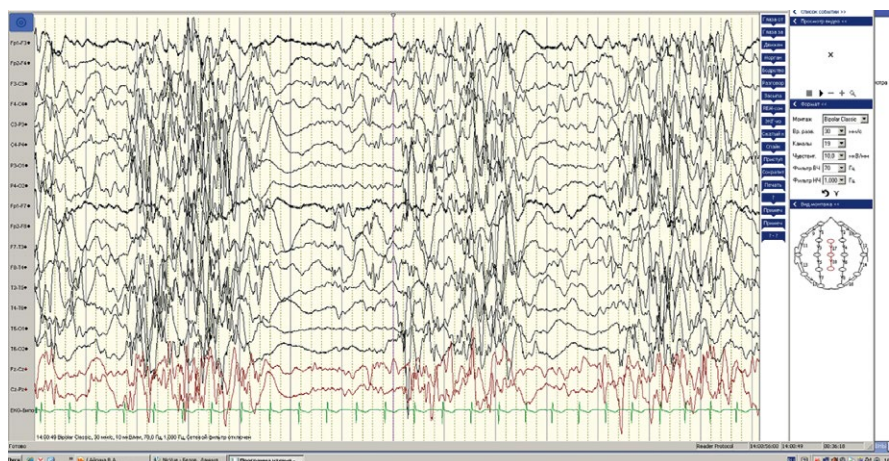


Рис. 5. Вариант модифицированной гипсаритмии с эпизодами уплощения ритмики. Интервалы между вспышками отличаются по продолжительности, часто с включением ЭА на фоне периодов уплощения у ребенка 5 мес.

Fig. 5. A variant of modified hypsarrhythmia with episodes of flattening of the rhythm. The intervals between flashes differ in duration, often with the inclusion of EA against the background of flattening periods in a 5-month infant.

Ранняя диагностика

Проведены многочисленные исследования клинических проявлений и нейрофизиологических аспектов СВ после начала клинических проявлений в виде спазмов, описаны варианты трансформации СВ [16–19]. С другой стороны, совсем немного было исследований его клинко-электроэнцефалографической эволюции с периода прегипсаритмической стадии [20, 21].

В настоящее время ученые пытаются охарактеризовать так называемый период прегипсаритмии, т.е. изменения на ЭЭГ, предшествующие появлению паттерна классической или модифицированной гипсаритмии с помощью последовательных ЭЭГ-исследований.

Возможность достоверно идентифицировать этот период-предшественник стала бы первым шагом к ранней диагностике СВ. Раннее прогнозирование

и последующее вмешательство при СВ будет иметь существенное прогностическое значение [22, 23].

В исследованиях А. Okumura и соавт. (2001) [24] и Suzuki и соавт. (2003) [25] за несколько недель до полного развития гипсаритмии отмечалось появление двусторонних теменно-затылочных комплексов пик–медленная волна.

В работе Н. Philippi и соавт. (2008) [26] была проанализирована 61 ЭЭГ в период прегипсаритмии, авторы определили 3 фазы:

- 1 фаза — «тишина», клинических нарушений не отмечалось. На ЭЭГ при этом регистрировались региональные или мультирегиональные острые волны (<50% от записи ЭЭГ во время non-REM сна). Фонтовая активность ЭЭГ при этом была нормальной в большинстве случаев или с незначительными нарушениями;

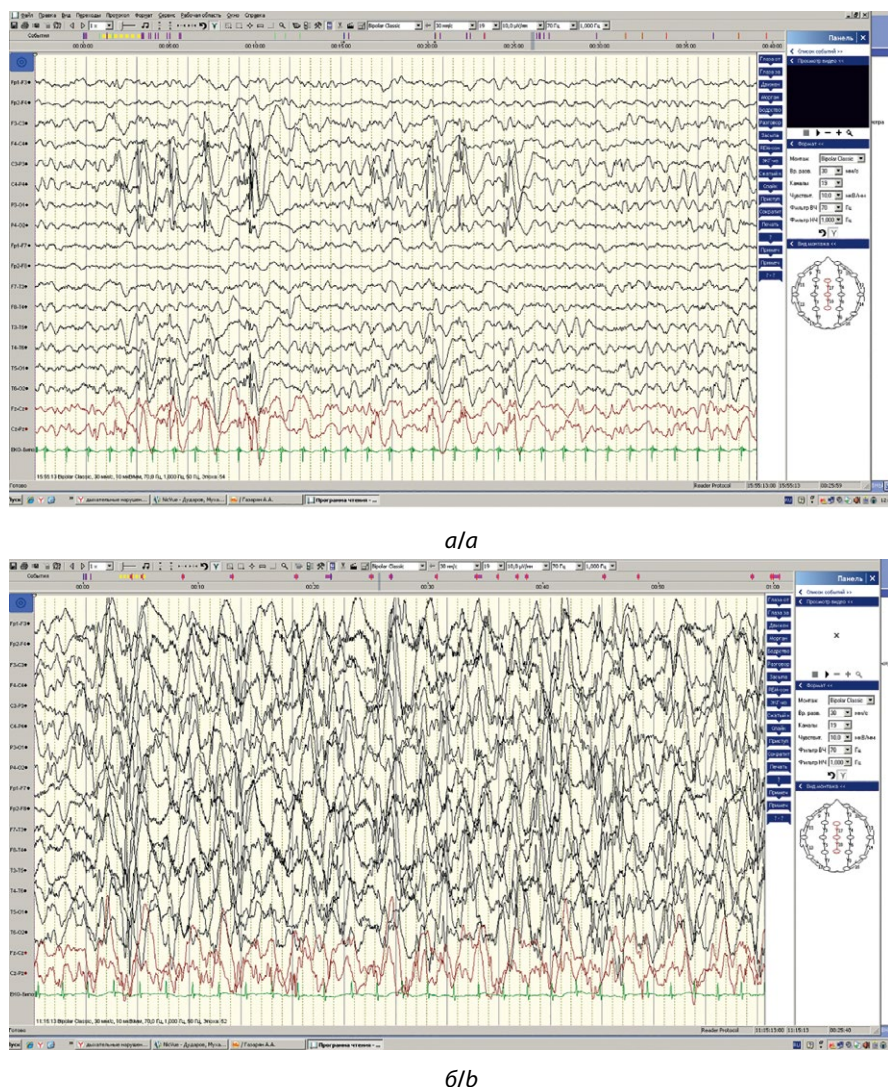


Рис. 6. Мультирегиональная ЭА у ребенка 5 мес (а) и паттерн модифицированной гипсаритмии у того же ребенка через 2 мес (б).
Fig. 6. A multi-regional EA in a child of 5 month (a) and a pattern of modified hypsarrhythmia in the same infant after 2 months (b). Under the Fp1 electrode, there is a flattening of the artifact character.

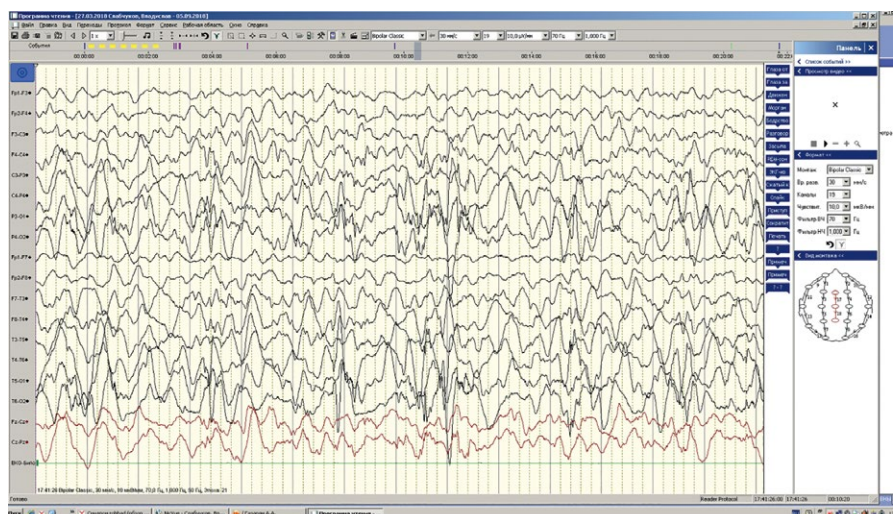
- 2 фаза — начало регресса, клинически отмечалось начало ухудшения психомоторного и предречевого развития, на ЭЭГ доминировали бигемисферные острые волны (50–90% во время non-REM сна). Фоновая активность со значительными нарушениями. Описанная фаза, по-видимому, схожа с модифицированной гипсаритмией. Длительность второй фазы — 2–6 нед;

- 3 фаза — выраженный регресс, клинически отмечалось значительное ухудшение психомоторного развития. При этом на ЭЭГ паттерн классической гипсаритмии.

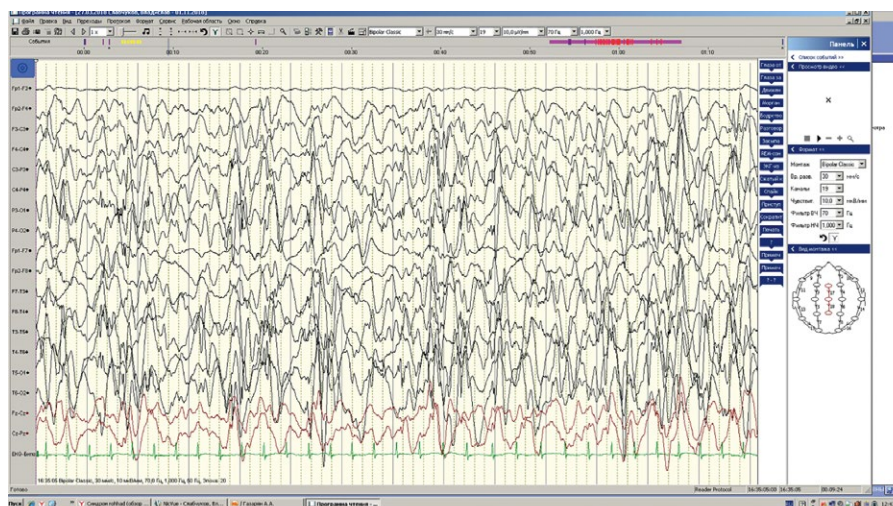
Таким образом, Н. Philippi и соавт. (2008) [26] утверждают, что им удалось выявить высокодинамичный период в ЭЭГ, клинически связанный с началом психического ухудшения, за 3–6 нед до полного развития гипсаритмии. Согласно их результатам, этот период, похоже, является точкой невозврата. У всех младенцев, достигших этого периода, позже развился СВ.

Тем не менее авторы подчеркивают, что гипотеза о том, что паттерн ЭЭГ во время второй фазы является нереверсивным и развивается в гипсаритмию при отсутствии соответствующего лечения, в то время как спонтанная нормализация ЭЭГ 1 фазы никогда не переходит в гипсаритмию, должна оцениваться в дальнейших исследованиях [26].

А. Okumura и соавт. (2001) [24] изучали ЭЭГ-изменения в серии исследований до наступления спазмов у пациентов с СВ, обусловленным перинатальным поражением ЦНС, у большинства их пациентов была обнаружена перивентрикулярная лейкомаляция. У 7 из 27 пациентов с перивентрикулярной лейкомаляцией развился СВ. У 8 из 21 пациентов отмечалось преобладание полиспайк-волновой активности билатерально в теменно-затылочных отделах. У 6 из них вслед за билатеральной теменно-затылочной полиспайк-волновой активностью были зарегистрированы гипсарит-



a/a



b/b

Рис. 7. ЭА в виде сгруппированных комплексов острая–медленная волна, пик-/полипик–медленная волна в затылочно-теменно-затренивисочных отделах у ребенка 6 мес (а) и паттерн типичной гипсаритмии у того же ребенка в 8 мес (б).

Fig. 7. EA in the form of grouped complexes acute-slow wave, spike/polyspike - slow wave in the occipital-parietal-posterior regions in a 6-month infant (a) and a pattern of typical hypsarrhythmia in the same infant at the age of 8 months (b).

мия и спазмы. И, наоборот, СВ не развился ни у кого из 12 пациентов, у которых не была зарегистрирована полиспайк-волновая активность в период новорожденности. Была проведена оценка динамических изменений ЭЭГ в неонатальном периоде у 1 недоношенных детей, у которых позднее развился СВ. Их гестационный возраст составлял 24–32 нед. Перивентрикулярная лейкомаляция была тяжелой у 9 младенцев и легкой — у 2. Корректированный возраст к началу СВ был 6–12 мес у 10 пациентов. У большинства недоношенных детей, у которых в дальнейшем развился СВ, были пренатальные повреждения ЦНС. Частота возникновения СВ была значимо выше у младенцев с ЭА на ЭЭГ [24].

К.Ю. Мухин и соавт. [27] высказали предположение о том, что появление пятиточечных эпилептиформных

комплексов (подобных «роландическим») у детей первых месяцев жизни с гипоксически-ишемическим повреждением ЦНС и лейкопатией является прогностически неблагоприятным. По мнению авторов, данный паттерн в некоторых случаях предшествовал появлению гипсаритмии, но пока этот вопрос изучен недостаточно.

Результаты собственных исследований

В НМИЦ здоровья детей проведен ретроспективный анализ 68 ЭЭГ-исследований у 34 детей (27 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 9 мес до 2 лет 7 мес, которые были обследованы дважды в период от рождения до 3 лет; 20 (58%) детей были недоношенными.

Все 34 ребенка по результатам исследования методами МРТ и УЗИ имели структурные нарушения голов-

ного мозга: у 16 (47%) детей описаны атрофические изменения, у 9 (26%) — перивентрикулярная лейкомаляция, у 9 (26,5%) — различные структурные повреждения (гигромы, внутрижелудочковое кровоизлияние, острое нарушение мозгового кровообращения, задержка миелинизации, порэнцефалические кисты). Все дети имели паттерн модифицированной гипсаритмии.

У 1 (2,9%) пациента клинически не отмечалось эпилептических приступов, в то время как паттерн гипсаритмии уже регистрировался. У остальных 33 детей регистрировались эпилептические приступы: у 30 (88%) детей были эпилептические спазмы, у 2 (6%) детей — фокальные тонические приступы и у 1 (3%) — фокальные клонические приступы.

У 15 (44%) детей во время первого исследования паттерн гипсаритмии отсутствовал и жалоб на эпилептические приступы не было. Таким образом, период их первого исследования можно назвать пре-гипсаритмическим. Из этих пациентов 12 (80%) были недоношенными. У 10 (67%) детей во время ЭЭГ-исследования в периоде пре-гипсаритмии был зарегистрирован средний индекс мультирегиональной ЭА 30–40%, у 4 (33%) детей — региональная ЭА с низким индексом представленности, у 1 (8%) ребенка ЭА на ЭЭГ не было.

У 1 ребенка в исследовании, у которого ЭА не была зарегистрирована в периоде «прегипсаритмии», на повторной ЭЭГ через 3 мес отмечалось появление мультирегиональной ЭА с индексом представленности 50%, а далее, через 2 мес, зарегистрирован паттерн модифицированной гипсаритмии (рис. 6).

У 10 (67%) из 15 пациентов впервые паттерн гипсаритмии был зарегистрирован через 1–3 мес, а у 5 (33%) детей — через 8–10 мес после первого исследования.

У всех 4 детей с низким индексом ЭА в период пре-гипсаритмии ЭА была представлена единичными острыми волнами и комплексами острая–медленная волна в затылочно-теменно-задневисочных отделах, у 3 детей — билатерально синхронно, у 1 ребенка — только в левых отделах (рис. 7), что соответствует данным [24]. У 3 из 4 детей через 2–3 мес после вышеописанных изменений было выполнено ЭЭГ, на котором регистрировался паттерн модифицированной гипсаритмии. У 1 ребенка через 2 мес отмечалось появление мультирегиональной ЭА с индексом представленности 15%, затем еще через 2 мес был зарегистрирован паттерн модифицированной гипсаритмии.

Основываясь на предварительных данных нашего исследования, можно выделить период продолжительностью 1–3 мес, во время которого у большинства детей, ЭЭГ-картина из пре-гипсаритмической в виде мультирегиональной ЭА со средним индексом представленности или региональной ЭА в теменно-затылочно-задневисочных отделах с низким индексом представленности меняется на паттерн гипсаритмии.

Описанные результаты можно сопоставить, с данными Н. Philippi и соавт. [26], описавших период, клинически связанный с началом неврологического регресса, за 3–6 нед до полного развития гипсаритмии.

Заключение

Таким образом, основываясь на немногочисленных данных литературы и нашего наблюдения, представляется целесообразным рекомендовать новорожденным детям со структурными нарушениями головного мозга, недоношенным, с мультирегиональной ЭА, региональной ЭА в теменно-затылочно-задневисочных отделах (даже низкого индекса) проведение регулярного видео-ЭЭГ-мониторинга, не реже 1 раза в 1–2 мес, с целью раннего выявления паттерна гипсаритмии и СВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Визуальная ЭЭГ. Глоссарий ЭЭГ терминов Международной федерации клинической нейрофизиологии (IFCN). Available at: <http://eeg-online.ru/glossary.htm>
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 9(4): 20-9. DOI: <http://doi.org/10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29>
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol. Dis.* 2016; 92(Pt. A): 72-89. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.007>
4. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev.* 1998; 20(1): 1-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(97\)00085-5](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(97)00085-5)
5. Okumura A., Watanabe K., Negoro T., Aso K., Natsume J., Kubota T., et al. Evolutional changes and outcome of West syndrome: correlation with magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia*. 1998; 39(Suppl. 5): 46-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb05150.x>
6. Riikonen R., Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: A population study in Finland. *Dev. Med. Child Neurol.* 1979; 21(3): 333-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1979.tb01625.x>
7. Гапонова О.В., Николаева Е.А. Синдром Веста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; (1): 58-63.
8. Jeavons P.M., Livet M.O. West syndrome: infantile spasms. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss F.E., Perret A., Wolf P., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1992: 53-65.
9. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):712-717. doi:10.1016/S1474-4422(05)70199-X
10. Гапонова О.В., Белоусова Е.Д. Прогностические критерии инфантильных спазмов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 3(3): 38-43.
11. Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. In: Aicardi J., ed. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 1994: 18-43.
12. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bourneville's tuberous sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1965; 2(2): 140-60. DOI: [http://doi.org/10.1016/0022-510x\(65\)90077-8](http://doi.org/10.1016/0022-510x(65)90077-8)
13. Hrachovy R.A., Frost J.D. Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984; 25(3): 317-25 DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04195.x>
14. Охупкина Т.Г., Горчханова З.К., Шулякова И.В., Ильина Е.С., Мичурина Е.С., Белоусова Е.Д. Современные представления о синдроме Веста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9(2): 74-90. DOI: <http://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090> (in Russian)

15. Холин А.А. *Возрастная и фармакоиндуцированная эволюция младенческих и ранних детских форм эпилепсии*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
16. Медведев М.И. *Резистентные эпилептические синдромы раннего детского возраста*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1998.
17. Темин П.А., Никанорова М.Ю. *Эпилепсии и судорожные синдромы у детей*. М.: Медицина; 1999.
18. Холин А.А., Ильина Е.С., Мухин К.Ю., Алиханов А.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Синдром Веста. Клинико-электроанатомические характеристики и дифференцированный подход к терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; (2 Прил.): 68-77.
19. Холин А.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Ильина Е.С. Электроэнцефалографические характеристики синдрома Веста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002; (5): 40-4.
20. Watanabe K., Takeuchi T., Hakamada S., Hayakawa F. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev.* 1987; 9(4): 391-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(87\)80112-2](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(87)80112-2)
21. Walther B., Schmitt T., Reitter B. Identification of infants at risk for infantile spasms by neonatal polygraphy. *Brain Dev.* 1987; 9(4): 377-90. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(87\)80111-0](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(87)80111-0)
22. Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. *Pediatr. Neurol.* 2020; 108: 54-64. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015>
23. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res.* 2015; 111: 54-60. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005>
24. Okumura A., Watanabe K. Clinico-electrical evolution in pre-hypsarrhythmic stage: towards prediction and prevention of West syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23(7): 482-7. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00291-1](http://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00291-1)
25. Suzuki M., Okumura A., Watanabe K., et al. The predictive value of electroencephalogram during early infancy for later development of West syndrome in infants with cystic periventricular leukomalacia. *Epilepsia.* 2003;44(3):443-446. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.29202.x
26. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., Borusiak P., Kluger G., Strobl K., et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia.* 2008; 49(11): 1859-64. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x>
27. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. М.: АртСервис Лтд; 2011.
8. Jeavons P.M., Livet M.O. West syndrome: infantile spasms. In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss F.E., Perret A., Wolf P., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1992: 53-65.
9. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):712-717. doi:10.1016/S1474-4422(05)70199-X
10. Gaponova O.V., Belousova E.D. Prognostic criteria of infantile spasms. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2011; 3(3): 38-43. (in Russian)
11. Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. In: Aicardi J., ed. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press; 1994: 18-43.
12. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bourneville's tuberous sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1965; 2(2): 140-60. DOI: [http://doi.org/10.1016/0022-510x\(65\)90077-8](http://doi.org/10.1016/0022-510x(65)90077-8)
13. Hrachovy R.A., Frost J.D. Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia.* 1984; 25(3): 317-25 DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb04195.x>
14. Okhapkina T.G., Gorchanova Z.K., Shulyakova I.V., Ilyina E.S., Michurina E.S., Belousova E.D. West syndrome revisited. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2017; 9(2): 74-90. DOI: <http://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090> (in Russian)
15. Kholin A.A. *Age and pharmacoinduced evolution of infantile and early childhood forms of epilepsy*: Diss. Moscow; 2004. (in Russian)
16. Medvedev M.I. *Resistant epileptic syndromes of early childhood*: Diss. Moscow; 1998. (in Russian)
17. Temin P.A., Nikanorova M.Yu. *Epilepsies and Convulsive Syndromes in Children [Epilepsii i sudorozhnye sindromy u detey]*. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russian)
18. Kholin A.A., Il'ina E.S., Mukhin K.Yu., Alihanov A.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. West's Syndrome. Clinical and electro-anatomical characteristics and differentiated approach to therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008; (2 Suppl.): 68-77. (in Russian)
19. Kholin A.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Il'ina E.S. Electroencephalographic characteristics of West's syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2002; (5): 40-4. (in Russian)
20. Watanabe K., Takeuchi T., Hakamada S., Hayakawa F. Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms. *Brain Dev.* 1987; 9(4): 391-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(87\)80112-2](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(87)80112-2)
21. Walther B., Schmitt T., Reitter B. Identification of infants at risk for infantile spasms by neonatal polygraphy. *Brain Dev.* 1987; 9(4): 377-90. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(87\)80111-0](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(87)80111-0)
22. Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. *Pediatr. Neurol.* 2020; 108: 54-64. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015>
23. Altunel A., Sever A., Altunel E.Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res.* 2015; 111: 54-60. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005>
24. Okumura A., Watanabe K. Clinico-electrical evolution in pre-hypsarrhythmic stage: towards prediction and prevention of West syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23(7): 482-7. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00291-1](http://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00291-1)
25. Suzuki M., Okumura A., Watanabe K., et al. The predictive value of electroencephalogram during early infancy for later development of West syndrome in infants with cystic periventricular leukomalacia. *Epilepsia.* 2003;44(3):443-446. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.29202.x
26. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., Borusiak P., Kluger G., Strobl K., et al. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia.* 2008; 49(11): 1859-64. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x>
27. Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epileptic Encephalopathies and Similar Syndromes in Children [Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhe sindromy u detey]*. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. (in Russian)

REFERENCES

1. Visual EEG. Glossary of EEG terms of the International Federation of clinical neurophysiology (IFCN). Available at: <http://eeg-online.ru/glossary.htm> (in Russian)
2. Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Epileptic spasms. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii.* 2014; 9(4): 20-9. DOI: <http://doi.org/10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29> (in Russian)
3. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol. Dis.* 2016; 92(Pt. A): 72-89. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.03.007>
4. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev.* 1998; 20(1): 1-8. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0387-7604\(97\)00085-5](http://doi.org/10.1016/s0387-7604(97)00085-5)
5. Okumura A., Watanabe K., Negoro T., Aso K., Natsume J., Kubota T., et al. Evolutional changes and outcome of West syndrome: correlation with magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia.* 1998; 39(Suppl. 5): 46-9. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb05150.x>
6. Riikonen R., Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: A population study in Finland. *Dev. Med. Child Neural.* 1979; 21(3): 333-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1979.tb01625.x>
7. Gaponova O.V., Nikolaeva E.A. West's Syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012; (1): 58-63. (in Russian)

Лекции

© ЕРМАКОВА П.А., КОТОВ А.С., 2020

Ермакова П.А., Котов А.С.

Головные боли у детей: клиническая лекция

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия

Головная боль (ГБ) является, пожалуй, самой распространенной жалобой у детей. К сожалению, зачастую этой жалобе не уделяется достаточно внимания. Нередко первичная ГБ (ГБ напряжения, мигрень) трактуется как симптом неврологического или другого заболевания, реже происходит наоборот. Не уделяется достаточного внимания сбору анамнеза, который на 90% обуславливает правильность постановки диагноза. Несмотря на высокую распространенность, большая часть знаний о патофизиологии, диагностических критериях и методах лечения ГБ у детей основана на экстраполяции результатов исследований, проведенных на взрослых пациентах. Эти экстраполяции должны осуществляться осторожно в педиатрической возрастной группе, поскольку существуют значительные различия между детьми и взрослыми в отношении развития и созревания нейрональных цепей, психосоциального развития и статуса и, следовательно, патофизиологии и распространенности различных типов ГБ. Эти различия в отношении типа и проявлений ГБ у детей и подростков могут пролить свет на прогрессирование детских ГБ во взрослом возрасте.

Мы представляем описание клинической картины, критериев диагностики и особенностей лечения самых типичных форм ГБ у детей: ГБ напряжения, мигрени, инфекционных заболеваний (включая менингококковый менингит), заболеваний ЛОР-органов, urgentных состояний, таких как черепно-мозговая травма и субарахноидальное кровоизлияние. Рассмотрены также генетические синдромы CADASIL и MELAS. Отдельное внимание уделяется так называемым «красным флагам» — опасным симптомам, требующим немедленных диагностических или лечебных процедур. В лекции приводятся практические особенности клинического и неврологического осмотра детей с жалобами на ГБ, современные классификации ГБ напряжения и мигрени, алгоритмы назначения лекарственных препаратов с учетом возрастных особенностей, приведены иллюстрации, включающие результаты МРТ, внешнего осмотра больных, схемы течения различных форм ГБ.

Ключевые слова: головная боль; дети; критерии диагностики; лечение.

Для цитирования: Ермакова П.А., Котов А.С. Головные боли у детей: клиническая лекция. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 177-187. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-177-187>

Для корреспонденции: Котов Алексей Сергеевич — доктор мед. наук, доцент, рук. неврологического отделения по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва. E-mail: alex-013@yandex.ru

Участие авторов:

Котов А.С.	разработка концепции исследования, анализ источников литературы, финальное редактирование текста.
Ермакова П.А.	сбор и обработка источников литературы, написание текста.
Все авторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.01.2020

Принята к печати: 28.04.2020

Опубликована: 23.09.2020

Polina A. Ermakova, Aleksey S. Kotov

Headaches in children: a clinical lecture

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation

Headaches are perhaps the most common complaint in children. Unfortunately, often not enough attention is paid to this complaint. Often, primary headache (tension headache, migraine) is interpreted as a symptom of a neurological or other disease, less often the opposite. Not enough attention is paid to the collection of an anamnesis, which determines the correct diagnosis for 90%. Despite its high prevalence, most of our knowledge about pathophysiology, diagnostic criteria and treatment methods is based on extrapolation of the results of studies conducted on adult patients. These extrapolations should be carried out carefully in the pediatric age group, since there are significant differences between children and adults in relation to the development and maturation of neuronal networks, psychosocial development and status, and therefore the pathophysiology and prevalence of various types of headaches. These differences, with respect to the type and manifestations of headaches in children and adolescents, can shed light on the progression of childhood headaches in adulthood.

We present a description of the clinical picture, diagnostic criteria, and treatment features for the most typical forms of headaches in children: tension headaches, migraines, infectious diseases (including meningococcal meningitis), diseases of ENT organs, urgent conditions, such as traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. Also, attention is paid to some genetic syndromes — CADASIL and MELAS. Special attention is paid to the so-called “red flags” — dangerous symptoms that require immediate diagnostic or treatment procedures. The lecture presents the practical features of the clinical and neurological examination of children with headache complaints, modern classifications of tension and migraine headaches, age-specific prescribing algorithms, illustrations including the results of MRI, external examination of patients, and the course of various forms of headache.

Keywords: headache; children; diagnostic criteria; treatment.

For citation: Ermakova P.A., Kotov A.S. Headaches in children: a clinical lecture. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2020; 1 (3): 177-187.

<https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-177-187>

For correspondence: Aleksey S. Kotov, MD, Ph.D., DSci., Associate Professor, Head of the Neurological Department for the science section, Professor of the Department of Neurology. M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: alex-013@yandex.ru

Information about the authors:

Ermakova P.A., <https://orcid.org/0000-0002-0538-5662>

Kotov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Contribution:

Kotov A.S. development of a research concept, analysis of literature sources, final text editing.

Ermakova P.A. collection and processing of literature sources, writing text.

All co-authors integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: January 27, 2020

Accepted April 28, 2020

Published: September 23, 2020

Введение

Головные боли (ГБ) — один из наиболее частых симптомов в клинической практике у детей. Широкий диапазон состояний, сопровождающихся ГБ, многообразие их клинических проявлений (рис. 1) показывают актуальность проблемы ГБ и требуют внимания как исследователей, так и врачей-практиков.

Долгое время считалось, что ГБ у детей встречаются значительно реже, чем у взрослых. По современным

данным, частота ГБ у детей колеблется от 40% до 75% в популяции. На сегодняшний день основными причинами ГБ в детском возрасте являются головная боль напряжения (ГБН) — около 50% случаев, мигрень (около 25% случаев) и заболевания с фебрильной температурой (чаще всего патология ЛОР-органов) — около 25% случаев. Не стоит забывать и о таких заболеваниях, как менингит, объемные образования, субарахноидальные кровоизлияния, генетические заболевания, которые встречаются редко, но должны быть рассмотрены у лиц с серьезной ГБ. Следует уделить внимание дифференциации острой и хронической, однократной и рецидивирующей, первичной и вторичной ГБ.

Сбор анамнеза и осмотр

Сбор анамнеза составляет 90% успеха для диагностики и лечения ГБ. Необходимо выяснить изменения частоты или интенсивности ГБ, их провоцирующие факторы, время возникновения — сезонное или связанное со временем суток, а также факторы, усугубляющие или облегчающие ГБ. Описание индивидуальных проявлений ГБ должно включать характеристику продромального периода, ауры, локализации и качества болезненных ощущений, связанных с ней симптомов, а также периода после прекращения ГБ.

Обязательным является полное неврологическое обследование для выявления очагового неврологического дефицита.

Должны быть измерены артериальное давление, ЧСС, температура тела и произведена аускультация легких для исключения органической патологии. Необходимо обратить внимание у детей на наличие сыпи (осмотр всего тела), признаков интоксикации, раздражительности и изменения поведения.

Консультация офтальмолога позволяет оценить не только остроту зрения, но и состояние глазного дна для исключения внутричерепной гипертензии. Нарушение или неправильная коррекция зрения у детей становятся еще одной из причин упорной ГБ.

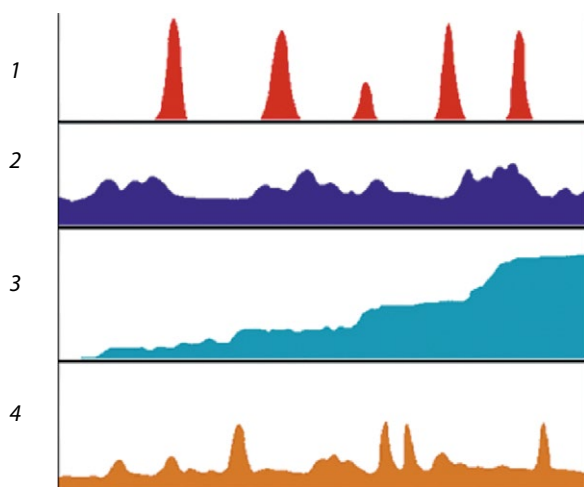


Рис. 1. Течение основных типов ГБ.

1 — внезапная, сильная и рецидивирующая боль типична для эпизодической мигрени; 2 — хроническая непрогрессирующая — для хронической ГБН, лекарственно-индуцированной ГБ; 3 — хроническая прогрессирующая ГБ может возникать при опухолях, доброкачественной внутричерепной гипертензии, абсцессах мозга или гидроцефалии; 4 — постоянная хроническая ГБ с эпизодами острой боли может встречаться, например, при хронической мигрени.

Fig. 1. The course of the main types of headaches.

1 — sudden, severe and recurrent pain is typical of episodic migraine; 2 — chronic non-progressive — for chronic HAT, drug-induced HA; 3 — chronic progressive HA can occur with tumors, benign intracranial hypertension, brain abscesses or hydrocephalus; 4 — persistent chronic HA with episodes of acute pain can occur, for example, with chronic migraine.

Необходимо провести детальное ЛОР-обследование — синуситы и инфекции среднего уха часто выступают причинами вторичных ГБ.

Боль в проекции синусов, щелчки в области височно-нижнечелюстного сустава, шейная лимфаденопатия — важная дополнительная информация, которая также может помочь в определении причины возникновения вторичной ГБ.

При осмотре необходимо обращать внимание на следующие «красные флажки», которые служат показанием к нейровизуализации:

- острое начало сильной ГБ;
- прогрессирование хронической ГБ;
- очаговый неврологический дефицит;
- возраст младше 3 лет;
- ГБ/рвота при пробуждении;
- рецидивирующая боль в одном месте;
- наличие вентрикулоперитонеального шунта;
- внутричерепная гипертензия.

Головная боль напряжения

Определение. ГБН — легкая или умеренная повторяющаяся двусторонняя ГБ сжимающего или давящего характера, которая может продолжаться от 30 мин до нескольких дней. ГБН может сопровождаться свето- или звукобоязнью (но не обоими признаками сразу), не усиливается под влиянием повседневной физической активности и не сопровождается тошнотой и рвотой.

Классификация. По Международной классификации расстройств, сопровождающихся ГБ, 3-го пересмотра (МКГБ-3) [1] выделяют три типа ГБН:

1) редкая эпизодическая ГБН с частотой менее 1 дня в месяц (менее 12 дней в год);

- редкая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц (ПКМ);

- редкая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением ПКМ;

2) частая эпизодическая ГБН с частотой более 1 дня и менее 15 дней в месяц (менее 180 дней в год);

- частая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением ПКМ;

- частая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением ПКМ;

3) хроническая ГБН с частотой более 15 дней в месяц (более 180 дней в год), продолжительностью более 6 мес;

- хроническая ГБН, сочетающаяся с напряжением ПКМ;

- хроническая ГБН, не сочетающаяся с напряжением ПКМ.

Во взрослом возрасте ГБН выступает в качестве самой частой формы первичной ГБ, причем у половины пациентов с хронической ГБН дебют заболевания наблюдался в детском возрасте. Между тем у детей ГБН остается недостаточно изученной проблемой, что связано с относительно малой тяжестью ее клинических

проявлений и незначительным влиянием на качество жизни пациентов. Хотя распространенность ГБН в детском возрасте не уступает и даже может превышать таковую при мигрени, ее показатели остаются недооцененными. Это связано с тем, что во многих случаях родители стремятся устранить ГБН без участия врача, а сами пациенты могут игнорировать боли из-за их малой интенсивности. ГБН, в отличие от мигрени, не сопровождается такими вызывающими опасения у родителей симптомами, как тошнота, рвота, свето- и звукобоязнь, и практически не ограничивают повседневную активность детей.

Патогенез. Несмотря на многочисленные клинические и нейрофизиологические исследования, патогенез ГБН остается неясным. Согласно наиболее авторитетному в настоящее время консенсусу по данному вопросу считается, что перикраниальные миофасциальные механизмы, вероятно, играют ведущую роль при эпизодической ГБН, тогда как сенситизация болевых путей в центральной нервной системе, возникающая в результате длительных ноцицептивных стимулов из перикраниальных миофасциальных тканей, по-видимому, ответственна за преобразование эпизодической ГБН в хроническую [2].

Клиническая картина. Приступу ГБН обычно предшествуют утомление, напряжение, стрессовая ситуация. Длительность приступа боли — от 30 мин до нескольких часов (возможна продолжительность приступа в течение всего дня). Приступный период может продолжаться в течение нескольких дней (с некоторым колебанием интенсивности боли), но менее недели. Боль описывается как постоянная, давящая. В большинстве случаев она локализуется в области лба, висков или затылка и шеи, затем может становиться диффузной и описывается как ощущение сжатия головы обручем, каской или тесной шапкой. Хотя боль обычно бывает двусторонней и диффузной, локализация ее наибольшей интенсивности в течение дня может попеременно переходить с одной половины головы на другую. Обычно боль появляется при пробуждении и продолжается в течение всего дня, не усиливаясь при обычной ежедневной физической нагрузке. Большинство детей описывают волнообразное течение, длительные периоды ежедневных болей, чередующиеся с кратковременными ремиссиями. Транзиторные неврологические симптомы не характерны. У многих пациентов повышен уровень тревожности и наблюдается склонность к депрессии [3].

Лечение. Не всегда у ребенка с ГБН сразу удается выявить хроническую стрессовую ситуацию. Но если она обнаружена (развод родителей, физическое насилие, конфликтная ситуация в школе), то лечение ГБН должно начинаться с устранения или минимизации воздействия стрессовой ситуации. Хроническая ГБН не лишает пациентов возможности повседневной активности, но приносит им эмоциональный дискомфорт, хроническое чувство усталости, разбитости.

Оптимальный подход к лечению данной формы ГБ будет заключаться в применении средств, влияющих на психоэмоциональную сферу и хроническое мышечное напряжение. Важно сочетать лекарственную терапию с немедикаментозным лечением (физиотерапия, массаж, плавание, оптимизация режима дня, не забывать вовремя питаться и пить достаточно жидкости, избегать продуктов и лекарств, содержащих кофеин или алкоголь, и др.).

Лекарственные препараты при эпизодической ГБН применяются однократно или коротким курсом, для этого используются возрастные дозировки парацетамола или ибупрофена. Недопустимо злоупотребление анальгетиками, т.к. может наблюдаться обратный эффект обезболивающих препаратов — абзусные ГБ. Применение более сильных анальгетиков или их комбинации с мышечными релаксантами значительной эффективностью не обладает, однако вызывает нежелательные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Профилактика. При хронических ГБН большое значение приобретает профилактическая терапия, например, курсы amitriptилина — антидепрессанта с анальгезирующим эффектом. Рекомендуются начинать лечение с малых доз (10–25 мг) перед сном. Необходимость повышения дозы возникает редко. Для профилактических курсов ГБН применяют также антиконвульсанты. Для снятия мышечного напряжения в перикраниальных и затылочных мышцах назначают миорелаксанты (толперизон, тизанидин) [4].

Мигрень

Определение. Мигрень — хроническое заболевание с периодически повторяющимися приступами интенсивной ГБ пульсирующего характера, локализуемой преимущественно в одной половине головы, глазнично-лобно-височной области, усиливающейся при обычной физической активности и сопровождающейся тошнотой, иногда — рвотой, плохой переносимостью яркого света и громких звуков, постприступной вялостью и сонливостью. Длительность приступов — от 4 до 72 ч.

Классификация мигрени [1]:

- 1) мигрень без ауры;
- 2) мигрень с аурой;
 - мигрень с типичной аурой;
 - мигрень со стволовой аурой;
 - гемиплегическая мигрень;
 - ретинальная мигрень;
- 3) хроническая мигрень;
- 4) осложнения мигрени;
- 5) вероятная мигрень;
- 6) эпизодические синдромы, ассоциированные с мигренью.

Патогенез мигрени чрезвычайно сложен и до конца не изучен. Она представляет собой форму первичной ГБ, при которой включается каскад событий, которые

приводят к периодической неадекватной активации тригеминоцервикальной болевой системы. В настоящее время не вызывает сомнения, что мигрень является нейроваскулярной проблемой с существенным влиянием генетических факторов. Эти данные открывают дорогу для поиска методов профилактики, патогенетического лечения и даже генной терапии данного заболевания [5].

Диагностика мигрени в основном клиническая, т.к. не существует ни одного метода обследования, достоверно подтверждающего диагноз мигрени. Для постановки данного диагноза требуется оценить не менее 5 приступов, поскольку один или несколько приступов мигрени достаточно трудно отличить от симптоматических приступов, подобных мигрени. В случае если приступы беспокоят 15 дней в месяц на протяжении более 3 мес, можно судить о хронической мигрени, которая была включена в основные диагнозы МКГБ-3. Инструментальные и радиологические методы исследования в межприступном периоде необходимы для проведения дифференциальной диагностики ГБ для исключения текущего органического заболевания.

У детей есть некоторые особенности: приступы ГБ могут сопровождаться болями в животе, наблюдается значительное улучшение самочувствия после короткого сна, приступы короче — от 2 до 5 ч. У детей младшего возраста мигренозные боли часто носят двусторонний характер; односторонний паттерн боли, свойственный взрослому возрасту, обычно появляется в подростковом или юношеском возрасте [1, 6].

Лечение мигрени у детей — сложная задача для врача. Врачу необходимо разъяснить родителям больного ребенка, какое это заболевание, как долго оно длится, что не существует медикаментов, которые смогли бы полностью ликвидировать заболевание. Кроме того, необходимо объяснить, что по мере течения заболевания клинические проявления приступов могут видоизменяться [6].

Одним из самых важных компонентов лечения является купирование приступа. В качестве препарата выбора, особенно в тех случаях, когда не сформировались типичные приступы, используются парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства, арсенал которых достаточно широк. Если родители рассказывают врачу о применении того или иного анальгетика с хорошим терапевтическим эффектом на ребенка, это необходимо учитывать и рекомендовать использовать данный препарат для купирования последующих приступов.

В случае неэффективности нестероидных противовоспалительных средств, а также только при достижении ребенком определенного возраста (чаще 14–16 лет) при приступе мигрени можно использовать специфические антимигренозные средства. К ним относятся препараты группы триптанов (селективных агонистов серотониновых рецепторов) — суматриптан. Наиболее эффективно применение триптанов в начале болевой

го приступа (лучше не позднее 1 ч от момента начала приступа). Другая группа медикаментозных средств, которые можно использовать для купирования приступов мигрени с 12 лет, — эрготаминовые препараты — неселективные агонисты серотонина (например, дигидроэрготамин).

Основной целью профилактического лечения мигрени является снижение частоты и тяжести приступов. Очень важно для каждого больного определить провоцирующие факторы и совместно с родителями решить, как их лучше устранить или ослабить. Провоцирующими факторами мигрени у детей являются стресс, изменение погоды, период менструации и овуляции, недосыпание или избыточный сон, употребление некоторых продуктов (какао, шоколад, сыр, орехи, копчености, помидоры, цитрусовые, консервы), алкоголь, голод, некоторые лекарственные препараты (контрацептивы), сильный свет, шум, неприятные запахи, сильные вестибулярные раздражители (езда в транспорте, полет в самолете, качели).

Профилактическая лекарственная терапия показана при частых, тяжелых и затяжных приступах (3 и более дней за месяц), сопровождающихся существенным нарушением самочувствия и ограничением повседневной активности пациента, а также при наличии неврологических нарушений во время приступов (гемиплегическая мигрень, мигрень с аурой ствола головного мозга) и при менструальной мигрени. В соответствии с классами доказательности выделяют следующие классы препаратов для профилактического лечения мигрени:

- 1) класс А:
 - антиэпилептические препараты: вальпроат натрия, топирамат;
 - β -блокаторы: пропранолол, метопролол;
- 2) класс В:
 - антидепрессанты: амитриптилин, венлафаксин;
 - β -блокаторы: атенолол, надолол;
 - триптаны (для профилактики менструальной мигрени): золмитриптан, наратриптан;
- 3) класс С:
 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: лизиноприл;
 - блокаторы ангиотензиновых рецепторов: кандесартан;
 - α -адреномиметики: клонидин, гуанфацин;
 - антиэпилептические препараты: карбамазепин;
 - β -блокаторы: небиволол, пиндолол.

Среди немедикаментозных методов профилактики следует отметить курсы массажа, гимнастики, акупунктуры, методики релаксации и обратной биологической связи.

Прогноз при детской мигрени в целом благоприятный. Установлено, что у 41% детей, страдающих тяжелой формой заболевания, приступы мигрени не наблюдались в последующие 15 лет, а у 35% — в последующие 6 лет. Хотя к 30 годам у 60% из них мигренозные атаки все же были [7].

Заболевания с фебрильной температурой

ЛОР-заболевания

Заболевания носа и околоносовых пазух, особенно воспалительного характера, сопровождаются многообразными болевыми ощущениями как в проекции пазух, так и в зонах иррадиации.

Болевой синдром при синуситах имеет сложную природу и является следствием раздражения окончаний тройничного нерва в слизистой оболочке пазух продуктами метаболизма микроорганизмов и медиаторами воспаления, повышения давления экссудата в просвете пазухи при затруднении оттока, болезненной пульсации в результате избыточного пульсового растяжения артерий. Лицевая боль может быть вызвана нарушением вентиляционной функции соустьев околоносовых пазух — это так называемая вакуумная или «утренняя» боль, возникающая вследствие понижения давления из-за резорбции воздуха. В ряде случаев боль в области верхнечелюстной пазухи может носить идиопатический характер.

Для синусита характерна тупая, постоянная распирающая боль, чаще в проекции пораженной пазухи, ощущение тяжести, напряжения. Иногда боль принимает пульсирующий характер. Интенсивность боли меняется в течение суток, что связано с изменением условий оттока из пазух в зависимости от положения головы. Дифференциально-диагностическим тестом может служить ослабление болевого синдрома после анемизации слизистой оболочки полости носа в результате улучшения оттока экссудата из пазухи.

Локализация, характер, местная и отдаленная иррадиация боли зависят от топики поражения околоносовых пазух.

Для острого максиллярного синусита характерна боль в области щеки, десен и зубов верхней челюсти.

При остром неосложненном фронтите наблюдается распирающая боль в лобной области, усиливающаяся при движении глазных яблок, при наклонах головы вперед с ощущением «прилива» к пазухе. Наибольшей интенсивности боль достигает по утрам, что связано с ухудшением дренажа пазухи в горизонтальном положении. Возможна иррадиация боли в височно-теменную или височную область на стороне поражения. Для хронического фронтита характерна тупая давящая боль в области лба, усиливающаяся в вечернее время, после физического напряжения или длительного наклона головы. Боль в области лба может наблюдаться не только при фронтите, но и при заболеваниях верхнечелюстной пазухи: синуситах, кистах.

При остром этмоидите давящая боль локализуется в области корня носа, переносится и внутреннего угла глаза. Боль иррадирует в зону иннервации второй ветви тройничного нерва, часто сопровождается слезотечением, отеком век, иногда — гиперемией конъюнктивы. Возможно появление болезненности глазного яблока.

Болевой синдром при сфеноидитах наблюдается в 96% случаев и имеет различную локализацию. Типичный признак ГБ при сфеноидите — это «проекция постоянного места» в результате ее иррадиации в то или иное место головы. Такая иррадиация более объясняется особенностями иннервации различных топографо-анатомических зон ветвями тройничного нерва и степенью пневматизации клиновидной кости. При малой пневматизации клиновидной пазухи боль обычно локализуется в области темени, при больших пазухах — в затылке. Очень характерна для сфеноидита проекция боли в глазничную и лобную области. При этом у больного возникает ощущение «вдавливания» глаза. Еще одна особенность боли при сфеноидите — ее появление или усиление на солнце и в жарком помещении, а также в ночное время. В первом случае усиление боли связано с повышением вязкости экссудата и засыханием его в области выводного отверстия, во втором — с ухудшением оттока из пазухи в горизонтальном положении.

Интенсивные постоянные или приступообразные ГБ в височной области и в ухе, имеющие стреляющий, колющий, пульсирующий характер, могут отмечаться при воспалительных заболеваниях среднего уха, прежде всего при мезотимпаните. Обусловленная острым гнойным отитом ГБ часто сопровождается повышением температуры, головокружением, воспалительными реакциями в барабанной перепонке, поражением лицевого нерва. Если отит осложнился мастоидитом, то ГБ обычно охватывает височную и теменную области. Боль может сопровождаться припухлостью и болезненностью мягких тканей над сосцевидным отростком [8].

Надо иметь в виду, что при некоторых инфекционных поражениях ЛОР-органов, в частности при этмоидите, синусите, отите, мастоидите, возможны осложнения в форме ограниченного пахименингита, лептоменингита, отогенного абсцесса мозга, тромбоза венозных синусов или развернутой клинической картины вторичного гнойного менингита. При отогенном лептоменингите может развиваться так называемый синдром Градениго, при котором поражаются отводящий нерв (сходящееся косоглазие) и тройничный нерв, вовлечение последнего в процесс приводит к сильнейшей локальной ГБ, распространяющейся на лицо.

Среди возможных внутричерепных осложнений воспалительных процессов в ЛОР-органах не следует забывать о тромбозе сигмовидного, поперечного, сагиттального или пещеристого синусов, а также абсцессе мозга, чаще в височной доле или мозжечке. Эти осложнения, как и отогенный гнойный менингит, сопровождаются выраженной общемозговой и локальной неврологической симптоматикой и представляют опасность для жизни больного.

ГБ, обусловленная патологией ЛОР-органов и осложнениями, может быть ликвидирована только при излечении основного заболевания. В зависимости от характера патологического процесса лечение может

быть консервативным или в сочетании с оперативным вмешательством, которое обычно проводится оториноларингологом [8].

Генетические заболевания

Генетические заболевания — большая группа болезней, возникающих в результате повреждения ДНК или мутаций на генном уровне. Данные заболевания очень разнообразны по клиническим проявлениям и до конца не изучены. ГБ, может возникнуть в составе фенотипического спектра генетических церебральных васкулопатий, например, при CADASIL- или MELAS-синдромах и проявляется в виде рецидивирующих приступов ГБ, имеющих признаки мигрени с аурой или без нее.

CADASIL-синдром — это «церебральная (C) ауто-сомно-доминантная (AD) артериопатия (A) с субкортикальными инфарктами (SI) и лейкоэнцефалопатией (L)», характеризующаяся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности, а также мигренью с аурой (которая обычно является первым симптомом заболевания).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются симметричные очаги поражения, гиперинтенсивные в T2 и FLAIR в белом веществе полушарий мозга (**рис. 2**). Отмечаются также расширение желудочков и атрофия мозолистого тела.

Генетические исследования установили, что причиной CADASIL-синдрома являются повреждения гена *NOTCH3*. Ген расположен на 19-й хромосоме в локусе 19p13 и содержит 33 экзона. Известно, что ген *NOTCH3* играет роль регулятора дифференцировки и созревания гладкомышечных клеток стенки мелких артерий головного мозга, мышц, кожи и внутренних органов. Указанная мутация приводит к дегенерации и утолщению гладкомышечной оболочки сосудистой стенки, что вызывает нарушение регуляции просвета сосуда (повышение или снижение тонуса сосудов) и, как результат, появление мигренозных (или мигренеподобных) приступов и развитие хронической ишемии (в основном в области подкорковых структур и белого вещества полушарий головного мозга) на фоне прогрессирующей окклюзии мелких (100–400 мкм) перфорирующих сосудов белого вещества головного мозга.

Лечение больных CADASIL-синдромом в настоящее время находится на ранних стадиях доклинического развития. Детям в соответствии с возрастом назначается терапия, направленная на улучшение микроциркуляции в головном мозге. Прием антикоагулянтов противопоказан из-за возможного развития геморрагического инсульта. Лечение мигрени при CADASIL-синдроме проводится по общепринятым схемам. В случаях развития эмоциональных расстройств назначаются седативные препараты, анти-

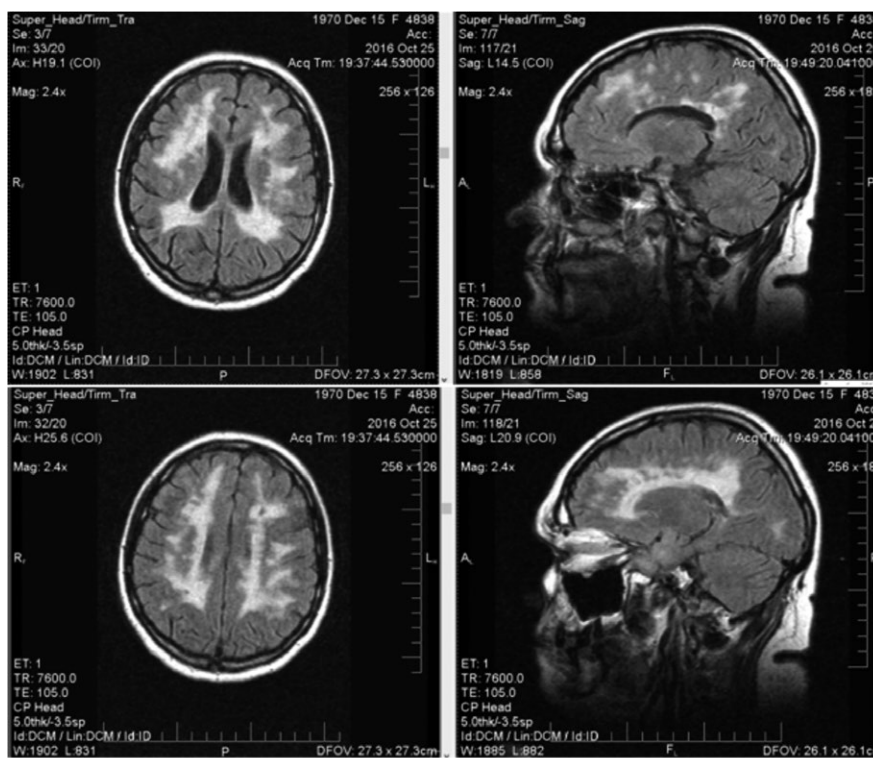


Рис. 2. Диффузное поражение белого вещества у взрослого пациента с CADASIL-синдромом.

Собственное наблюдение авторов. МРТ-картина взрослого представлена как более показательная, у детей сходные изменения на МРТ менее выражены.

Fig. 2. Diffuse lesion in the white matter in an adult CADASIL syndrome patient.

Own observation of the authors. An adult MRI picture is presented as more indicative; in children, similar changes in MRI are less pronounced.

депрессанты. Эффективность лечения когнитивных расстройств не известна [9].

MELAS-синдром (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) — это мультисистемное заболевание, которое характеризуется инсультоподобными эпизодами, возникающими в молодом возрасте (до 40 лет), энцефалопатией с судорогами и деменцией, митохондриальной миопатией с феноменом «рваных» красных волокон и лактат-ацидозом (возможно повышение уровня молочной кислоты в крови без ацидоза).

В основе MELAS-синдрома лежат точечные мутации митохондриальной ДНК. Наследование заболевания осуществляется по материнской линии. В настоящее время известно более 10 генов (в большинстве случаев кодирующих функции транспортной РНК), мутации в которых приводят к развитию клинической картины MELAS-синдрома.

Обычно заболевание дебютирует в возрасте 6–10 лет (возраст начала заболевания — 3–40 лет; раннее начало заболевания является типичным и встречается у 90% пациентов).

Основными клиническими критериями MELAS-синдрома являются [10]:

- материнский тип наследования;
- начало до 40 лет;

- нормальное психомоторное развитие до заболевания;
- непереносимость физических нагрузок;
- мигренеподобная ГБ с тошнотой и рвотой;
- инсультоподобные эпизоды;
- энцефалопатия с эпилептическими приступами и/или деменцией (наиболее часто регистрируются миоклонические приступы, однако также отмечаются фокальные сенсорные, моторные и вторично-генерализованные тонико-клонические приступы);
- лактат-ацидоз;
- рваные красные волокна в биоптатах скелетных мышц;
- прогрессирующее течение.

Отличительный клинический признак MELAS-синдрома — инсультоподобные эпизоды (ИПЭ), которые являются причиной внезапного развития очаговых неврологических нарушений. Характерная черта ИПЭ — «задняя» локализация очагов поражения в головном мозге. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях, реже — в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях; нередко они бывают множественными. Инсульты могут разрешаться или длительно определяться в виде клинических и/или рентгенологических изменений (что зависит от выраженности метаболических нарушений,

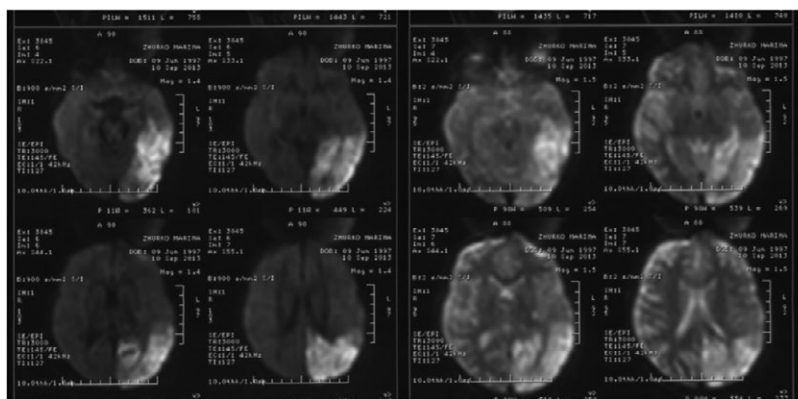


Рис. 3. «Свежий» очаг ишемии в левой затылочно-височной доле у пациентки 14 лет.

MELAS-синдром в режиме DWI (собственное наблюдение авторов).

Fig. 3. «Immature» focus of ischemia in the left occipital-temporal lobe in a girl of 14 years.

MELAS syndrome in DWI mode (authors own observation).

обусловленных энергетической недостаточностью нейронов). Часто повторные инфаркты мозга развиваются с интервалом 1–3 мес в симметричных участках. Эти очаги могут быть мелкими или крупными, одиночными или множественными, обычно они несимметричные, их локализация не соответствует зоне кровоснабжения. В неврологическом статусе эти морфологические изменения проявляются миоклонусом, атаксией, эпизодами острого психоза или нарушения (дефицита) сознания вплоть до комы (особенность этих острых эпизодов, в том числе инсультов, с одной стороны, — быстрый (от нескольких часов до нескольких недель) регресс симптомов, с другой — склонность к рецидивированию); со стороны органов чувств выявляются атрофия зрительных нервов, пигментная ретинопатия и снижение слуха.

MPT-сканирование острых ИПЭ при MELAS-синдроме обнаруживает нарушения в виде гиперинтенсивности сигнала в T2 и FLAIR, а также очаги «свежей» ишемии в режиме DWI (рис. 3). Повреждения не совпадают с бассейнами крупных мозговых артерий, но в значительной степени затрагивают кору и подлежащее белое вещество с умеренным поражением глубокого белого вещества. Острые повреждения мозга на MPT при MELAS-синдроме могут изменяться, мигрировать или даже исчезать (характерна флуктуация очагов, определяемая при MPT). Ангиография выявляет отсутствие выраженной сосудистой патологии: помимо нормальных результатов можно обнаружить увеличение калибра артерий, вен или капиллярную гиперемию.

В настоящее время не существует эффективной патогенетической терапии MELAS-синдрома, проводится симптоматическое лечение. Описано применение препаратов, активизирующих дыхательную цепь митохондрий, антиоксидантов. При эпилептических приступах целесообразно избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий (вальпроаты, фенobarбитал) [10].

Ургентные состояния

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — повреждение механическим способом черепа и внутримозгового содержимого (головного мозга, сосудов, мозговых оболочек и черепных нервов).

Следует подчеркнуть, что клинические проявления ЧМТ, ее осложнения и последствия имеют отличительные признаки у детей, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, присущими детскому возрасту. ЧМТ является главной в структуре детского травматизма, составляя 30–40% всех видов травм. Чаще встречается ЧМТ у мальчиков в возрасте 3–7 лет.

ГБ при ЧМТ является одной из наиболее распространенных вторичных ГБ. Выделяют острую ГБ (продолжительностью до 3 мес после ЧМТ) и персистирующую ГБ (продолжительностью более 3 мес).

Поскольку ГБ при ЧМТ не имеет специфических особенностей и зачастую ее приходится дифференцировать с ГБН или мигренью, существуют диагностические критерии, учитывающие временную связь между началом ГБ и полученной ЧМТ. В пользу посттравматической ГБ отвечают следующие критерии:

- ГБ должна развиваться в течение 7 дней после травмы или ушиба;

- ГБ возникает в течение 7 дней после восстановления сознания и/или способности чувствовать и сообщать о боли, ранее утраченных после получения ЧМТ.

ГБ может возникнуть как изолированный симптом после ЧМТ (например, при ушибе мягких тканей головы и шеи) или, в зависимости от степени тяжести ЧМТ, может сопровождаться следующими симптомами [1]:

1) при ЧМТ легкой степени:

- временная путаница, дезориентация или нарушение сознания;

- потеря памяти о событиях непосредственно до или после травмы головы;

- тошнота, рвота, нарушения зрения, головокружение, нарушение памяти и концентрации внимания;
- 2) при умеренной или тяжелой ЧМТ:
 - потеря сознания >30 мин;
 - оценка <13 баллов по Шкале комы Глазго;
 - посттравматическая амнезия продолжительностью более 24 ч;
 - изменение уровня сознания >24 ч;
 - визуализация признаков ЧМТ (внутричерепное кровоизлияние и/или ушиб мозга).

При острой ЧМТ причинами ГБ могут быть повреждение мягких тканей головы и шеи, изменения ликвородинамики, повреждение аксонов, а при ушибе мозга или внутричерепной гематоме — структурные изменения в церебральной гемодинамике, оболочек мозга, чувствительных краниальных и спинальных нервов. Посттравматические нарушения сна, расстройства настроения и психосоциальные стрессы могут влиять на развитие и сохранение ГБ. Чрезмерное использование лекарств, купирующих ГБ, может способствовать возникновению так называемой абוזусной ГБ.

В диагностике ушиба мозга и внутричерепной гематомы особое значение имеет рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография головы. Лечение ЧМТ (в большинстве случаев внутричерепной гематомы — хирургическое) позволяет уменьшить или полностью устранить ГБ. В качестве симптоматической терапии используют ненаркотические анальгетики [11].

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) — наиболее распространенный вид травматических внутричерепных кровоизлияний у детей. Помимо травмы, в 5–10% случаев причиной САК могут являться цереброваскулярные аварии, среди которых лидирующее место (85% среди причин нетравматического характера) занимает разрыв внутричерепной аневризмы. Непосредственным источником этого вида геморагии является повреждение сосудов мягкой мозговой оболочки или поверхностных корковых сосудов мозга (разрывного, эрозивного или диапедезного характера) [12].

Различают диффузные и локальные САК. Последние располагаются обычно в области корковых ушибов мозга или могут заполнять одну из цистерн мозга, формируя так называемую субарахноидальную гематому. В большинстве случаев возникают диффузные САК, и кровь постепенно заполняет все ликворные пространства и базальные цистерны мозга. Кровь и продукты ее распада приводят к развитию асептического менингита, спазма сосудов мозга и к преходящим расстройствам ликворной резорбции.

Клинические особенности ГБ при САК являются фундаментальными. Дети жалуются на внезапно возникшую ГБ максимальной интенсивности, которую можно описать как «удар грома». Клиническая картина также может включать менингеальный синдром, в большей или меньшей мере сочетающийся с общемозговыми и очаговыми симптомами, а также

вегетативными расстройствами. Возможны генерализованные, редко фокальные, судорожные припадки. Менингеальные симптомы обычно нарастают в течение нескольких суток после травмы, появляется гипертермия. Последняя длится 7–14 дней и является следствием раздражения терморегуляционного центра кровью и продуктами ее распада.

САК является серьезным заболеванием (смертность 40–50%, из них 10–20% пациентов умирают до прибытия в больницу; 50% выживших остаются инвалидами).

Для подтверждения диагноза следует срочно провести КТ, чувствительность которой составляет 98% в первые 12 ч от начала заболевания (снижается до 93% в течение 24 ч и до 50% в течение 7 дней). При значительных САК в субарахноидальных пространствах можно обнаружить невыраженную гиперинтенсивность изображения базальных цистерн, межполушарных и латеральных борозд. Помимо положительного диагноза САК первичное КТ-обследование позволяет выявить ранние осложнения, такие как гидроцефалия, интрапаренхиматозная гематома с внутрижелудочковым кровоизлиянием. Диагностика данных осложнений очень важна, поскольку они опасны для жизни и требуют немедленной нейрохирургической помощи [13].

Наиболее достоверным методом диагностики САК остается люмбальная пункция. Однако проводить ее следует только после исключения внутричерепной гематомы и признаков выраженного отека головного мозга. Признаком САК является окрашенная кровью цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), которая вытекает обычно под повышенным давлением. Об интенсивности геморагии судят по количеству эритроцитов в ЦСЖ.

Различают 3 степени САК:

- легкую (не более 10 000 эритроцитов в 1 мкл ЦСЖ);
- среднюю (от 10 000 до 100 000 эритроцитов в 1 мкл ЦСЖ);
- тяжелую (более 100 000 эритроцитов в 1 мкл ЦСЖ).

При продолжающейся геморагии в осадке ЦСЖ обнаруживаются свежие и измененные эритроциты.

Основная цель лечебных мероприятий при САК — остановка кровотечения, санация ЦСЖ и профилактика осложнений. Детям с диагностированным САК назначают строгий постельный режим, длительность которого зависит от состояния ребенка (в среднем около 10–14 дней). Один из основных путей интенсивной санации ЦСЖ — это повторные люмбальные пункции с выведением измененного ликвора, что обеспечивает санацию через 7–10 сут (естественная санация наступает спустя 2–3 нед) [12].

Менингит. Среди инфекционных заболеваний у детей, представляющих актуальность при ГБ, важное место занимают менингиты, что обусловлено значи-



Рис. 4. Кровоизлияния в склеры у пациентки 6 лет с менингококковым менингитом (собственное наблюдение авторов).

Fig. 4. Hemorrhages in the sclera in a 6-years-old girl with meningococcal meningitis (authors' own observation).

тельной их распространенностью, тяжестью клинических проявлений, развитием осложнений и значительной летальностью.

Этиологическая структура менингитов у детей отличается разнообразием: причинами заболевания могут быть вирусы, бактерии, грибы. Но наибольшую актуальность представляют бактериальные менингиты, которые отличаются тяжестью и длительностью заболевания, развитием осложнений и высокой летальностью [14].

При всех менингитах выделяют менингеальный синдром:

1. ГБ, вызванная менингитом, — это основной постоянный признак болезни. Как правило, она диффузная, усиливается от резких движений, звуковых и световых раздражителей. Причиной ГБ при менингите является прямое раздражение чувствительных окончаний, расположенных в мозговых оболочках, бактериальной инфекцией. Выделившиеся продукты жизнедеятельности бактерий (токсины), медиаторов воспаления (брадикинин, простагландины, цитокины и др.) непосредственно вызывают ГБ.

2. Ригидность затылочных мышц — симптомы Кернига и Брудзинского, у маленьких детей может наблюдаться симптом подвешивания (Лесажа). Мышечная контрактура при менингите возникает вследствие повышения деятельности рефлекторного аппарата и раздражения корешков из-за повышенного давления спинномозговой жидкости.

3. Тошнота, рвота, которая не связана с приемом пищи, чаще она бывает при перемене положения тела. После рвоты ГБ не уменьшается.

4. Повышение температуры. Наиболее распространенными клиническими симптомами у детей с менингитами являются неспецифические: повышение температуры тела, вялость, заторможенность, снижение аппетита, которые наблюдаются во всех случаях.

5. Изменения в психическом состоянии и/или в других неврологических симптомах (двигательные, чувствительные, вегетативные нарушения).

Обязательным признаком менингита являются воспалительные изменения в спинномозговой жидкости с клеточно-белковой диссоциацией (значительным увеличением клеток в ликворе).

Следует помнить, что клиническая картина менингита у детей может быть менее типичной по срав-

нению со взрослыми. Иногда можно увидеть симптомы, не свойственные данному заболеванию, например кровоизлияния в склеры и т.д. (рис. 4).

Лечение менингитов проводится антибиотиками, противовоспалительными и десенсибилизирующими средствами. При гнойном эпидурите необходимо оперативное лечение, при туберкулезном и сифилитическом проводится специфическая терапия [15].

Заключение

ГБ — часто встречающийся симптом у пациентов детского и подросткового возраста. Наиболее распространенные формы первичных ГБ — мигрень и ГБН, которые чаще встречаются у пациентов с осложненным по данным заболевания семейным анамнезом.

Причинами вторичных ГБ чаще выступают синуситы и инфекции среднего уха, системные инфекции, а также черепно-мозговые травмы; реже — генетические заболевания, САК, менингит.

Несмотря на высокую распространенность, большая часть наших знаний о патофизиологии, диагностических критериях и методах лечения основана на экстраполяции результатов исследований, проведенных на взрослых пациентах. Эти экстраполяции должны осуществляться осторожно в педиатрической возрастной группе, поскольку существуют значительные различия между детьми и взрослыми в отношении развития и созревания нейрональных цепей, психосоциального развития и статуса и, следовательно, патофизиологии и распространенности различных типов ГБ. Эти различия в отношении типа и проявлений ГБ у детей и подростков могут пролить свет на прогрессирование детских ГБ во взрослом возрасте.

Рекомендуемые методы лечения — как фармакологические, так и немедикаментозные, должны быть адаптированы соответственно возрасту пациентов, особенностям его семьи, культуры и убеждений, а также соответствовать типу ГБ и максимально уменьшать те ограничения, которые ГБ накладывает на повседневную жизнь пациента. Изучив литературу, можно с уверенностью предположить, что рекомендуемым подходом к лечению ГБ у детей и подростков является мультидисциплинарный подход. Необходимо проинформировать пациентов и их родителей относительно заболевания, обучить их методам профилактической терапии (рекомендации по режиму дня и изменениям в диете), методам релаксации, контроля стрессового состояния и устранения других модифицируемых провоцирующих факторов, а также подобрать фармакотерапию, учитывающую возраст пациента. Доказано, что мультидисциплинарный подход улучшает результаты таких переменных, как частота и выраженность ГБ, количество пропущенных в школе дней, уровень стресса, тревожности и т.д. Дальнейшие исследования по изучению различных подходов в лечении ГБ дадут больше возможности врачам помочь своим маленьким пациентам в борьбе с ГБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. DOI: <http://doi.org/10.1177/0333102417738202>
2. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000; 20(5): 486-508. DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
3. Carthcar S., Petkov J., Pritchard D. Effects of induced stress on experimental pain sensitivity in chronic tension-type headache sufferers. *Eur. J. Neurol*. 2008; 15(6): 552-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02124.x>
4. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004; 24(3): 161-72. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00644.x>
5. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346(4): 257-70. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
6. Gelfand A.A., Fullerton H.J., Goadsby P.J. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology*. 2010; 75(5): e16-9. DOI: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd53>
7. Arruda M.A., Guidetti V., Galli F., Albuquerque R.C., Bigal M.E. Primary headaches in childhood – a population-based study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9): 1056-64. DOI: <http://doi.org/10.1177/0333102409361214>
8. Roobahany N.A., Nasri S. Nasal and paranasal sinus anatomical variations in patients with rhinogenic contact point headache. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40(2): 177-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.anl.2012.07.007>
9. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N., Dichgans M., Dotti M.T., Duering M., et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel diseases: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*. 2017; 15(1): 41. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
10. Ямин М.А., Черникова И.В., Арасланова Л.В., Шевкун П.А. Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(4): 65-9. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-65-69>
11. Ruff R.L., Blake K. Pathophysiological links between traumatic brain injury and post-traumatic headaches. *F1000Res*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev.): 2116. DOI: <http://doi.org/10.12688/f1000research.9017.1>
12. van Gijn J., Kerr R.S., Rinkel G.J. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 2007; 369(9558): 306-18. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6)
13. Gauvrit J.Y., Leclerc X., Ferré J.C., Taschner C.A., Carsin-Nicol B., Auffray-Calvier E., et al. Imagerie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. *J. Neuroradiol*. 2009; 36(2): 65-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neurad.2008.06.005> (in French)
14. Posadas E., Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2018; 15(11): 1-20.
15. Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and bacterial meningitis: Evaluation, treatment and prevention. *Am. Fam. Physician*. 2017; 96(5): 314-22.

REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. DOI: <http://doi.org/10.1177/0333102417738202>
2. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache – possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000; 20(5): 486-508. DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00070.x>
3. Carthcar S., Petkov J., Pritchard D. Effects of induced stress on experimental pain sensitivity in chronic tension-type headache sufferers. *Eur. J. Neurol*. 2008; 15(6): 552-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02124.x>
4. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2004; 24(3): 161-72. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00644.x>
5. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346(4): 257-70. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMra010917>
6. Gelfand A.A., Fullerton H.J., Goadsby P.J. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology*. 2010; 75(5): e16-9. DOI: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd53>
7. Arruda M.A., Guidetti V., Galli F., Albuquerque R.C., Bigal M.E. Primary headaches in childhood – a population-based study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9): 1056-64. DOI: <http://doi.org/10.1177/0333102409361214>
8. Roobahany N.A., Nasri S. Nasal and paranasal sinus anatomical variations in patients with rhinogenic contact point headache. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40(2): 177-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.anl.2012.07.007>
9. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N., Dichgans M., Dotti M.T., Duering M., et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel diseases: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med*. 2017; 15(1): 41. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
10. Yamin M.A., Chernikova I.V., Araslanova L.V., Shevkun P.A. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome (MELAS): diagnostic criteria, features of epileptic seizures, and treatment approaches by the example of a clinical case. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017; 9(4): 65-9. DOI: <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-65-69> (in Russian)
11. Ruff R.L., Blake K. Pathophysiological links between traumatic brain injury and post-traumatic headaches. *F1000Res*. 2016; 5(F1000 Faculty Rev.): 2116. DOI: <http://doi.org/10.12688/f1000research.9017.1>
12. van Gijn J., Kerr R.S., Rinkel G.J. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 2007; 369(9558): 306-18. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60153-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60153-6)
13. Gauvrit J.Y., Leclerc X., Ferré J.C., Taschner C.A., Carsin-Nicol B., Auffray-Calvier E., et al. Imagerie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. *J. Neuroradiol*. 2009; 36(2): 65-73. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.neurad.2008.06.005> (in French)
14. Posadas E., Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr. Emerg. Med. Pract.* 2018; 15(11): 1-20.
15. Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and bacterial meningitis: Evaluation, treatment and prevention. *Am. Fam. Physician*. 2017; 96(5): 314-22.

Клинические случаи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А., Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Пушкин А.А., Савостьянов К.В.

Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Нунан-подобный синдром с потерей анагена — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате мутаций в гене *SHOC2*. Впервые заболевание было описано в 1991 г. Основные клинические проявления заболевания — особенности фенотипа, сходные с синдромом Нунан: гипертелоризм глаз, птоз век, низко посаженные, ротированные назад ушные раковины, а также поражение кожи и волос, задержка физического развития, нарушение роста волос в фазе анагена, поражение кожи, сердечно-сосудистой системы, задержка психоречевого развития. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Впервые в России нами описаны три клинических случая заболевания. У всех детей данной группы был Нунан-подобный фенотип, макроцефалия, широкая, короткая шея, поражение волос и кожи, врожденные пороки сердца, задержка физического развития, задержка психомоторного развития различной степени выраженности, мышечная гипотония. Один ребенок имел гипертрофическую кардиомиопатию (необструктивная форма), аневризматическое выбухание межпредсердной перегородки, незначительную дилатацию ствола легочной артерии и предсердий, аневризму верхушки левого желудочка, один — врожденный порок мочевого пузыря. У пациентов были тонкие, редкие, медленно отрастающие волосы, смуглая кожа. У одной девочки диагностированы множественные капиллярные гемангиомы головы и туловища. У всех детей выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G, p.S2G* в гетерозиготном состоянии в гене *SHOC2*, описанный ранее у пациентов с данным синдромом. Дифференциальный диагноз при подозрении на Нунан-подобный синдром с потерей анагена следует проводить с синдромами Нунан, кардиофациокожным синдромом, синдромом Костелло.

Ключевые слова: Нунан-подобный синдром с потерей фазы роста волос анагена; ген *SHOC2*; синдром Нунан.

Для цитирования: Журкова Н.В., Казакова К.А., Варичкина М.А., Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Кондакова О.Б., Увакина Е.В., Пушкин А.А., Савостьянов К.В. Нунан-подобный синдром с потерей анагена: три клинических случая. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 188-196. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196>

Для корреспонденции: Журкова Наталья Вячеславовна, канд. мед. наук, ведущ. науч. сотр. Центра фундаментальных исследований в педиатрии, ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: n1972z@yandex.ru

Участие авторов:

Журкова Н.В.	концепция и дизайн исследования, написание текста, оформление демонстрационных материалов.
Казакова К.А.	сбор и обработка материала.
Варичкина М.А.	сбор и обработка материала.
Кулебина Е.А.	сбор и обработка материала.
Сурков А.Н.	сбор и обработка материала.
Увакина Е.В.	сбор и обработка материала.
Пушкин А.А.	сбор и обработка материала, оформление демонстрационных материалов.
Кондакова О.Б.	написание текста, редактирование.
Савостьянов К.В.	редактирование.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.06.2020

Принята к печати: 17.06.2020

Опубликована: 23.09.2020

Natalia V. Zhurkova, Klavdiya A. Kazakova, Mariya V. Varichkina, Elena A. Kulebina, Andrey N. Surkov, Olga B. Kondakova, Evgeniya V. Uvakina, Aleksandr A. Pushkov, Kirill V. Savostyanov

Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation

Noonan-like syndrome with loose anagen hair is a rare inherited disease caused by heterozygous mutation in the *SHOC2* gene. The disease was first described in 1991. The main clinical manifestations of the disease are phenotype features similar to those observed in Noonan syndrome: orbital hypertelorism, eyelid ptosis, low-set, and posteriorly rotated auricles, as well as skin and hair lesions, development delay, loose anagen hair, cardiovascular disorders, and mental retardation. It has an autosomal dominant mode of inheritance. We have described three clinical cases of this disease for the first time in Russia. All children in this group had a Noonan-like phenotype, macrocephaly, wide, short neck, hair and skin lesions, congenital heart disease, development delay of different severity, and hypotonia. One child had hypertrophic cardiomyopathy, nonobstructive form, aneurysmal dilatation of interatrial septum, minor dilation of the pulmonary artery and atria, apical aneurysm other cases showed a congenital defect of the urinary system. These patients have thin, sparse, slowly growing hair, dark skin. One girl was diagnosed with

multiple capillary haemangiomas on her head and trunk. Pathogenic nucleotide variant c.4A>G, p.S2G in heterozygous state of the *SHOC2* gene was revealed in all our patients. The same was described previously in patients with this syndrome. Differential diagnosis at suspicion on Noonan-like syndrome with loose anagen hair should be carried out with Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome.

Keywords: Noonan-like syndrome with loose anagen hair; *SHOC2* gene; Noonan-like phenotype.

For citation: Zhurkova N.V., Kazakova K.A., Vanichkina M.A., Kulyabina E.A., Surkov A.N., Kondakova O.B., Kvakina E.V., Pushkov A.A., Savostyanov K.V. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: three clinical cases. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 188-196.

https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-188-196

For correspondence: Natalia V. Zhurkova, MD, Ph.D., medical genetic leading researcher of the Department of basic research in pediatrics of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: n1972z@yandex.ru.

Information about the authors:

Zhurkova N.V., https://orcid.org/0000-0001-6614-6115

Kazakova K.A., https://orcid.org/0000-0003-4657-7879

Varichkina M.V., https://orcid.org/0000-0003-1718-8292

Kulebina E.A., https://orcid.org/0000-0001-9798-9617

Surkov A.N., https://orcid.org/0000-0002-3697-4283

Kondakova O.B., https://orcid.org/0000-0002-6316-9992

Uvakina E.V., https://orcid.org/0000-0002-8381-8793

Pushkov A.A., https://orcid.org/0000-0001-6648-2063

Savostyanov K.V., https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

Contribution:

Zhurkova N.V. concept and design of the research, writing the text, design of demonstration materials.

Kazakova K.A. collection and processing of material.

Vanichkina M.A. collection and processing of the material.

Kulibina E.A. collection and processing of material.

Surkov A.N. collection and processing of material.

Uvakina E.V. collection and processing of material.

Pushkov A.A. collection and processing of material, registration of demonstration materials.

Kondakova O.B. writing the text, editing.

Savostyanov K.V. editing.

All co-authors integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received June 06, 2020

Accepted June 17, 2020

Published September 23, 2020

Введение

Нунан-подобный синдром с потерей фазы анагена (НПСПА; нунан-подобный синдром с измененной структурой волос, синдром Тости) — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе RAS-патий (Ras — белок семейства гуанозинфосфат гидролаз, являющихся протоонкогенами).

Впервые заболевание описано итальянским дерматологом Антонеллой Тости с коллегами в 1991 г. [1]. В статье приводится клинический случай девочки 4,5 года с фенотипическими признаками синдрома Нунан (СН) и короткими, светлыми, ломкими волосами, которые никогда не подстригали. При проведении трихограммы у ребенка выявлены анагенные луковички аномальной формы, лишенные внутренних и наружных корневых оболочек, которые характерны для нарушения анагена. Анаген — первая фаза роста волос, на которой происходит образование волосяного фолликула, формирование волосяного стержня, его нисходящий рост к поверхности кожного покрова, активный рост волос [1]. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Распространенность заболевания, по данным международной базы Orphanet, составляет менее 1 на 1 млн новорожденных [2]. Для заболевания

характерна генетическая гетерогенность. Большинство выявленных случаев заболевания обусловлены мутациями гена *SHOC2*. Однако в 2016 г. K.W. Gripp с соавт. описали 4 случая НПСПА, обусловленных мутациями в гене *PPP1CB* [3, 4].

Ген *SHOC2* картирован на длинном плече хромосомы 10 (10q25) [3]. Он кодирует SHOC2 белок (SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein), который связывает RAS с нисходящими сигнальными путями в каскаде RAS/ERK митоген-активируемой киназы (МАРК) [5] (рис. 1).

RAS—МАРК — путь передачи сигнала от мембранных рецепторов, с помощью которого внеклеточные лиганды (факторы роста, цитокины, гормоны) регулируют клеточный цикл. Фиксированные на внутренней стороне клеточной мембраны белки RAS являются первыми компонентами каскада киназ, которые приводят к активации сигнальных путей и транскрипции генов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клетки [6].

Функция белка SHOC2 заключается в переносе RAF1 (протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа) к плазматической мембране и активации его каталитической активности. При изменении структуры белка вследствие мутаций в гене *SHOC2* происхо-

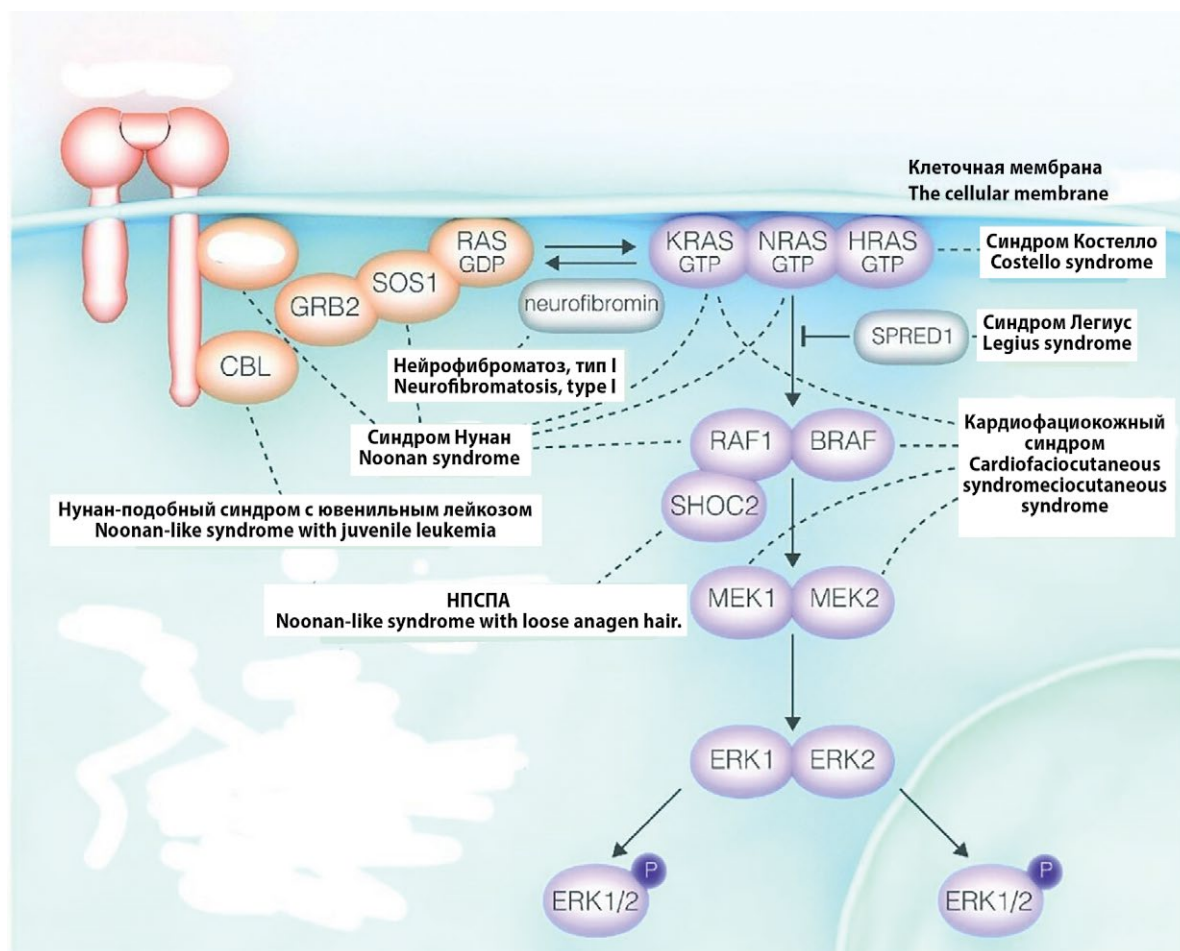


Рис. 1. RAS-MAPK-путь передачи сигнала.

Fig. 1. RAS-MAPK-signal transmission pathway.

дит нарушение способности данного белка взаимодействовать с протеинфосфатазой 1c (PP1c), что приводит к недостаточной активации киназы RAF-1, нарушению работы внеклеточных сигнальных киназ 1 и 2 (ERK1/2) в клетках и, как следствие, — повышению их активности. В результате нарушаются рост и дифференцировка клеток, развиваются клинические проявления заболевания: характерный фенотип, задержка роста, поражение кожи, волос, центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой и костной систем, снижение уровня соматотропного гормона, повышается риск возникновения онкологических заболеваний [7–9].

По данным литературы, у большинства пациентов с НПСПА выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G (p.S2G)* в гене *SHOC2* [10–14, 19]. V. Hannig с соавт. [7] описали новый патогенный вариант *c.519G>A; p.M173I* в гене *SHOC2* у 5-летней девочки и ее отца. Девочка имела фенотипические признаки заболевания из группы RAS-патий: макроцефалию, негрубую задержку развития, гиперактивность, редкие тонкие волосы без нарушения анагена, гипоплазию зрительного нерва справа, двусторонний птоз, нистагм, гипертелоризм сосков. Отец ее имел макро-

цефалию, легкие фенотипические изменения и очень редкие, тонкие волосы, торчащие в разные стороны. В школе у него отмечались трудности с обучением [7]. J. Chen с соавт. [15] сообщили о редком варианте делеции 10q25.2, размером 183 кб, включающей ген *SHOC2*, у пациентки с нунан-подобным фенотипом и врожденным пороком сердца.

Основные клинические проявления заболевания

НПСПА — заболевание, которое характеризуется низким ростом, особенностями фенотипа: гипертелоризмом глаз, птозом, низко посаженными, ротированными назад ушными раковинами, поражением кожи и волос.

Дети с НПСПА имеют макроцефалию, задержку психического развития различной степени выраженности, нарушение когнитивных функций, гиперактивное поведение. Аномалии головного мозга, выявленные у пациентов с НПСПА, включают в себя мегалоэнцефалию, уменьшение размеров задней черепной ямки, увеличение субарахноидальных пространств, вентрикуломегалию, истончение мозолистого тела, снижение

Таблица 1/Table 1

Основные клинические проявления НПСПА

Main clinical manifestations of Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Особенности фенотипа Features of the phenotype	Низкий рост, деформация грудной клетки, макроцефалия, короткая, широкая шея, гипертелоризм глаз, страбизм, длинные, загнутые ресницы, гнусавый голос, у части детей — антимонголоидный разрез глаз, птоз Short stature, chest deformity, macrocephaly, short, wide neck, eye hypertelorism, strabismus, long, curled eyelashes, nasal voice, in some children anti-Mongoloid eye section, ptosis
Изменения волос Hair changes	Короткие, прямые, ломкие, светлые волосы. При трихограмме — признаки потери анагена (деформированные волосные луковички, расположенные под острым углом к стержню волоса, напоминающие спущенный чулок) Short, straight, brittle, light hair. In trichogram-signs of loss of anagen (deformed hair follicles located at an acute angle to the hair shaft, resembling a deflated stocking)
Изменения кожи Skin changes	Гиперпигментация кожи, повышенная исчерченность кожи на ладонях, у части пациентов — фолликулярный гиперкератоз, ихтиоз, экзема Hyperpigmentation of the skin, increased roughness of the skin on the palms, in some patients — follicular hyperkeratosis, ichthyosis, eczema
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дисплазия митрального/трикуспидального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия Atrial septal defect, ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, mitral/tricuspid valve dysplasia, hypertrophic cardiomyopathy
ЦНС Central nervous system	Задержка психического развития, умственная отсталость, гиперактивность. Мышечная гипотония. У части пациентов — истончение мозолистого тела, снижение объема белого вещества головного мозга, эктопия миндалин мозжечка, вертикальный намет мозжечка Mental retardation, mental retardation, hyperactivity. Muscular hypotonia. In some patients-thinning of the corpus callosum, a decrease in the volume of the white matter of the brain, ectopia of the tonsils of the cerebellum, vertical cerebellar tentorium
Эндокринная система The endocrine system	Снижение гормона роста Decline in growth hormone
Злокачественные новообразования Malignancies	Нейробластома (2 случая) [11] Neuroblastoma (2 cases) [11]
Особенности течения беременности Features of the course of pregnancy	Многоводие Polyhydramnios

объема вещества головного мозга, эктопию миндалин мозжечка, вертикальный намет мозжечка [3, 16].

Jin-Но Choi и соавт. [17] описали девочку 6 лет с НПСПА, у которой в возрасте 6 лет возникла левосторонняя рецидивирующая гемиплегия. При проведении МРТ головного мозга было выявлено сужение обеих внутренних сонных артерий, обеих средних мозговых артерий, характерное для синдрома мойя-мойя. Fu-Sung Lo с соавт. [18] также описали 2 клинических случая болезни мойя-мойя у пациентов с данным синдромом.

Клинический случай 1

Девочка, 1 год 6 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без патологии, от 1-х экстренных, оперативных родов на 40-й неделе. После рождения ребенок находился 4 сут на ИВЛ в связи с дыхательной недостаточностью, врожденной пневмонией. После проведения инструментально-лабораторного обследования выставлен диагноз: Гипертрофическая асимметричная обструктивная кардиомиопатия. Дефект межпредсердной перегородки. Умеренная гипоплазия перешейки аорты. Гидроперикард. У ребенка был заподозрен СН.

При проведении нейросонографии выявлено расширение боковых желудочков 6 мм симметрично, 3 желудочек 6 мм, кровоток в норме. Раннее развитие: го-

лову держит с 5 мес, переворачивается с 7 мес, сидит с 14 мес, встает у опоры с 15 мес. Говорит слоги с 12 мес.

При осмотре: задержка физического развития: вес 9,3 кг (<3 перцентиль), рост 73 см (3–10 перцентиль), макроцефалия: окружность головы 50 см (>97 перцентиль), большой родничок 1×1 см, швы сомкнуты. Короткая, широкая шея, складки в области шеи, легкая деформация грудной клетки. Печень — у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Черепно-лицевые дизморфии: выступающие лобные и теменные бугры, антимонголоидный разрез глаз, плоское переносье, нос с открытыми вперед ноздрями, оттопыренные, низко расположенные, несколько ротированные назад ушные раковины. Кожа сухая, волосы тонкие, ломкие, прямые. Негрубое нарушение дерматоглифики, усиленно прочерченные складки на коже ладоней. Тонус мышц диффузно снижен. Задержка психомоторного развития. На осмотр реагирует положительно. Улыбается. На собственное имя откликается, произносит слоги. Использует указательный жест. Игрушками интересуется. За предметами следит, взгляд фиксирует.

При осмотре офтальмолога выявлены гиперметропия средней степени, гиперметропический астигматизм, ангиопатия сетчатки, нистагм, альтернирующее, сходящееся косоглазие.

Эхокардиография (ЭхоКГ): концентрическая гипертрофия левого желудочка, необструктивная форма, аневризматическое выбухание межпредсердной перегородки, незначительная дилатация ствола легочной артерии и предсердий, аневризма верхушки левого желудочка.

В связи с наличием у ребенка задержки физического развития, особенностей фенотипа, изменения структуры волос и кожи, поражения сердечно-сосудистой системы, задержки психомоторного развития было заподозрено заболевание из группы Нуна-подобных синдромов. Для уточнения диагноза методом секвенирования нового поколения были исследованы таргетные области 404 генов, включенных в панель «кардиологические заболевания» (синдромальные и несиндромальные формы кардиомиопатий, компактный миокард, нарушения ритма сердца) [19].

В экзоне 03 гена *SHOC2* (OMIM 602775) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.S2G*, описанный ранее у пациентов с НПСПА [20]. На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования у ребенка установлен диагноз НПСПА.

Клинический случай 2

Девочка, 4 года 2 мес. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания на 16-й неделе, с 35-й недели — многоводие. Роды путем кесарева сечения на 39-й неделе. Масса тела при рождении 3240 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. При рождении состояние средней тяжести за счет дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. Омфалит новорожденного. Находилась в отделении реанимации, на самостоятельном дыхании. В 1 мес жизни мать отметила потерю массы тела 500 г, в связи с чем обратилась в клинику, где был установлен диагноз: Уретерогидронефроз справа, правосторонняя пиелозктазия, удвоение правой почки, пиелонефрит. По данным ЭхоКГ диагностирован кла-



Рис. 2. Поражение кожи у ребенка с НПСПА.

Fig. 2. Cutaneous anomalies in a child with Noonan-like syndrome with loose anagen hair.

панный и надклапанный стеноз легочной артерии, два межпредсердных сообщения со сбросом слева направо. В биохимическом анализе крови выявлено повышение печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 60 (норма до 40), лактатдегидрогеназа 511 (норма до 450)). По нейросонограмме — незначительная дилатация ликворных путей (внутренний тип).

В связи с поражением печени ребенок обследован в ФГБНУ МГНЦ РАН, где проведена мультиплексная ферментативная диагностика лизосомных болезней накопления в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии, в результате которой было установлено, что активность исследуемых ферментов (галактоцереброзидазы, α -1,4-глюкозидазы, α -D-галактозидазы, β -глюкоцереброзидазы, сфингомиелиназы, α -L-идуронидазы) — в пределах референсных значений. Кроме того, проведен анализ хромосомных препаратов культуры лимфоцитов периферической крови: кариотип 46, XX. Определена активность биотинидазы: 9,17 нмоль/мин/мл (норма 4,4–12,0). Определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов органических кислот в сухих пятнах крови методом ТМС: данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

При осмотре: задержка физического развития: вес 10 кг (< 3 перцентили), рост 83 см (< 3 перцентили), макроцефалия, выступающие лобные бугры, высокая граница роста волос на лбу, запавшее переносье, антимонголоидный разрез глаз, легкий эпикант, маленький нос, низко расположенные, ротированные назад ушные раковины, короткая, широкая шея, деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков. Кожные покровы: кожа смуглая, с желтушным оттенком, сухая, с экзематозными проявлениями на лучезапястных суставах, шее (рис. 2). Волосы редкие, ломкие, прямые, плохо отрастающие. Печень +1 см от края реберной дуги, селезенка +1 см от реберной дуги. Тонус мышц диффузно снижен, сила мышц достаточная. Сходящийся страбизм. Легкий атактический синдром. Задержка психоречевого и моторного развития: голову держит с 4 мес, переворачивается с 6 мес, сидит с 1,5 лет, ползает на четвереньках с 1,5 лет, ходит самостоятельно с 3 лет 2 мес. Речь — до 15 слов, может составить короткие фразы.

На рис. 2 видна гиперпигментация кожи на передней поверхности живота, в области сгибов локтевых суставов, в области сосков. Короткая, широкая шея, деформация грудной клетки, гипертелоризм сосков.

Рентгенография кистей рук: костный возраст отстает от календарного на 1 год 10 мес. На рентгенограмме визуализируются ядра окостенения эпифизов средних и концевых фаланг.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, стенки левого желудочка несколько утолщены, минимально превышены параметры гемодинамики на клапане легочной артерии, выраженное расширение ствола



Рис. 3. МРТ внутренних органов пациентки с НПСПА.

Fig. 3. MRI of internal organs in a girl patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair.

и ветвей легочной артерии (стеноз клапана легочной артерии в анамнезе).

УЗИ почек и мочевого пузыря: выявлено уретероцеле справа.

МРТ органов брюшной полости: нижний край правой доли печени заострен. Паренхима умеренно диффузно неоднородная, без признаков очаговых изменений. Селезенка умеренно увеличена, размером до 77 мм, контуры четкие, ровные, паренхима однородная. Поджелудочная железа визуализируется на всем протяжении, увеличена: головка до 19 мм, тело до 12 мм, хвост до 15 мм. Контуры неровные, паренхима однородная. На уровне сканирования определяется расширение просвета двенадцатиперстной кишки (19 мм), петель толстого кишечника (рис. 3).

МРТ головного мозга: негрубое расширение субарахноидальных пространств височных отделов (больше слева) вследствие субатрофии, умеренное расширение sellarной кистерны (рис. 4). Заключение: негрубая субатрофия височных долей. МР-данных за очаговое поражение вещества мозга не получено.

Учитывая данные клинической картины: низкий рост, особенности фенотипа, поражение кожи, волос, а также наличие у ребенка в анамнезе врожденного порока сердца, было заподозрено заболевание из группы Нунан-подобных синдромов.

Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование — *секвенирование клинического экзона*: в экзоне 03 гена *SHOC2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.S2G*, описанному ранее у пациентов с НПСПА [20].

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенка установлен диагноз НПСПА.

Клинический случай 3

Девочка, 3 года 3 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на сро-



Рис. 4. МРТ головного мозга пациентки с НПСПА.

Fig. 4. MRI of the brain in a girl patient with Noonan-like syndrome with anagen loss.

ке 12 нед, 2-х самостоятельных родов на 38-й неделе. Масса при рождении 3500 г, рост 52 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см, оценка по Апгар 8/8. С 3,5 мес появились жалобы на плохую прибавку в весе, рвоту фонтаном. Ребенок был госпитализирован в клинику, где ему установлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС, гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации, синдром двигательных нарушений. Задержка психомоторного развития. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Множественные капиллярные гемангиомы головы и туловища, проведена криодиструкция. Гипотрофия I степени. Двусторонний катаральный отит. На МРТ головного мозга — признаки смешанной гидроцефалии, левостороннего отита. На ЭхоКГ — признаки надклапанного стеноза легочной артерии, межпредсердное сообщение 5 мм. Проведено исследование кариотипа — 46, XX, нормальный женский.

При осмотре: задержка физического развития: рост 87 см (<3 перцентили), вес 10 кг (<3 перцентили). Макроцефалия, эпикант, антимонолоидный разрез глаз, западающая переносица, полные губы, ротированные назад, низко расположенные ушные раковины с крупной мочкой, на коже — множественные гемангиомы. Короткая шея с крыловидными складками. Множественные кожные складки на ладонях и пальцах рук и стоп. Редкие, тонкие, ломкие волосы. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка

не пальпируется. Тонус мышц диффузно снижен, сила мышц достаточная. Задержка психомоторного и речевого развития: голову держит с 3 мес, сидит с 9 мес, ползает с 1 года 10 мес, ходит самостоятельно с 1 года 11 месяцев, первые слова — с 1 года, фразовая речь отсутствует.

ЭхоКГ: полости сердца не расширены, стенки не утолщены, межжелудочковая перегородка интактна, клапаны и крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов и почек: патологии не выявлено.

МРТ головного мозга: супра- и перивентрикулярно в области заднего рога и тела левого бокового желудочка определяются участки очагового поражения белого вещества, вероятнее всего, постгипоксического генеза. Боковые желудочки умеренно расширены, минимально асимметричны ($S > D$). Третий желудочек расширен, поперечный размер до 7 мм. Отмечается негрубое диффузное расширение периваскулярных пространств, преимущественно перивентрикулярно в области задних рогов боковых желудочков. Минимально расширено субарахноидальное пространство лобно-теменных отделов. Просвет носоглотки значительно сужен за счет гиперплазии аденоидной ткани. Заключение: МР-картина очагового поражения белого вещества левой гемисферы головного мозга, умеренной вентрикуломегалии.

Учитывая данные клинической картины: особенности фенотипа, задержку физического развития, изменения структуры волос, наличия гемангиом на кожи, задержку психоречевого развития, поражение сердечно-сосудистой системы, у ребенка заподозрено наследственное заболевание из группы RAS-патий, в том числе кардиофациокожный синдром (КФКС).

Секвенирование клинического экзона: в экзоне 03 гена *SHOC2* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.S2G*, описанный ранее у пациентов с НПСПА [20].

На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования ребенка установлен диагноз НПСПА.

Обсуждение

У всех пациентов с НПСПА выявляется фенотипические особенности, характерные для СН: антимонголоидный разрез глаз, эпикант, запавшее переносье, низко расположенные, ротированные назад ушные раковины. Мы провели сравнение клинической картины описанных нами и K.W. Gripp с соавт. [16] пациентов (табл. 2).

У всех пациентов выявлены макроцефалия, поражение волос и задержка психомоторного развития. Гиперпигментация присутствовала у всех пациентов, за исключением девочки 1 г 6 мес, у которой отмечена сухость кожи. Низкий рост и задержка физического развития имели все обследованные нами пациенты.

По данным [16], один ребенок имел рост, соответствующий 10 перцентили, и один — нормальные показатели роста. Врожденные пороки сердца описаны во всех случаях, за исключением пациента, у которого нет данных ЭхоКГ. Гипертрофическая кардиомиопатия диагностирована у 1 нашей пациентки и у 1 пациента, описанного K.W. Gripp и соавт. [16] (20%).

В 3 (30%) случаях выявлялись гемангиомы на коже. У пациентки, описанной нами, выставлялся диагноз: множественный ангиоматоз. Вентрикуломегалия встречается также практически у всех пациентов. У всех 3 обследованных нами девочек расширение боковых желудочков описывалось с первых месяцев жизни. Важно отметить, что как в случаях описанных нами пациентов, так и по данным [16], у всех детей был заподозрен диагноз из группы RAS-патий. В одном случае это был КФКС, который протекает с поражением кожи, волос и сердечно-сосудистой системы, в остальных — синдром Костелло (СК) и СН.

Дифференциальный диагноз при подозрении на НПСПА следует проводить в первую очередь с СН, КФКС и СК. Все эти синдромы имеют ряд сходных анамнестических данных и клинических признаков. В период беременности характерным признаком всей группы являются многоводие и пренатальное выявление врожденных пороков сердца. Кроме того, при СН можно наблюдать утолщение воротниковой складки, шейную гигрому, водянку плода. Для СК, некоторых вариантов СН и НПСПА характерен повышенный вес при рождении. В постнатальном периоде для всех синдромов характерен низкий рост и в ряде случаев задержка физического развития. К черепно-лицевым дисморфиям, характерным для всех синдромов, относятся макроцефалия, гипертелоризм глаз, антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные ротированные назад ушные раковины. Кроме того, при всех этих синдромах отмечаются короткая, широкая шея, врожденный порок сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка когнитивного развития, дерматологические проявления и неврологические нарушения.

В то же время каждый из синдромов имеет ряд специфических проявлений. Для СК характерны грубые черты лица, макрогlossия, толстые губы, выступающий подбородок и выраженная мышечная гипотония. Для КФКС описаны долихоцефалия, битемпоральное сужение, гипоплазия супраорбитальных областей, открытые вперед ноздри, пороки легких, желудочно-кишечного тракта, почек. Для СН — шейные складки, аномалии позвонков, половых органов, лимфедема, миопия, нарушения коагуляции.

Каждый из синдромов имеет характерные кожные проявления. При НПСПА описаны короткие, прямые, плохо растущие, ломкие волосы, гиперпигментированная кожа, экзема, кератоз. При КФКС характерны выходящие редкие волосы, гиперкератоз, ихтиоз, множественные гемангиомы и пигментные невусы. Глубокие ладонные и подошвенные складки наблюдаются

Таблица 2/Table 2

Клинические проявления НПСПА

Clinical manifestations of the Noonan-like syndrome with loose anagen hair

Проявление НПСПА Manifestation of the Noonan-like syndrome with loose anagen hair	Собственные наблюдения Own observations			Пациенты, описанные K.W. Gripp и соавт. [16] Patients described by K.W. Gripp et al. [16]				
	1	2	3	4	5	6	7	8
Многоводие Polyhydramnios	—	+	—	+	+	+	—	—
Низкий рост Short stature	+	+	+	—	+	—	+	+
Деформация грудной клетки Thoracic deformation	+	+	—	—	—	—	+	+
Макроцефалия Macrocephaly	+	+	+	+	+	+	—	+
Короткая, широкая шея Short wide neck	+	+	+	+	—	—	—	+
Врожденный порок сердца Congenital heart disease	+	+	+	+	Нет данных No data	+	+	+
Кардиомиопатия Cardiomyopathy	+	—	—	—	Нет данных No data	+	—	—
Поражение волос Hair anomaly	+	+	+	+	+	+	+	+
Гемангиомы на коже Cutaneous hemangiomas	—	—	+	+	—	—	—	+
Гиперпигментация кожи Skin hyperpigmentation	—	+	+	+	+	+	+	+
Задержка психомоторного развития Mental retardation	+	+	+	+	+	+	+	+
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	+	+	+	+	+	—	+	+
Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	+	+	+	—	+	—	+	—
Мутация <i>c.4A>G (p.S2G)</i> в гене <i>SHOC2</i> Mutation in the <i>SHOC2</i> gene	+	+	+	+	+	+	+	+

при СК и НПСПА. При СК характерен папилломатоз кожи, тонкая кожа с повышенной складчатостью.

Наиболее выраженную задержку психоречевого развития имеют пациенты с СК и КФКС. При СН задержка умственного развития менее выражена и проявляется гораздо реже, чем при других синдромах этой группы. Для НПСПА характерна гиперактивность, которая уменьшается с возрастом пациента.

Заболевания из группы RAS-патий имеют повышенный риск развития опухолей. Пациенты с КФКС имеют наименьшую (по сравнению с другими RAS-патиями) предрасположенность к опухолевым заболеваниям.

Заключение

Нами впервые в России приведено клиническое описание 3 пациентов с мягким Нуна-подобным фенотипом, задержкой физического развития и тонкими, ломкими волосами, у которых был подтвержден НПСПА. У всех детей был выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.4A>G, p.S2G* в гетерозиготном состоянии в гене *SHOC2*, описанный ранее в различных популяционных группах у пациентов с данным синдромом [21, 22], что позволяет также считать этот вариант преобладающим и для российских пациентов.

Таким образом, при наличии у ребенка клинической картины, характерной для НПСПА, целесообразно проводить молекулярно-генетическое обследование, направленное на поиск патогенного варианта *c.4A>G, p.S2G* в гене *SHOC2*, и лишь после получения отрицательного результата использовать таргетное секвенирование панели генов или секвенирование экзоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tosti A., Misciali C., Borrello P., Fanti P.A., Bardazzi F., Patrizi A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica*. 1991; 182(4): 247-9. DOI: <http://doi.org/10.1159/000247806>
2. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. ORPHA:2701. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2701
3. OMIM Entry 607721. Noonan syndrome-like with loose anagen hair. Available at: <http://omim.org/entry/607721>
4. Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., Baker L., Tusi J., Powell-Hamilton N., et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2016; 170(9): 2237-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
5. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19(3): 230-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
6. Niemeyer C.M. RAS disease in children. *Haematologica*. 2014; 99(11): 1653-62. DOI: <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.114595>

7. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R., Phillips J.A. 3rd, Galperin E. A novel SHOC2 variant in Rasopathy. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1290-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.22634>
8. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. *Проблемы эндокринологии.* 2014; 60(6): 45-52. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460645-52>
9. Capalbo D., Giuseppa Scala M., Melis D., Minopoli G., Improda N., Palamaro L., et al. Clinical heterogeneity in two patients with Noonan-like syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 48. DOI: <http://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
10. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(12): 3120-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
11. Ekval S., Hagenäs L., Allanson J., Annerén G., Bondeson M.L. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(6): 1217-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
12. Garavelli L., Cordeddu V., Errico S., Bertolini P., Street M.E., Rosato S., et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A(8): 1902-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
13. Capalbo D., Melis D., De Martino L., Palamaro L., Riccomagno S., Bona G., et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(4): 856-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35234>
14. Komatsuzaki S., Aoki Y., Niihori T., Okamoto N., Hennekam R.C., Hopman S., et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(12): 801-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
15. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., Wang J., Yang Y.F., Tan Z.P. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7: 28. DOI: <http://doi.org/10.1186/1755-8166-7-28>
16. Gripp K.W., Zand D.J., Demmer L., Anderson C.E., Dobyns W.B., Zackai E.H., et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(10): 2420-30. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
17. Choi J.H., Oh M.Y., Yum M.S., Lee B.H., Kim G.H., Yoo H.W. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(3): 352-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
18. Lo F.S., Wang C.J., Wong M.C., Lee N.C. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167(6): 1285-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
19. Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017; 72(4): 242-53. DOI: <http://doi.org/10.15690/vramn872>
20. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarcozy A., Fodale V., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat. Genet.* 2009; 41(9): 1022-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.425>
21. SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8036>
22. Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/mut.php?acc=CM095445> (Accessed 29.05.2020)
4. Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., Baker L., Tusi J., Powell-Hamilton N., et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2016; 170(9): 2237-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37781>
5. Tidyman W.E., Rauen K.A. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2009; 19(3): 230-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.001>
6. Niemeyer C.M. RAS disease in children. *Haematologica.* 2014; 99(11): 1653-62. DOI: <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.114595>
7. Hannig V., Jeoung M., Jang E.R., Phillips J.A. 3rd, Galperin E. A novel SHOC2 variant in Rasopathy. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1290-4. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.22634>
8. Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. *Problemy endokrinologii.* 2014; 60(6): 45-52. DOI: <http://doi.org/10.14341/probl201460645-52> (in Russian)
9. Capalbo D., Giuseppa Scala M., Melis D., Minopoli G., Improda N., Palamaro L., et al. Clinical heterogeneity in two patients with Noonan-like syndrome associated with the same SHOC2 mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2012; 38: 48. DOI: <http://doi.org/10.1186/1824-7288-38-48>
10. Baldassarre G., Mussa A., Banaudi E., Rossi C., Tartaglia M., Silengo M., et al. Phenotypic variability associated with the invariant SHOC2 c.4A>G (p.Ser2Gly) missense mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(12): 3120-5. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36697>
11. Ekval S., Hagenäs L., Allanson J., Annerén G., Bondeson M.L. Co-occurring SHOC2 and PTPN11 mutations in a patient with severe/complex Noonan syndrome-like phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2011; 155A(6): 1217-24. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.33987>
12. Garavelli L., Cordeddu V., Errico S., Bertolini P., Street M.E., Rosato S., et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A(8): 1902-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37082>
13. Capalbo D., Melis D., De Martino L., Palamaro L., Riccomagno S., Bona G., et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A(4): 856-60. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35234>
14. Komatsuzaki S., Aoki Y., Niihori T., Okamoto N., Hennekam R.C., Hopman S., et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(12): 801-9. DOI: <http://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
15. Chen J.L., Zhu X., Zhao T.L., Wang J., Yang Y.F., Tan Z.P. Rare copy number variations containing genes involved in RASopathies: deletion of SHOC2 and duplication of PTPN11. *Mol. Cytogenet.* 2014; 7: 28. DOI: <http://doi.org/10.1186/1755-8166-7-28>
16. Gripp K.W., Zand D.J., Demmer L., Anderson C.E., Dobyns W.B., Zackai E.H., et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: Structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(10): 2420-30. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.36098>
17. Choi J.H., Oh M.Y., Yum M.S., Lee B.H., Kim G.H., Yoo H.W. Moyamoya syndrome in a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52(3): 352-5. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.017>
18. Lo F.S., Wang C.J., Wong M.C., Lee N.C. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am. J. Med. Genet.* 2015; 167(6): 1285-8. DOI: <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.37053>
19. Savost'yanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Pushkov A.A., et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2017; 72(4): 242-53. DOI: <http://doi.org/10.15690/vramn872> (in Russian)
20. Cordeddu V., Di Schiavi E., Pennacchio L.A., Ma'ayan A., Sarcozy A., Fodale V., et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat. Genet.* 2009; 41(9): 1022-6. DOI: <http://doi.org/10.1038/ng.425>
21. SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8036>
22. Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/mut.php?acc=CM095445> (Accessed 29.05.2020)

REFERENCES

1. Tosti A., Misciali C., Borrello P., Fanti P.A., Bardazzi F., Patrizi A. Loose anagen hair in a child with Noonan's syndrome. *Dermatologica.* 1991; 182(4): 247-9. DOI: <http://doi.org/10.1159/000247806>
2. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair. ORPHA:2701. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2701
3. OMIM Entry 607721. Noonan syndrome-like with loose anagen hair. Available at: <http://omim.org/entry/607721>