

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Шкала оценки и определения  
степени атаксии (Scale  
for the Assessment and Rating of Ataxia,  
SARA): лингвокультурная адаптация  
русскоязычной версии с оценкой  
психометрических свойств**

**Результаты изучения клинической  
эффективности вилтоларсена  
у пациентов с миодистрофией  
Дюшенна в реальной клинической  
практике**

**Врожденная АСТА1-ассоциированная  
гомозиготная немалиновая миопатия**

**Кифосколиотический синдром  
Элерса–Данло**

NEUROMUSCULAR

Том 16  
Vol. 16

2 0 2 6

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

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

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



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

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[nmb.abvpress.ru](http://nmb.abvpress.ru)

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

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

О С Н О В А Н   В   2 0 1 1   Г .

1  
ТОМ 16  
'26

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

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

**Статьи направлять на e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

**Выпускающий редактор** А.В. Лукина  
**Корректор** Н.А. Виленкина  
**Дизайн и верстка** Е.В. Степанова  
**Служба подписки и распространения**  
[info@abvpress.ru](mailto:info@abvpress.ru)

**Руководитель проекта**  
**Т. Павлова, +7 (499) 929-96-19,**  
[t.pavlova@abvpress.ru](mailto:t.pavlova@abvpress.ru)

*Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.*

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Нервно-мышечные болезни» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.  
ISSN 2222-8721 (Print)  
ISSN 2413-0443 (Online)  
Нервно-мышечные болезни.  
2026. Том 16. № 1. 1–90.  
Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
ООО «Фотобук Маркетинг».  
107023 Москва,  
ул. Электrozаводская,  
д. 14, стр. 1, офис 5.

Тираж 7500 экз.  
Бесплатно.

<https://nmb.abvpress.ru>

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Никитин Сергей Сергеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики нервных болезней ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Поляков Александр Владимирович**, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

**Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, невролог, врач функциональной диагностики, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии и нейронаук» (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Куимова Елена Леонидовна** (Москва, Россия)

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Артеменко Ада Равильевна**, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

**Бардаков Сергей Николаевич**, к.м.н., невролог, специалист по функциональной диагностике ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

**Купев Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (Москва, Россия)

**Лапин Сергей Владимирович**, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Мальмберг Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

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

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

**Сухоруков Владимир Сергеевич**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии и нейронаук», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Гринь Андрей Анатольевич**, д.м.н., член-корреспондент РАН, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Раденска-Лоповок Стефка Господиновна**, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

**Ревенко Сергей Владимирович**, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

**Строков Игорь Алексеевич**, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах DOC, DOCX, RTF.

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

## 4. Объем статей

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

## Материалы для публикации принимаются по адресу:

neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

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

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

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



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

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

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[nmb.abvpress.ru](http://nmb.abvpress.ru)

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

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

FOUNDED IN 2011

1  
Vol. 16  
'26

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**Publisher**  
PH "ABV-Press", 24 Kashirskoe  
Shosse, Build. 15, Moscow 115478

**Editorial office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Send articles to e-mail:**  
[neuromuscular.diseases@gmail.com](mailto:neuromuscular.diseases@gmail.com)

**Managing Editor A.V. Lukina**  
**Proofreader N.A. Vilenkina**  
**Designer and Maker-up E.V. Stepanova**  
**Subscription & Distribution Service**  
**info@abvpress.ru**  
**Project Manager**  
**T. Pavlova, +7 (499) 929-96-19,**  
**t.pavlova@abvpress.ru**

*The journal was registered at the Federal  
Service for Surveillance of Communications,*

*Information Technologies, and Mass  
Media (PII No. FC77-44264  
dated 17 March 2011).*

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

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.  
2026. Volume 16. No. 1. 1–90.  
Periodicity: 4 issues per year.  
© Design, making-up.  
PH "ABV-Press", 2026  
Pressa Rossii catalogue index: 90986

Printed at the LLC "Photobook Marketing",  
14, build. 1 Elektrozavodskaya St.,  
Moscow 107023, Russia.

7,500 copies. Free distribution.

[https://nmb.abvpress.ru](http://nmb.abvpress.ru)

### EDITOR-IN-CHIEF

**Nikitin, Sergey S., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Genetics of Neurological Diseases, Research Centre for Medical Genetics, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)**

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**Polyakov, Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Suponeva, Natalya A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Director of the Institute of Neurorehabilitation, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)**

### EXECUTIVE SECRETARY

**Kuimova, Elena L. (Moscow, Russia)**

### SCIENTIFIC EDITOR

**Druzhinin, Dmitriy S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)**

### EDITORIAL BOARD

**Artemenko, Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Bardakov, Sergey N., MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Dadali, Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Zakharova, Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

**Illarioshkin, Sergey N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia)**

**Kalinkin, Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Full Member of the European Sleep Research Society (ESRS), Head of the Sleep Medicine Center, University Hospital, Moscow State University (Moscow, Russia)**

**Kurenkov, Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kutsev, Sergey I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Centre for Medical Genetics, Chief Supernumerary Geneticist for Medical Genetics, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

**Malmberg, Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, Federal Medical-Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)**

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

**Spirin, Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)**

**Sukhorukov, Vladimir S., MD, PhD, Professor, Head of the Neuromorphology Department, Research Center of Neurology and Neurosciences, Chair for Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL COUNCIL**

**Grin, Andrey A., MD, PhD**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Division of Emergency Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Nikolaev, Sergey G., MD, PhD**, Neurologist, Assistant of the Department of Neurology with Course of Neurosurgery, Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Radenska-Lopovok, Stefka G., MD, PhD**, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

**Revenko, Sergey V., MD, PhD**, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Strokov, Igor A., MD, PhD**, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**FOREIGN EDITORS**

**Urtizberea, Andoni, MD**, Pediatrician, Principal Consultant of the Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director of the Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

**Franssen, Hessel, MD, PhD**, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, Netherlands)

## Содержание

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- О.А. Кириченко, Е.П. Нужный, А.А. Зимин, А.Е. Слотина, С.А. Ключников, Е.Ю. Федотова, Д.Г. Юсупова, А.Б. Зайцев, Н.А. Супонева, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов*  
**Шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии с оценкой психометрических свойств . . . . .**10

- Т.А. Гремякова, О.И. Гремякова, Т.В. Морозова, П.В. Гремякова, Е.С. Горшкова, А.И. Гремяков, В.С. Поленова, О.А. Варнахина, И.Ю. Вдовенко, Т.А. Дворникова, О.И. Зырянова, Г.Е. Сакбаева, А.А. Степанов, Р.А. Шайхутдинов, Е.В. Шредер, Н.Н. Иванов, С.С. Никитин*  
**Результаты изучения клинической эффективности вилтоларсена у пациентов с миодистрофией Дюшенна в реальной клинической практике в Российской Федерации . . . . .**20

### ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Д.В. Шевчук, А.А. Абрамова, М.Н. Захарова*  
**Актуальные и перспективные подходы к лечению бокового амиотрофического склероза. . . . .**36

- Д.Д. Гайнетдинова, А.Ш. Юлдашев, Л.З. Афандиева*  
**Коморбидные нарушения при детском церебральном параличе и их оценка у детей в раннем возрасте: современное состояние проблемы . . . . .**50

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Г.Е. Руденская, Т.В. Маркова, Д.О. Таштанбаева, Е.А. Мельник, Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, А.Л. Чухрова, М.С. Казарян, М.Д. Орлова, О.П. Рыжкова, О.А. Щагина*  
**Кифосколиотический синдром Элерса—Данло: клинические наблюдения и обзор литературы. . . . .**60

- Минь Дык Чан, С.Н. Бардаков, А.М. Емелин, А.А. Титова, И.В. Дмитроченко, В.А. Царгуш, Д.О. Биннатова, И.А. Яковлев, А.А. Исаев, Р.В. Деев*  
**Врожденная АСТА1-ассоциированная гомозиготная немалиновая миопатия: клинический случай . . . . .**72

### НЕКРОЛОГ

- Памяти Валерия Павловича Федотова (02.07.1949—06.02.2026). . . . .**89

## Contents

### ORIGINAL REPORTS

- O.A. Kirichenko, E.P. Nuzhnyy, A.A. Zimin, A.E. Slotina, S.A. Klyushnikov, E.Yu. Fedotova, D.G. Yusupova, A.B. Zaytsev, N.A. Suponeva, S.N. Illarioshkin, M.A. Piradov*  
**Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version with an assessment of psychometric properties . . . . .**10

- T.A. Gremyakova, O.I. Gremyakova, T.V. Morozova, P.V. Gremyakova, E.S. Gorshkova, A.I. Gremyakov, V.S. Polenova, O.A. Varnakhina, I.Yu. Vdovenko, T.A. Dvornikova, O.I. Zyryanova, G.E. Sakbaeva, A.A. Stepanov, R.A. Shaykhutdinov, E.V. Shreder, N.N. Ivanov, S.S. Nikitin*  
**Results of a study on the clinical efficacy of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy in real-world clinical practice in the Russian Federation . . . . .**20

### LECTURES AND REVIEWS

- D.V. Shevchuk, A.A. Abramova, M.N. Zakharova*  
**Current and emerging approaches to the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. . . . .**36
- D.D. Gaynetdinova, A.Sh. Yuldashev, L.Z. Afandieva*  
**Comorbid disorders in children with cerebral palsy and their assessment in early childhood: current state of the problem . . . . .**50

### CLINICAL CASE

- G.E. Rudenskaya, T.V. Markova, D.O. Tashtanbaeva, E.A. Melnik, E.L. Dadali, I.V. Sharkova, A.L. Chukhrova, M.S. Kazaryan, M.D. Orlova, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina*  
**Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome: case reports and literature review . . . . .**60
- Minh Duc Chan, S.N. Bardakov, A.M. Emelin, A.A. Titova, I.V. Dmitrochenko, V.A. Tsargush, D.O. Binnatova, I.A. Yakovlev, A.A. Isaev, R.V. Deev*  
**Congenital ACTA1-associated homozygous nemaline myopathy: case report . . . . .**72

### OBITUARY

- In memory of Valery Pavlovich Fedotov (02.07.1949–06.02.2026). . . . .**89

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-10-19>

# Шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии с оценкой психометрических свойств

О.А. Кириченко<sup>1</sup>, Е.П. Нужный<sup>1</sup>, А.А. Зимин<sup>1</sup>, А.Е. Слотина<sup>1</sup>, С.А. Ключников<sup>1</sup>, Е.Ю. Федотова<sup>1</sup>, Д.Г. Юсупова<sup>1</sup>, А.Б. Зайцев<sup>2</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, С.Н. Иллариошкин<sup>1</sup>, М.А. Пирадов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Анастасия Евгеньевна Слотина [slotina@neurology.ru](mailto:slotina@neurology.ru)

**Введение.** Клиническая картина атаксии включает большой спектр симптомов, выраженность которых увеличивается при прогрессировании заболевания. Использование стандартизированных клинических инструментов оценки позволяет устанавливать степень тяжести заболевания, а также своевременно отслеживать его прогрессирование. Шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) является достаточно простым и точным инструментом для обследования пациентов с различными видами атаксий. Однако ее применение на территории Российской Федерации ограничено в связи с отсутствием валидированной русскоязычной версии.

**Цель исследования** – лингвокультурная адаптация оригинальной версии SARA с оценкой психометрических свойств созданной официальной русскоязычной версии.

**Материалы и методы.** В настоящее исследование были включены 60 пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями, медиана возраста составила 48 [39,3–58,8] лет. На 1-м этапе выполнена лингвокультурная адаптация оригинальной англоязычной версии шкалы согласно общепринятым рекомендациям. На 2-м этапе валидационного исследования проведена оценка психометрических показателей разработанного русскоязычного варианта шкалы: надежности, содержательной валидности, чувствительности.

**Результаты.** Получена русскоязычная версия SARA, которая продемонстрировала высокий уровень надежности, чувствительности и валидности.

**Выводы.** Представлена валидированная русскоязычная версия SARA, рекомендованная к применению для клинической и научно-исследовательской работы русскоязычных специалистов.

**Ключевые слова:** атаксия, мозжечковая атаксия, валидация, лингвокультурная адаптация, шкала оценки и определения степени атаксии

**Для цитирования:** Кириченко О.А., Нужный Е.П., Зимин А.А. и др. Шкала оценки и определения степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии с оценкой психометрических свойств. Нервно-мышечные болезни 2026;16(1):10–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-10-19>

## Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version with an assessment of psychometric properties

O.A. Kirichenko<sup>1</sup>, E.P. Nuzhnyy<sup>1</sup>, A.A. Zimin<sup>1</sup>, A.E. Slotina<sup>1</sup>, S.A. Klyushnikov<sup>1</sup>, E.Yu. Fedotova<sup>1</sup>, D.G. Yusupova<sup>1</sup>, A.B. Zaytsev<sup>2</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, S.N. Illarioshkin<sup>1</sup>, M.A. Piradov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

**Contacts:** Anastasiya Evgenyevna Slotina [slotina@neurology.ru](mailto:slotina@neurology.ru)

**Background.** The clinical presentation of ataxia includes a wide range of symptoms, the severity of which increases with disease progression. Standardized clinical assessment tools enable the evaluation of disease severity and monitoring of its progression. The Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) is a sufficiently simple and accurate tool for examining patients with various forms of ataxia. However, the use of this scale in the Russian Federation is limited because a validated Russian-language version is not available.

**Aim.** A linguacultural adaptation of the original version of SARA with an assessment of the psychometric properties of the created official Russian-language version.

**Materials and methods.** This study included 60 patients with hereditary cerebellar ataxias, with a median age of 48 [39.3–58.8] years. During the first stage, a linguacultural adaptation of the original English version of the scale was performed following standard guidelines. During the second stage of the validation study, we assessed the psychometric properties of the Russian-language version of the scale: reliability, content validity, and sensitivity.

**Results.** The resulting Russian-language version of the SARA scale demonstrated a high levels of reliability, sensitivity, and validity.

**Conclusion.** A validated Russian-language version of the SARA is presented and recommended for use in clinical practice and research by Russian-speaking specialists.

**Keywords:** ataxia, cerebellar ataxia, validation, linguacultural adaptation, Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

**For citation:** Kirichenko O.A., Nuzhnyy E.P., Zimin A.A. et al. Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA): linguistic and cultural adaptation of the Russian-language version with an assessment of psychometric properties. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2026;16(1):10–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-10-19>

## Введение

Термин «атаксия» в переводе с греческого означает «беспорядочный», «не имеющий цели» и применяется для описания нарушения координации движений и поддержания равновесия, не связанного со снижением мышечной силы, мышечного тонуса или произвольными движениями [1, 2]. Атаксия служит распространенным проявлением различных неврологических заболеваний и чаще всего связана с повреждением мозжечка или его связей, вестибулярного аппарата, задних канатиков спинного мозга или периферической нервной системы [3, 4]. Клиническая картина атаксии кроме нарушения координации движений и поддержания равновесия также часто включает дисметрию, мозжечковую дизартрию, интенционный тремор, глазодвигательные расстройства и другие проявления [5]. Для точной оценки выраженности симптомов, тяжести болезни и степени ее прогрессирования необходимо использовать стандартизированные инструменты.

В настоящее время существует несколько шкал и опросников для оценки выраженности атаксии. Так, например, Международная объединенная шкала оценки атаксии (The International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS) [6, 7] — наиболее детализированная и широко используемая для пациентов с данным синдромом. Оценка состояния пациента по ICARS включает 19 пунктов и занимает в среднем 20–30 мин, что делает эту шкалу непрактичной для рутинной клинической практики. В 2004 г. группой европейских неврологов была разработана краткая и более простая в использовании клиническая шкала для оценки основных симптомов атаксии — шкала оценки и опреде-

ления степени атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) [8], которая является предметом нашего исследования.

Шкала SARA включает 8 пунктов, оценивающих основные домены: статико-локомоторные нарушения (походка, положение стоя и сидя), речь, координация движений конечностей (пальце-пальцевая, пятточно-коленная, пальценосовая пробы, оценка диадохокинеза). Общий балл варьирует от 0 до 40, где более высокие значения отражают большую тяжесть атаксии [8]. Разработчики провели тестирование оригинальной версии шкалы в 2 исследованиях с участием 167 и 119 пациентов со спиноцереbellарной атаксией, доказав надежность и валидность этого инструмента для оценки выраженности симптомов атаксии. Также шкала была апробирована при разных видах атаксий и нашла широкое применение для оценки выраженности данного синдрома в центрах, специализирующихся на двигательных расстройствах, реабилитационных центрах и для клинических исследований [9–11].

Несмотря на широкое применение SARA у пациентов с мозжечковой атаксией, вопросы терминологии, инструкции и интерпретации проб требуют адаптации с учетом языковых и культурных особенностей. В литературе описаны валидационные исследования, однако данные о лингвокультурной русскоязычной адаптации отсутствуют, ограничивая возможности стандартизированной оценки состояния пациентов в русскоязычных странах. Отсутствие валидированной версии шкалы на национальном языке существенно ограничивает ее диагностическую и исследовательскую ценность, а также снижает сопоставимость результатов с данными зарубежных авторов [12, 13].

**Цель исследования** — лингвокультурная адаптация оригинальной версии SARA с оценкой психометрических свойств созданной официальной русскоязычной версии.

### Материалы и методы

Процесс лингвокультурной адаптации SARA включал несколько последовательных этапов. На 1-м этапе выполнен прямой перевод оригинальной англоязычной версии шкалы на русский язык 2 независимыми медицинскими переводчиками. Полученные версии перевода были сопоставлены и согласованы с предварительно сформированной русскоязычной версией шкалы. На 2-м этапе осуществлялся обратный перевод (back-translation) предварительной русскоязычной версии на английский язык носителем языка с медицинским образованием. Результаты обратного перевода анализировались на предмет семантических расхождений с оригинальной версией SARA. Далее была сформирована авторитетная комиссия под председательством переводчика-эксперта, не участвовавшего в разработке адаптированной версии шкалы. В состав комиссии также входили врачи-неврологи с клиническим опытом работы с пациентами с мозжечковыми атаксиями и медицинские переводчики. Экспертная группа оценивала терминологию, клиническую интерпретацию формулировок и понятность описания заданий в русскоязычной версии с последующим внесением корректировок.

Предварительная версия русскоязычной шкалы SARA была апробирована в рамках пилотного тестирования на ограниченной группе пациентов ( $n = 15$ ) с мозжечковыми атаксиями. Целями данного этапа были оценка понятности формулировок инструкций, удобства применения шкалы в клинической практике и выявление потенциальных трудностей при ее использовании. По результатам пилотного исследования проводился анализ комментариев врачей, после чего формировалась финальная версия шкалы, предназначенная для последующей психометрической валидации.

В основном валидационном исследовании участвовали 60 пациентов с наследственными мозжечковыми атаксиями (из них 34 женщины). Медиана и межквартильный интервал (Me [IQR]) возраста в группе составили 48 [39,3–58,8] лет, медиана оценки по SARA при первом визите — 11,5 [9,5–13,0] балла.

В процессе валидации оценивали психометрические показатели шкалы: надежность, включающую воспроизводимость и межэкспертную согласованность, содержательную валидность и чувствительность. Оценку по SARA проводили 2 врача-невролога независимо друг от друга. Результаты обследования первого врача представлены как «А», второго — как «В». В соответствии с хронологическим порядком обследования были пронумерованы: А1, А2, А3, В1, В2.

Надежность шкалы показывает ее устойчивость к ошибкам исследования. В данном исследовании с помощью метода тест-ретест изучали, насколько шкала подвержена ошибкам, связанным с фактором времени (А1–А2). Для этого оценивали взаимосвязь между оценками, полученными одним и тем же врачом с интервалом 2 ч. Для оценки внутренней согласованности анализировали альфу Кронбаха ( $\alpha$ ) (необходимый уровень коэффициента — более 0,8). Межэкспертная согласованность выявляет вариативность мнений экспертов в рамках одного временного периода. Для количественной оценки данного параметра (А1–В1) 2 врача проводили обследования пациента с интервалом до 1 сут с дальнейшим расчетом каппы Коэна ( $\kappa$ ) (необходимый уровень коэффициента — более 0,7).

Для исследования содержательной валидности был проведен опрос (максимальная оценка — 10 баллов) врачей-неврологов Российского центра неврологии и нейронаук (РЦНН) с опытом работы не менее 5 лет для выяснения, насколько содержание шкалы соответствует поставленным перед ней задачам.

В рамках исследования чувствительности шкалы сравнивали оценки первого и финального визитов (А1–А3) и проверяли гипотезу о том, что шкала эффективно демонстрирует динамику показателей.

**Статистический анализ данных.** При анализе репрезентативности (уровень мощности 0,8 и уровень статистической значимости  $p < 0,05$ ) выявлено, что объем выборки 60 пациентов является достаточным для проведения данного исследования [14]. Ввиду того что распределение полученных данных не соответствовало нормальному (критерий Колмогорова–Смирнова,  $p = 0,02$ ), были использованы непараметрические методы статистического анализа. Анализ психометрических свойств шкалы проводился с помощью следующих методов: корреляционный анализ по Спирмену — для изучения ретестовой надежности; коэффициенты каппы Коэна и альфы Кронбаха — для определения межэкспертной и внутренней согласованности соответственно; W-критерий Уилкоксона — для оценки чувствительности шкалы. Пороговый уровень статистической значимости во всех случаях соответствовал  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 24 (IBM Corp., США).

### Результаты

После завершения первого этапа лингвокультурной адаптации и проведения пилотного тестирования была утверждена финальная русскоязычная версия SARA (см. приложение).

**Психометрические свойства русскоязычной версии SARA.** Ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) при исследовании ретестовой надежности (А1–А2), составил 0,98 ( $p < 0,0001$ ), что подтверждает устойчивость русскоязычной версии SARA к ошибкам, связанным с временным фактором.

**Таблица 1.** Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы оценки и определения степени атаксии  
**Table 1.** Psychometric indicators of the Russian-language of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

| Показатель<br>Parameter         | Элементы показателя<br>Parameter elements                              | Метод оценки<br>Evaluation method                          | Пороговое значение критерия<br>Threshold value of the criterion | Результат<br>Result   |            |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
|                                 |                                                                        |                                                            |                                                                 | Критерий<br>Criterion | <i>p</i>   |
| Надежность<br>Reliability       | Ретестовая (A1–A2)<br>Retest (A1–A2)                                   | Корреляция по Спирмену<br>Spearman correlation             | $\geq 0,7$                                                      | 0,98                  | $< 0,0001$ |
|                                 | Межэкспертная согласованность (A1–B1)<br>Inter-rater agreement (A1–B1) | Каппа Коэна<br>Cohen's kappa                               | $\geq 0,7$                                                      | 0,87                  | 0,003      |
|                                 | Внутренняя согласованность<br>Internal consistency                     | Коэффициент альфы Кронбаха<br>Cronbach's alpha coefficient | $\geq 0,8$                                                      | 0,92                  | $< 0,0001$ |
| Чувствительность<br>Sensitivity | Чувствительность (A1–A2)<br>Sensitivity (A1–A2)                        | W-критерий Уилкоксона<br>Wilcoxon W-test                   | $p < 0,05$                                                      | –6,43                 | $< 0,0001$ |

Анализ внутренней согласованности выявил высокий уровень внутренней согласованности (коэффициент альфы Кронбаха составил 0,92 ( $p < 0,0001$ )). При исследовании межэкспертной согласованности (A1–B1) коэффициент каппы Коэна соответствовал 0,87 ( $p = 0,003$ ), подтверждая достаточный уровень данного параметра. Суммарные баллы по SARA, полученные разными специалистами при обследовании одних пациентов, характеризовались высокой степенью согласованности, что говорит о минимальном влиянии субъективного фактора при использовании русскоязычной версии шкалы.

**Валидность.** В рамках экспертной оценки, проведенной в ходе исследования содержательной валидности шкалы, был зафиксирован высокий балл – 8,6 из 10.

**Чувствительность шкалы.** При первом визите медиана оценок по шкале составила 11,5 [9,5–13,0] балла, при заключительном визите – 9,5 [7,5–10,5] балла (W-критерий Уилкоксона,  $p < 0,0001$ ), что подтверждает высокую чувствительность SARA при оценке симптомов атаксии, в том числе при динамическом наблюдении (табл. 1).

### Клинический случай

**Пациент X.**, 59 лет, получал лечение в РЦНН с диагнозом синдрома CANVAS (мозжечковая атаксия, невропатия, вестибулярная арефлексия) (код по Международной классификации болезней G11.2).

**Анамнез заболевания:** в течение многих лет беспокоит хронический сухой кашель без видимой связи с какой-либо респираторной патологией. В 2018 г. впервые появи-

лись жалобы на слабость, головокружение, тошноту. Был предположен диагноз острого нарушения мозгового кровообращения, который был опровергнут по данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. При проведении МРТ головного мозга (2020 г.) по описанию выявлены множественные очаги сосудистого генеза в белом веществе обоих полушарий мозга, гипотрофия мозжечка, ствола и верхнего отдела спинного мозга, расширенные пространства. По данным электронейромиографии (25.09.2020) при стимуляции большеберцовых, правого глубокого и поверхностного малоберцовых, подошвенного медиального, икроножных нервов определяются признаки симметричного сенсомоторного неврального уровня поражения аксонально-демиелинизирующего характера. При электронейромиографии от 2022 г. при исследовании нервов правой верхней и левой нижней конечностей выявлен сенсомоторный уровень поражения с более грубым сенсорным поражением. С течением времени у пациента ухудшилась речь (стала менее четкой, появилось заикание), изменился почерк.

В 2024 г. методом прямого автоматического секвенирования выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена HARS1 (chr5:140677910T>C) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM\_002109.6:c.628A>G, p.(Lys210Glu)), ответственный за наследственную моторно-сенсорную нейропатию 2W-типа. Генетическое исследование у матери и сестры не выявили подобного варианта. При иммунохимическом исследовании крови парапротеины не обнаружены.

Показатели биохимического исследования крови, уровней витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub> в крови оставались в пределах

референсных значений. Пациент находится под наблюдением в РЦНН с ноября 2024 г. Амбулаторно проведены видеоокулография и видеопроба Хальмаги, зарегистрированы нарушение плавного слежения во всех направлениях, горизонтальный взор-индуцированный нистагм, соответствующие нарушению функции мозжечка, патологический вестибулоокулярный ответ, соответствующий билатеральной вестибулопатии. При МРТ головного мозга в динамике (06.11.2024) подтверждено наличие нейродегенеративного процесса мозжечка. С учетом имеющегося симптомокомплекса предположено наличие у пациента синдрома CANVAS. При проведении молекулярно-генетического исследования в ДНК-лаборатории РЦНН (24.01.2025) выявлена патологическая биаллельная экспансия AAGGG-повторов в гене RFC1, что подтвердило диагноз синдрома CANVAS.

03.03.2025 пациент госпитализирован в РЦНН для прохождения обследования и восстановительного лечения.

**Неврологический статус:** сознание ясное. Полностью ориентирован в пространстве, времени, собственной личности. Глазные щели, зрачки D = S. Движения глаз в полном объеме, диплопии нет. Нарушена плавность следящих движений глазных яблок. Лицо симметрично. Взор-индуцированный горизонтальный и вертикальный нистагм. Легкая дизартрия по типу скандирования, дисфонии и дисфагии нет. Язык при выведении из полости рта — по средней линии. Мышечный тонус неизменен. Рефлексы с рук живые, симметричные, коленные — снижены, ахилловы — не вызываются. Патологических рефлексов нет. Пальценосовую пробу выполняет с легкой дисметрией и интенционным тремором с 2 сторон, пяточно-коленную пробу — с легкой интенцией и дисметрией. В позе Ромберга неустойчив, хуже — с закрытыми глазами. Походка с тенденцией к широкой базе, тандемная ходьба затруднена, отмечаются значительная шат-

кость и склонность к падению при потере зрительного контроля. Нарушение поверхностной чувствительности по полиневритическому типу в ногах («носки»). Грубое нарушение вибрационной чувствительности в ногах: стопы — до 2 с, колени — до 7 с, уровень подвздошных остей — до 10 с. Тазовые функции контролирует.

С учетом недостаточной эффективности фармакологической терапии, при отсутствии противопоказаний, с целью коррекции двигательных нарушений и проведения восстановительного лечения была назначена транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током с размещением анода над областью мозжечка, катода — над поясничным утолщением. Процедура проводилась 2 раза в день по 20 мин. Общая продолжительность курса — 5 дней (суммарно 10 процедур). Эффективность терапии оценивалась с помощью валидированной русскоязычной версии SARA.

Для удобства интерпретации полученных результатов оценочные пункты шкалы были объединены по группам симптомов: статико-локомоторные нарушения (пункты 1–3), нарушения речи (пункт 4) и нарушения движений конечностей (пункты 5–8). Проведенная оценка по SARA позволила подтвердить клиническую эффективность процедуры транскраниальной электрической стимуляции постоянным током в отношении коррекции статико-локомоторных нарушений и нарушений движений конечностей, что способствовало снижению общего балла по SARA, отражающего степень выраженности атаксии (табл. 2).

### Обсуждение

Настоящее исследование посвящено лингвокультурной адаптации русскоязычной версии SARA, широко применяемой в международной клинической и научной практике для оценки выраженности мозжечковой атаксии. SARA, несмотря на относительную простоту структуры, включает ряд пунктов и инструкций,

**Таблица 2.** Данные клинической оценки по шкале оценки и определения степени атаксии до и после транскраниальной электрической стимуляции постоянным током, баллы

**Table 2.** Clinical assessment data using the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia before and after the transcranial direct current electrical stimulation, score

| Показатель<br>Parameter                                                         | До курса tDCS<br>Before tDCS | После курса tDCS<br>After tDCS |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Общий балл по SARA<br>Total score SARA                                          | 9,5                          | 5                              |
| Статико-локомоторные нарушения по SARA<br>Postural and stance disturbances SARA | 5                            | 2                              |
| Речь по SARA<br>Speech disorders SARA                                           | 3,5                          | 2                              |
| Нарушения движений конечностей по SARA<br>Limb movements disturbances SARA      | 1                            | 1                              |

**Примечание.** SARA — шкала оценки и определения степени атаксии; tDCS — транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током.

**Note.** SARA — Scale for the Assessment and Rating of Ataxia; tDCS — transcranial direct current electrical stimulation.

требующих точной интерпретации. Однако прямой перевод диагностических инструментов без учета лингвистических и культурных особенностей может приводить к искажению смысла заданий, снижению воспроизводимости результатов и росту межэкспертной вариабельности.

Шкала позволяет оценить основные проявления атаксии: статико-локомоторные нарушения с оценкой походки от 0 (норма) до 8 (не может ходить даже с поддержкой) баллов, положения стоя от 0 (норма) до 6 (не может стоять >10 с с постоянной опорой на руку) баллов и положения сидя от 0 (норма) до 4 (не может сидеть >10 с без постоянной поддержки) баллов; нарушения речи от 0 (норма) до 6 (неразборчива/анартрия) баллов; нарушения координации движений конечностей с оценкой пальце-пальцевой пробы от 0 (дисметрия отсутствует) до 4 (не может выполнить 5 движений) баллов, пальценосовой пробы от 0 (тремор отсутствует) до 4 (не может выполнить 5 движений) баллов, диadoхокинеза от 0 (норма, нерегулярности нет) до 4 (не может выполнить 10 циклов) баллов, пяточно-коленной пробы от 0 (норма) до 4 (не может выполнить задание) баллов. Все пункты с оценкой нарушений движений конечностей исследуются с 2 сторон с подсчетом средней суммы баллов.

Проведенный в рамках настоящей работы многоэтапный процесс лингвокультурной адаптации позволил сократить риск смысловых расхождений и обеспечить эквивалентность русскоязычной версии SARA.

При создании финальной версии шкалы экспертами отмечались логичность структуры, охват ключевых проявлений мозжечковых нарушений, удобство применения в клинической практике, в том числе при динамическом наблюдении. В результате 2-го этапа валидационного исследования полученные результаты демонстрируют, что адаптированная шкала сохраняет ключевые психометрические характеристики оригинальной версии и может рассматриваться как надежный, валидный и чувствительный метод оценки атаксии.

### Выводы

Русскоязычная версия SARA, полученная в результате лингвокультурной адаптации, продемонстрировала высокую ретестовую надежность, выраженную внутреннюю согласованность, высокую межэкспертную воспроизводимость, а также удовлетворительную содержательную валидность и чувствительность к клинической динамике. Полученные данные подтверждают, что адаптированная версия SARA является надежным и валидным инструментом для оценки выраженности атаксии у российских пациентов. Простота применения, краткость и информативность делают ее удобной для использования как в рутинной практике, так и в научных исследованиях.

Внедрение валидированной русскоязычной версии SARA способствует стандартизации оценки атаксии в отечественной практике и повышает сопоставимость результатов с международными данными.

Русскоязычная версия шкалы оценки и определения степени атаксии (SARA)  
Russian-language version of the Scale for the Assessment and rating of Ataxia (SARA)

Врач:  
Physician:

Дата:  
Date:

Пациент:  
Patient:

Шкала оценки и определения степени атаксии (SARA)  
Scale for the Assessment and rating of Ataxia (SARA)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1) Походка</b><br/>Пациента просят (1) пройти несколько шагов вдоль стены, находясь на безопасном расстоянии от врача, развернуться и пройти обратно, а также (2) выполнить тандемную ходьбу (пройти по одной линии, последовательно приставляя пятку одной ноги к носку другой) без поддержки.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Норма, затруднений при ходьбе, развороте и тандемной ходьбе нет (допускается 1 шаг в сторону)</li> <li>1. Незначительные нарушения, которые можно заметить, только когда пациент проходит 10 шагов в тандемной ходьбе</li> <li>2. Явные изменения, пациент не может пройти тандемно &gt;10 шагов</li> <li>3. Заметная поструральная неустойчивость, трудности при развороте, но ходит без поддержки</li> <li>4. Выраженная поструральная неустойчивость, иногда опирается на стену</li> <li>5. Значительно выраженная поструральная неустойчивость, требуется постоянная опора на трость или легкая поддержка с опорой на одну руку</li> <li>6. Ходьба &gt;10 м только с сильной поддержкой (опора на 2 специальные трости или ходунки либо с сопровождением)</li> <li>7. Ходьба &lt;10 м только с сильной поддержкой (опора на 2 специальные трости или ходунки либо с сопровождением)</li> <li>8. Ходить не может даже с поддержкой</li> </ol> <p><b>1) Gait</b><br/>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</li> <li>1. Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</li> <li>2. Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible</li> <li>3. Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</li> <li>4. Marked staggering, intermittent support of the wall required</li> <li>5. Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</li> <li>6. Walking &gt;10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>7. Walking &lt;10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</li> <li>8. Unable to walk, even supported</li> </ol> | <p><b>2) Положение стоя</b><br/>Пациента просят встать (1) в естественной позе, затем (2) поставив стопы вместе (большие пальцы касаются друг друга), а затем (3) тандемно (стопы в одну линию, носок касается пятки другой стопы). Пациент без обуви, глаза закрыты. Для оценки каждой позы даются 3 попытки. Учитывается попытка с лучшим результатом.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Норма, может стоять в тандемной позе &gt;10 с</li> <li>1. Может стоять &gt;10 с, поставив стопы вместе, без поструральной неустойчивости, но не в тандемной позе</li> <li>2. Может стоять &gt;10 с, поставив стопы вместе, но испытывая трудности с удержанием равновесия</li> <li>3. Может стоять &gt;10 с без поддержки в естественной позе, но не поставив стопы вместе</li> <li>4. Может стоять &gt;10 с без поддержки в естественной позе, но с периодической поддержкой</li> <li>5. Может стоять &gt;10 с без поддержки в естественной позе, но с постоянной опорой на одну руку</li> <li>6. Не может стоять &gt;10 с даже с постоянной опорой на одну руку</li> </ol> <p><b>2) Stance</b><br/>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Normal, able to stand in tandem for &gt;10 s</li> <li>1. Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt;10 s</li> <li>2. Able to stand with feet together for &gt;10 s, but only with sway</li> <li>3. Able to stand for &gt;10 s without support in natural position, but not with feet together</li> <li>4. Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</li> <li>5. Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</li> <li>6. Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</li> </ol> |
| <p><b>Баллы</b><br/>Score</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>Баллы</b><br/>Score</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Шкала оценки и определения степени атаксии (SARA)<br>Scale for the Assessment and rating of Ataxia (SARA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                           |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>3) Положение сидя</b><br>Пациента просят сесть на кушетку без опоры на стопы (глаза открыты, руки вытянуты вперед).<br>0. Норма, затруднений при нахождении в положении сидя >10 с не испытывает<br>1. Незначительные затруднения, иногда заметны пострельные нарушения<br>2. Постоянные пострельные нарушения, но может сидеть без поддержки >10 с<br>3. Может сидеть >10 с только с периодической поддержкой<br>4. Не может сидеть >10 с без постоянной поддержки<br><b>3) Sitting</b><br>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.<br>0. Normal, no difficulties sitting >10 s<br>1. Slight difficulties, intermittent sway<br>2. Constant sway, but able to sit >10 s without support<br>3. Able to sit for >10 s only with intermittent support<br>4. Unable to sit for >10 s without continuous support                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                        | <b>4) Нарушение речи</b><br>Оценка речи проводится во время обычного разговора.<br>0. Норма<br>1. Создается впечатление о возможном нарушении речи<br>2. Речь нарушена, но проста для понимания<br>3. Сложно разобрать некоторые слова<br>4. Сложно разобрать многие слова<br>5. Понятны только некоторые слова<br>6. Речь неразборчива/анартрия<br><b>4) Speech disturbance</b><br>Speech is assessed during normal conversation.<br>0. Normal<br>1. Suggestion of speech disturbance<br>2. Impaired speech, but easy to understand<br>3. Occasional words difficult to understand<br>4. Many words difficult to understand<br>5. Only single words understandable<br>6. Speech unintelligible/anarthria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                           |  |
| <b>Баллы</b><br>Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                        | <b>Баллы</b><br>Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                           |  |
| <b>5) Пальце-пальцевая проба</b><br>Движения правой и левой руки оцениваются отдельно.<br>Пациент сидит в удобном положении. При необходимости возможна опора на стопы и туловище. Сидя перед пациентом, врач последовательно выполняет во фронтальной плоскости 5 внезапных и быстрых движений в непредсказуемых направлениях. Движения выполняются рукой с поднятым указательным пальцем на расстоянии, составляющем примерно половину от расстояния, на которое пациент может вытянуть руки. Движения выполняются с амплитудой 30 см и частотой 1 движение каждые 2 с.<br>Пациента просят следовать своим указательным пальцем за указательным пальцем врача настолько быстро и точно, насколько это возможно. Оценивается средний результат выполнения последних 3 движений.<br>0. Дисметрия отсутствует<br>1. Дисметрия: <5 см выше или ниже цели<br>2. Дисметрия: <15 см выше или ниже цели<br>3. Дисметрия: >15 см выше или ниже цели<br>4. Не может выполнить 5 движений<br><b>5) Finger chase</b><br>Rated separately for each side.<br>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.<br>0. No dysmetria<br>1. Dysmetria, under/overshooting target <5 cm<br>2. Dysmetria, under/overshooting target <15 cm<br>3. Dysmetria, under/overshooting target >15 cm<br>4. Unable to perform 5 pointing movements |  |                        | <b>6) Пальценосовая проба</b><br>Движения правой и левой руки оцениваются отдельно.<br>Пациент сидит в удобном положении. При необходимости возможна опора на стопы и туловище. Пациента просят поочередно дотрагиваться своим указательным пальцем то до кончика своего носа, то до указательного пальца врача. Врач держит палец на таком расстоянии от пациента, которое составляет 90 % от расстояния, на которое пациент может вытянуть руки. Движения выполняются с умеренной скоростью. Оценивается средний результат выполнения всех движений с учетом кинетического тремора.<br>0. Тремор отсутствует<br>1. Тремор с амплитудой <2 см<br>2. Тремор с амплитудой <5 см<br>3. Тремор с амплитудой >5 см<br>4. Не может выполнить 5 движений<br><b>6) Nose-finger test</b><br>Rated separately for each side.<br>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.<br>0. No tremor<br>1. Tremor with an amplitude <2 cm<br>2. Tremor with an amplitude <5 cm<br>3. Tremor with an amplitude >5 cm<br>4. Unable to perform 5 pointing movements |                                                                           |  |
| <b>Баллы</b><br>Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | <b>Справа</b><br>Right | <b>Слева</b><br>Left                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Баллы</b><br>Score                                                     |  |
| <b>Средняя сумма баллов: (П + Л)/2*</b><br>Mean of both sides: (R + L)/2*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Средняя сумма баллов: (П + Л)/2*</b><br>Mean of both sides: (R + L)/2* |  |

\*П + Л – сумма баллов справа + сумма баллов слева.

\*R + L – sum of points on the right + sum of points on the left.

## Шкала оценки и определения степени атаксии (SARA)

Scale for the Assessment and rating of Ataxia (SARA)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                        |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
| <b>7) Оценка дисдиадохокinesis</b><br><i>Движения правой и левой руки оцениваются отдельно.</i><br>Пациент сидит в удобном положении. При необходимости возможна опора на стопы и туловище. Пациента просят выполнить 10 циклов повторяющихся чередующихся движений пронации и супинации, дотрагиваясь до бедра, с максимально возможной скоростью и точностью. Исследователь показывает движения со скоростью примерно 10 циклов за 7 с. Необходимо зафиксировать точное время выполнения движений.<br>0. Норма, нерегулярности нет (выполняет за <10 с)<br>1. Несколько нерегулярно (выполняет за <10 с)<br>2. Явно нерегулярно, отдельные движения трудно выполнить или заметны перерывы, но выполняет за <10 с<br>3. Очень нерегулярно, отдельные движения трудно выполнить или заметны перерывы, выполняет за <10 с<br>4. Не может выполнить 10 циклов<br><b>7) Fast alternating hand movements</b><br><i>Rated separately for each side.</i><br>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.<br>0. Normal, no irregularities (performs <10 s)<br>1. Slightly irregular (performs <10 s)<br>2. Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10 s<br>3. Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs <10 s<br>4. Unable to complete 10 cycles |                        |                      | <b>8) Пяточно-коленная проба</b><br><i>Движения правой и левой ноги оцениваются отдельно.</i><br>Пациент лежит на кушетке, не глядя на свои ноги. Пациента просят поднять одну ногу, поставить пятку на колено другой ноги, провести ею по передней поверхности большеберцовой кости по направлению к лодыжке и положить ногу обратно на кушетку. Задание выполняется 3 раза. Движения вдоль большеберцовой кости вниз должны выполняться в течение 1 с. Если пациент выполняет эти движения, не касаясь другой ноги пяткой все 3 раза, поставьте 4 балла.<br>0. Норма<br>1. Незначительные нарушения, контакт с передней поверхностью большеберцовой кости сохранен<br>2. Явные нарушения, отрывает пятку до 3 раз за 3 попытки<br>3. Выраженные нарушения, отрывает пятку 4 раза или более за 3 попытки<br>4. Не может выполнить задание<br><b>8) Heel-shin slide</b><br><i>Rated separately for each side.</i><br>Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.<br>0. Normal<br>1. Slightly abnormal, contact to shin maintained<br>2. Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles<br>3. Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles<br>4. Unable to perform the task |                        |                      |
| <b>Баллы</b><br>Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Справа</b><br>Right | <b>Слева</b><br>Left | <b>Баллы</b><br>Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Справа</b><br>Right | <b>Слева</b><br>Left |
| <b>Средняя сумма баллов: (П + Л)/2*</b><br>Mean of both sides: (R + L)/2*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |                      | <b>Средняя сумма баллов: (П + Л)/2*</b><br>Mean of both sides: (R + L)/2*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |                      |

\*П + Л – сумма баллов справа + сумма баллов слева.

\*R + L – sum of points on the right + sum of points on the left.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010;9(1):94–104. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70305-9
- Akbar U., Ashizawa T. Ataxia. *Neurol Clin* 2015;33(1):225–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.09.004
- Marsden J., Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil* 2011;25(3):195–216. DOI: 10.1177/0269215510382495
- Klockgether T., Mariotti C., Paulson H.L. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):24. DOI: 10.1038/s41572-019-0074-3
- Ashizawa T., Xia G. Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(4 Movement Disorders):1208–26. DOI: 10.1212/CON.0000000000000362
- Trouillas P., Takayanagi T., Hallett M. et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 1997;145(2):205–11. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00231-6
- Schmitz-Hübsch T., Tezenas du Montcel S., Baliko L. et al. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients. *Mov Disord* 2006;21(5):699–704. DOI: 10.1002/mds.20781
- Schmitz-Hübsch T., du Montcel S.T., Baliko L. et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66(11):1717–20. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
- Yabe I., Matsushima M., Soma H. et al. Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *J Neurol Sci* 2008;266(1–2):164–6. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.021
- Weyer A., Abele M., Schmitz-Hübsch T. et al. Reliability and validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 ataxia patients. *Mov Disord* 2007;22(11):1633–7. DOI: 10.1002/mds.21544
- Bürk K., Mälzig U., Wolf S. et al. Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord* 2009;24(12):1779–84. DOI: 10.1002/mds.22660

12. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F. et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25(24):3186–91. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00014
13. Wild D., Grove A., Martin M. et al. ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005;8(2):94–104. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
14. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D. et al. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)* 2021;31(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502

#### Вклад авторов

О.А. Кириченко: разработка дизайна исследования, набор материала, клиническая оценка пациентов, первичная обработка данных, написание и редактирование текста рукописи;  
А.А. Зимин: статистическая обработка данных, описание результатов исследования;  
А.Б. Зайцев: получение данных для анализа;  
Е.П. Нужный, А.Е. Слотина, С.А. Ключников, Е.Ю. Федотова, Н.А. Супонева: написание и редактирование текста рукописи;  
Д.Г. Юсупова, С.Н. Иллариошкин, М.А. Пирадов: координация исследования.

#### Authors' contributions

O.A. Kirichenko: research design development, subject recruitment, clinical patient assessment, primary data processing, article writing and editing;  
A.A. Zimin: statistical analysis and interpretation of findings;  
A.B. Zaytsev: obtaining data for analysis;  
E.P. Nuzhnyy, A.E. Slotina, S.A. Klyushnikov, E.Yu. Fedotova, N.A. Suponeva: article writing and editing;  
D.G. Yusupova, S.N. Illarioshkin, M.A. Piradov: coordination of the study.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Кириченко / O.A. Kirichenko: <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>  
Е.П. Нужный / E.P. Nuzhnyy: <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>  
А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>  
А.Е. Слотина / A.E. Slotina: <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>  
С.А. Ключников / S.A. Klyushnikov: <https://orcid.org/0000-0002-8752-7045>  
Е.Ю. Федотова / E.Yu. Fedotova: <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>  
Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>  
А.Б. Зайцев / A.B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>  
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>  
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>  
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках государственного задания ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук».

**Funding.** This research was conducted as part of the state assignment the Russian Center of Neurology and Neurosciences.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (протокол № 5-6/25 от 19.05.2025). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 5-6/25, May 19, 2025). All patients provided their voluntary written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

# Результаты изучения клинической эффективности вилтоларсена у пациентов с миодистрофией Дюшенна в реальной клинической практике в Российской Федерации

Т.А. Гремякова<sup>1, 2</sup>, О.И. Гремякова<sup>1</sup>, Т.В. Морозова<sup>1</sup>, П.В. Гремякова<sup>1</sup>, Е.С. Горшкова<sup>1</sup>, А.И. Гремяков<sup>1</sup>, В.С. Поленова<sup>3</sup>, О.А. Варнахина<sup>2</sup>, И.Ю. Вдовенко<sup>2</sup>, Т.А. Дворникова<sup>2</sup>, О.И. Зырянова<sup>2</sup>, Г.Е. Сакбаева<sup>2</sup>, А.А. Степанов<sup>2</sup>, Р.А. Шайхутдинов<sup>2</sup>, Е.В. Шредер<sup>2</sup>, Н.Н. Иванов<sup>4</sup>, С.С. Никитин<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Благотворительный фонд «Гордей»; Россия, 125466 Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

<sup>3</sup>ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 16;

<sup>4</sup>Химический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Татьяна Андреевна Гремякова [tag@dmd-russia.ru](mailto:tag@dmd-russia.ru)

**Введение.** Представлен российский опыт клинического применения генотерапевтического препарата в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна путем пропуска экзона 53 на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – вилтоларсена (Вилтепсо®). Он одобрен для лечения пациентов с соответствующими делециями гена *DMD*, однако реальная клиническая эффективность в разных возрастных группах требует уточнения.

**Цель исследования** – сформировать когорту пациентов на фоне терапии вилтоларсеном и оценить эффективность и безопасность терапии в реальной клинической практике в Российской Федерации в зависимости от возраста ее начала и функционального статуса пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 48 детей в возрасте от 1,8 до 17,6 года, имеющих варианты делеций, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53 (43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52), на фоне терапии вилтоларсеном. Пациенты стратифицированы на 4 когорты: 1) амбулаторные пациенты с началом терапии в возрасте до 4 лет ( $n = 4$ ); 2) амбулаторные пациенты с началом терапии в 4–7 лет ( $n = 20$ ); 3) амбулаторные пациенты с началом терапии в возрасте  $\geq 8$  лет ( $n = 19$ ); 4) пациенты, неамбулаторные на старте терапии ( $n = 5$ ). Оценивали динамику функциональных тестов и кардиореспираторной функции. Средняя продолжительность терапии составила  $2,1 \pm 1,1$  года.

**Результаты.** Вилтоларсен в зависимости от возраста начала терапии улучшает и/или стабилизирует функциональные показатели и состояние амбулаторных детей с мышечной дистрофией Дюшенна, а также достоверно увеличивает период способности ходить самостоятельно: 18 из 19 пациентов когорты 3 с высоким риском потери амбулаторности (средний возраст  $11,6 \pm 1,6$  года) сохранили способность ходить, тогда как пациенты группы контроля утратили функцию в возрасте  $8,9 \pm 0,9$  года ( $p < 0,01$ ). Потеря способности ходить у пациентов в изучаемой когорте связана с резкими отклонениями от стандартного развития детей, такими как экстремальное ожирение, скачок роста, кардиореспираторные проблемы. У пациентов, начавших терапию после утраты способности к самостоятельному передвижению, в течение периода наблюдения не отмечено выраженного ухудшения средних показателей сердечной функции и функции внешнего дыхания. Признаков клинически значимого ухудшения функции почек, определяемого по уровню цистатина С, в течение периода наблюдения также не отмечено ( $0,896 \pm 0,027$  ( $n = 26$ ) против  $0,941 \pm 0,021$  ( $n = 47$ ),  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Предварительные результаты исследования показали, что вилтоларсен улучшает и/или стабилизирует функциональные показатели амбулаторных детей с МДД, достоверно увеличивает период способности ходить самостоятельно, а у неамбулаторных пациентов стабилизирует кардиореспираторные показатели. Раннее начало комплексного мультидисциплинарного ведения пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна является обязательной основой для патогенетической терапии

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Дюшенна, вилтоларсен, пропуск экзона 53, реальная клиническая практика, функциональный тест, патогенетическая терапия

**Для цитирования:** Гремякова Т.А., Гремякова О.И., Морозова Т.В. и др. Результаты изучения клинической эффективности вилтоларсена у пациентов с миодистрофией Дюшенна в реальной клинической практике в Российской Федерации. Нервно-мышечные болезни 2026;16(1):20–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

## Results of a study on the clinical efficacy of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy in real-world clinical practice in the Russian Federation

T.A. Gremyakova<sup>1, 2</sup>, O.I. Gremyakova<sup>1</sup>, T.V. Morozova<sup>1</sup>, P.V. Gremyakova<sup>1</sup>, E.S. Gorshkova<sup>1</sup>, A.I. Gremyakov<sup>1</sup>, V.S. Polenova<sup>3</sup>, O.A. Varnakhina<sup>2</sup>, I.Yu. Vdovenko<sup>2</sup>, T.A. Dvornikova<sup>2</sup>, O.I. Zyryanova<sup>2</sup>, G.E. Sakbaeva<sup>2</sup>, A.A. Stepanov<sup>2</sup>, R.A. Shaykhutdinov<sup>2</sup>, E.V. Shreder<sup>2</sup>, N.N. Ivanov<sup>4</sup>, S.S. Nikitin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Charitable Foundation “Gordey”; 29 Sokolovo-Meshcherskaya St., Moscow 125466, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

<sup>3</sup>Russian Scientific and Research Institute for Medical Engineering of Federal Service for Supervision in the Sphere of Public Health; Build. 16, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>4</sup>Department of Chemistry of the Lomonosov Moscow State University; Build. 3, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

<sup>5</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Tatyana Andreevna Gremyakova [tag@dmd-russia.ru](mailto:tag@dmd-russia.ru)

**Background.** The authors present the Russian experience of clinical use of a gene therapy drug in the treatment of progressive Duchenne muscular dystrophy through exon 53 skipping, using the only drug of this class registered in Russia, viltolarsen (Viltepso®), as an example. It is approved for the treatment of patients with amenable *DMD* gene deletions, however, real-world clinical efficacy across different age groups requires further clarification.

**Aim.** To evaluate the efficacy of viltolarsen in real world clinical practice in the Russian Federation, depending on age at treatment initiation and functional status.

**Materials and methods.** The study included 48 patients aged 1.83 to 17.58 years with deletion mutations correctable by exon 53 skipping (del 43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52) treated with viltolarsen. Patients were stratified into 4 cohorts: 1) ambulatory patients who initiated therapy under 4 years of age ( $n = 4$ ); 2) ambulatory patients who initiated therapy at 4–7 years of age ( $n = 20$ ); 3) ambulatory patients who initiated therapy at  $\geq 8$  years of age ( $n = 19$ ); 4) non-ambulatory patients at therapy initiation ( $n = 5$ ). Standard functional tests, pulmonary function and cardiac function were assessed. Mean treatment duration was  $2.1 \pm 1.1$  years.

**Results.** Viltolarsen, depending on the age of therapy initiation, improves and/or stabilizes functional parameters in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy, and significantly prolongs the age of ability to walk independently: 18 out of 19 patients in cohort 3 at high risk of loss of ambulation (mean age  $11.6 \pm 1.6$  years old) maintained the ability to walk, whereas control group patients lost this function at  $8.9 \pm 0.9$  years old ( $p < 0.01$ ). Loss of ambulation in the studied cohort was associated with sharp deviations from typical child development: extreme obesity, growth spurts, cardiorespiratory problems. In patients who started therapy after loss of independent ambulation, no marked deterioration in mean cardiac function and respiratory function was observed during the follow-up period. No signs of clinically significant renal function deterioration during the follow-up period, as determined by cystatin C levels, were observed ( $0.896 \pm 0.027$  ( $n = 26$ ) versus  $0.941 \pm 0.021$  ( $n = 47$ ),  $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Preliminary study results have shown that viltolarsen improves and/or stabilizes functional outcomes in ambulatory children with DMD, significantly prolongs the age of independent ambulation, and stabilizes cardiorespiratory parameters in non-ambulatory patients. Early initiation of comprehensive multidisciplinary management of patients with Duchenne muscular dystrophy is required as a mandatory basis for pathogenetic therapy.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, viltolarsen, exon 53 skipping, real world clinical practice, functional test, pathogenetic therapy

**For citation:** Gremyakova T.A., Gremyakova O.I., Morozova T.V. et al. Results of a study on the clinical efficacy of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy in real-world clinical practice in the Russian Federation. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2026;16(1):20–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-20-35>

## Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) (OMIM: 310200) — это тяжелое наследственное орфанное нервно-мышечное заболевание с X-сцепленным типом наследования, обусловленное мутациями в гене *DMD*, локализованном на Xp21-хромосоме (OMIM: 300377)

[1, 2]. Ген *DMD* отвечает за выработку белка дистрофина, отсутствие которого делает мышечные волокна крайне уязвимыми к повреждениям, что в конечном итоге приводит к их дегенерации и замещению фиброзной и жировой тканью [3].

Болезнь манифестирует в детском возрасте, преимущественно у мальчиков, и характеризуется слабостью мышц проксимальных отделов и псевдогипертрофией икроножных мышц. Течение МДД прогрессирующее: в среднем к 11 годам пациенты утрачивают способность к самостоятельному передвижению, а летальный исход, обусловленный кардиореспираторными осложнениями, обычно происходит в 15–20 лет [1–7].

В настоящее время предложены следующие терапевтические подходы к восстановлению частично функционального дистрофина у пациентов с МДД: 1) доставка генов с использованием вирусных векторов; 2) прочтение стоп-кодона; 3) преобразование вариантов мутаций с нарушением рамки считывания в варианты с ее сохранением путем пропуска экзона (для этого разработано и используется несколько препаратов).

В Российской Федерации доступна патогенетическая терапия МДД, включая вилтоларсен (Вилтепсо®) из группы антисмысловых олигонуклеотидов (одобрен Минздравом России в августе 2024 г.). В настоящее время это единственный зарегистрированный в России препарат для терапии пациентов с МДД путем пропуска экзона.

Вилтоларсен предназначен для связывания с экзон 53 предшественника матричной РНК дистрофина, что приводит к исключению этого экзона во время сплайсинга матричной РНК. Пропуск экзона 53 обеспечивает продукцию внутренне усеченного, но частично функционального белка дистрофина, размер которого уменьшен на величину исходной делеции и длину пропущенного экзона.

Согласно российской статистике, мутации в гене *DMD*, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, обнаруживаются примерно у 4–6 % пациентов [8].

В настоящей статье представлены результаты клинического мониторинга пациентов с МДД на фоне терапии вилтоларсеном, проведенного с использованием комплекса функциональных тестов.

**Цель исследования** — сформировать когорту пациентов на фоне терапии вилтоларсеном и оценить эффективность и безопасность терапии в реальной клинической практике в Российской Федерации в зависимости от возраста начала терапии и функционального статуса пациентов.

### Материалы и методы

В клиническом мониторинге принимали участие 48 пациентов с генетически подтвержденными вариантами мутаций в гене *DMD*, подлежащими коррекции путем пропуска экзона 53, на фоне терапии вилтоларсеном.

**Стратификация когорты пациентов.** Клинические когорты формировались на основании возраста пациента и его амбулаторного статуса на момент начала терапии вилтоларсеном. Данный статус определялся по стадии заболевания, зарегистрированной в инди-

видуальной регистрационной карте в соответствии с клиническими рекомендациями по МДД [9], а также по данным о возрасте утраты способности к самостоятельному передвижению (при их наличии).

В исследовании пациенты разделены на 4 клинические когорты: 1) амбулаторные пациенты младше 4 лет ( $n = 4$ ); 2) амбулаторные пациенты 4–7 лет ( $n = 20$ ); 3) амбулаторные пациенты 8 лет и старше ( $n = 19$ ); 4) пациенты, неамбулаторные на старте терапии ( $n = 5$ ).

**Сбор данных и наблюдение.** Исходные клинико-анамнестические данные были получены ретроспективно из медицинской документации пациентов, а результаты последующего наблюдения — в ходе стационарного обследования и динамических визитов согласно протоколу мониторинга на базе детского высокотехнологичного нейромышечного центра Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Временные рамки ретроспективного сбора данных не ограничивались фиксированным периодом наблюдения. После подтверждения соответствия критериям включения в исследование, отсутствия критериев невключения и получения согласия законного представителя пациент считался включенным в клинический мониторинг.

Данные о проводимом лечении, сопутствующих заболеваниях и сопутствующей медикаментозной терапии собирали из первичной медицинской документации. Для применяемых лекарственных препаратов фиксировали международное непатентованное наименование, лекарственную форму, дозу, путь введения, режим и продолжительность терапии.

Сбор данных осуществляли в ходе проспективного клинического мониторинга пациентов с МДД, получавших вилтоларсен, на базе детского психоневрологического отделения Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. Программа наблюдения включала комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, выполняемых в условиях стационара. Ретроспективный сбор данных охватывал период от момента непосредственно перед началом терапии вилтоларсеном (ближайшая точка оценки двигательных функций, но не более 1 года с даты проведения функциональных тестов до даты введения первой дозы вилтоларсена) до подписания пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в клиническом мониторинге (табл. 1).

**Изучаемая терапия.** Пациенты получали терапию вилтоларсеном в рамках рутинной клинической практики согласно инструкции по медицинскому применению, 1 раз в неделю в дозе, рассчитываемой индивидуально, исходя из рекомендованных 80 мг/кг и актуальной массы тела пациента\*.

\*Регистр лекарственных средств России. Вилтоларсен. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/viltolarsen-4385>.

**Таблица 1.** Оцениваемые параметры и сроки их регистрации в ходе клинического мониторинга  
**Table 1.** Evaluated parameters and terms of their registration in the course of clinical monitoring

| Оцениваемый параметр<br>Parameter assessed                                                                                                                                                                                          | Исходные данные<br>Baseline data | Проспективные данные<br>Prospective data |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Получение информированного согласия</b><br>Obtaining informed consent                                                                                                                                                            |                                  |                                          |
| Демографические данные<br>Demographic data                                                                                                                                                                                          | x                                | —                                        |
| Антропометрические данные<br>Anthropometric data                                                                                                                                                                                    | x                                | x                                        |
| Анамнез основного заболевания<br>Medical history of the underlying disease                                                                                                                                                          | x                                | —                                        |
| Данные о сопутствующих заболеваниях<br>Comorbidity data                                                                                                                                                                             | x                                | x                                        |
| Данные о сопутствующей терапии<br>Concomitant therapy data                                                                                                                                                                          | x                                | x                                        |
| <b>Оценка критериев включения/невключения</b><br>Assessment of inclusion/non-inclusion criteria                                                                                                                                     |                                  |                                          |
| Оценка критериев исключения<br>Assessment of exclusion criteria                                                                                                                                                                     | —                                | x                                        |
| Терапия вилтоларсеном<br>Viltolarsen therapy                                                                                                                                                                                        | —                                | x                                        |
| Время подъема с пола из положения лежа на спине<br>Time to stand from supine position                                                                                                                                               | x                                | x                                        |
| Балл по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда»<br>North Star Ambulatory Assessment score                                                                                                                                       | x                                | x                                        |
| Время 6-минутной ходьбы<br>6-minute walk time                                                                                                                                                                                       | x                                | x                                        |
| Время ходьбы/бега на 10 м<br>Time to run/walk 10 meters                                                                                                                                                                             | x                                | x                                        |
| Время подъема на 4 ступени<br>Time to climb 4 stairs                                                                                                                                                                                | x                                | x                                        |
| Балл по шкале Брука<br>Brooke scale score                                                                                                                                                                                           | x                                | x                                        |
| Функция внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 с, пиковая скорость выдоха)<br>Pulmonary function (forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 s, peak expiratory flow) | x                                | x                                        |
| Фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии<br>Left ventricular ejection fraction by echocardiography                                                                                                                | x                                | x                                        |
| Уровень цистатина С<br>Cystatin C level                                                                                                                                                                                             | x                                | x                                        |
| Общий клинический статус<br>General clinical status                                                                                                                                                                                 | x                                | x                                        |

**Отбор пациентов.** Критерии включения:

1. Наличие генетически подтвержденного варианта мутаций в гене *DMD*, подлежащего коррекции путем пропуска экзона 53.
2. Пациенты мужского пола в возрасте от 0 до 18 лет.
3. Наличие формы информированного согласия на участие в клиническом мониторинге, подписанной пациентом или его законным представителем до начала сбора и регистрации данных.
4. Пациенты, получающие терапию вилтоларсеном в рамках рутинной клинической практики.
5. Наличие данных предшествующего клинического обследования, выполненного до начала терапии вилтоларсеном, а также медицинской документации, необходимой для оценки динамики состояния и продления терапии.

Критерии не включения:

1. Недостаточная приверженность терапии или регулярное грубое нарушение рекомендаций в прошлом, по мнению врача-исследователя.
2. Наличие любых других подтвержденных генетических нервно-мышечных заболеваний.

Критерии исключения:

1. Отзыв пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в клиническом мониторинге.
2. Прекращение терапии вилтоларсеном до завершения периода наблюдения.
3. Отсутствие достаточного объема клинических данных для оценки эффективности и безопасности терапии.
4. Развитие состояний или выявление заболеваний, способных существенно повлиять на интерпретацию результатов клинического мониторинга, по мнению врача-исследователя.
5. Выявление у пациента других подтвержденных генетических нервно-мышечных заболеваний.

При этом решение о продолжении или прекращении терапии принималось лечащим врачом на основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также оценки динамики течения заболевания.

**Число пациентов, подлежащих включению в исследование.** Изучаемый препарат вилтоларсен предназначен для терапии пациентов с определенными вариантами в гене *DMD*, частота которых значительно ниже общей заболеваемости МДД. Согласно российской статистике, мутации типа делеции, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, имеются у 4–6 % пациентов с МДД [8]. В российском регистре пациентов с МДД содержится информация о более чем 1400 пациентах, из них 92 получают вилтоларсен, что в на-

стоящее время составляет ориентировочно 4,6 % от всей когорты.

Для получения репрезентативных данных о применении препарата в реальной клинической практике была проанализирована вся когорта пациентов, получающих терапию вилтоларсеном. В мониторинг включили доступную целевую популяцию, а именно пациентов, которым исследуемый препарат назначали в рамках рутинной практики и которые соответствовали критериям отбора. Такой подход позволил сформировать исчерпывающую когорту, что является стандартным методом при изучении редких заболеваний. В результате в клинический мониторинг было включено 48 пациентов с МДД.

Спектр вариантов делеций, подлежащих коррекции путем пропуска экзона 53, в российской когорте из 92 пациентов: 43–52, 45–52, 48–52, 49–52, 50–52, 52\*\*.

**Собираемые данные.** Для каждого пациента сбор данных осуществляли начиная с исходного визита (нулевой точки) до окончания периода наблюдения. В качестве исходного визита использовали обследование, максимально приближенное к началу терапии вилтоларсеном и выполненное до введения первой дозы препарата. Допускался интервал не более 12 мес между проведением функциональных тестов и началом терапии. При отсутствии результатов функциональной оценки до начала терапии в качестве исходных использовали данные обследования, выполненного в течение первых 6 мес после введения первой дозы вилтоларсена.

В анализ включали как проспективно собранные данные, так и ретроспективные сведения из медицинской документации. Для каждого показателя использовали результаты обследований, полученные в наиболее близкий к началу терапии временной интервал.

Оцениваемые параметры представлены в табл. 2 (отсутствие отдельных показателей у некоторых пациентов было обусловлено особенностями реальной клинической практики и не рассматривалось как отклонение от протокола клинического мониторинга).

В качестве исходных данных использовали значения клинических, функциональных и инструментальных показателей, зарегистрированные до начала терапии вилтоларсеном либо в максимально близкий к ее началу период.

**Функциональные двигательные тесты.** Оценку двигательных функций (определение балла по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA) и по шкале Брука, времени подъема с пола из положения лежа на спине (time to stand from supine position, TTSTAND), времени подъема на 4 ступени (time to climb 4 stairs, TTCLIMB), тест

\*\*Полный спектр мутаций, подлежащих коррекции путем пропуска экзона 53, доступен по ссылке: <https://www.cureduchenne.org/wp-content/uploads/2016/11/Duchenne-Population-Potentially-Amenable-to-Exon-Skipping-11.10.16.pdf>.

Таблица 2. Детализация оцениваемых параметров  
Table 2. Details of the parameters assessed

| Параметр<br>Parameter                                                      | Оцениваемые показатели<br>Indicators assessed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Демографические данные<br>Demographic data                                 | Дата рождения; информация о сиблингах; семейный анамнез по основному заболеванию; возраст, когда пациент начал ходить<br>Date of birth; information on siblings; family history of the underlying disease; age when the patient started walking                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Антропометрические данные<br>Anthropometric data                           | Рост; масса тела; индекс массы тела<br>Height; weight; body mass index                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Анамнез основного заболевания<br>Medical history of the underlying disease | Возраст появления первых симптомов; дата установления диагноза; стадия болезни на момент установления диагноза; информация о варианте, выявленном в ходе молекулярно-генетического тестирования; возраст начала глюкокортикоидной терапии, название, доза и режим применения препарата; информация об участии пациента в клинических исследованиях вилтоларсена<br>Age at first symptom onset; date of diagnosis; disease stage at diagnosis; information on the variants mutation identified by molecular genetic testing; age at initiation of glucocorticoid therapy, name, dose and regimen of the drug; information on the patient's participation in clinical trials of viltolarsen |
| Сопутствующие заболевания<br>Comorbidity data                              | Имеющиеся сопутствующие заболевания<br>Patient's existing comorbidities                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Сопутствующая терапия<br>Concomitant therapy data                          | Кардиотерапия; антирезорбтивная терапия; прием витамина D<br>Cardiac therapy; antiresorptive therapy; vitamin D intake                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Терапия вилтоларсеном<br>Viltolarsen therapy                               | Дата начала терапии вилтоларсеном; информация о пропусках введения вилтоларсена<br>Date of viltolarsen therapy initiation; information on missed viltolarsen doses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Функциональные тесты<br>Functional tests                                   | Время подъема с пола из положения лежа на спине; балл по шкале амбулаторной оценки «Северная звезда»; время 6-минутной ходьбы; время ходьбы/бега на 10 м; время подъема на 4 ступени; балл по шкале Брука для оценки степени сохранности мышечной функции рук<br>Time to stand from supine position; North Star Ambulatory Assessment score; 6-minute walk time; time to run/walk 10 meters; time to climb 4 stairs; Brooke upper extremity function scale score                                                                                                                                                                                                                          |
| Функция внешнего дыхания<br>Pulmonary function tests                       | Форсированная жизненная емкость легких; объем форсированного выдоха за 1 с; пиковая скорость выдоха<br>Forced vital capacity; forced expiratory volume in 1 s; peak expiratory flow                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Эхокардиография<br>Echocardiography                                        | Фракция выброса левого желудочка<br>Left ventricular ejection fraction                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Лабораторный анализ на цистатин С<br>Laboratory analysis for cystatin C    | Уровень цистатина С<br>Cystatin C level                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Общий клинический статус<br>General clinical status                        | Потребность в применении вспомогательных средств передвижения; потребность в респираторной поддержке; информация о проведении физической терапии<br>Need for assistive mobility devices; need for respiratory support; information on physical therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

ходьбы/бега на 10 м (10-meter timed run/walk test, TTRW), тест 6-минутной ходьбы (six-minute walk test, 6MWT)) проводили по стандартной методике: исходно (в период до начала лечения, максимально близко к первой инъекции препарата) и затем в ходе мониторинговых визитов [9].

**Статистическая обработка результатов.** Статистическую обработку данных выполняли с использованием валидированного программного обеспечения. Ввод данных осуществлялся в электронную индивидуальную

регистрационную карту, функционирующую на базе валидированной системы сбора данных MainEDC™ от компании DM365.

С учетом наблюдательного характера исследования и гетерогенности клинических когорт статистический анализ носил преимущественно описательный характер.

Количественные показатели представлены числом наблюдений ( $n$ ), средним значением ( $M$ ), стандартным отклонением ( $SD$ ), минимальным и максимальным зна-

чениями. При необходимости рассчитывали 95 % доверительные интервалы. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (%).

Основной анализ был направлен на оценку изменений клинических и функциональных показателей относительно исходного уровня. Для амбулаторных пациентов основным критерием эффективности являлся показатель TTSTAND, для неамбулаторных пациентов — балл по шкале Брука.

Дополнительно анализировали динамику показателей TTRW, NSAA, 6MWT, TTCLIMB, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и других доступных параметров. Результаты тестов TTSTAND, TTRW и TTCLIMB представляли как в исходных единицах времени, так и в виде производных показателей скорости:  $1/t$  для TTSTAND и TTCLIMB и  $10/t$  для TTRW.

Для функциональных тестов TTSTAND, TTRW и TTCLIMB уменьшение времени выполнения рассценивали как улучшение функционального состояния пациента. Для остальных показателей направление изменений интерпретировали в соответствии с клиническим значением соответствующей шкалы или параметра.

Дополнительно был проведен анализ исходных клиничко-демографических характеристик пациентов, включая возраст, антропометрические показатели, варианты в гене *DMD*, стадию заболевания, амбулаторный статус, сопутствующие заболевания и проводимую терапию.

Отдельной дополнительной целью являлось описание характеристик пациентов младшего возраста (до 4 лет) на старте терапии, у которых применимость части стандартных функциональных тестов ограничена и требует специальной интерпретации по сравнению с основной амбулаторной когортой.

### Результаты и обсуждение

В исследование было включено 48 пациентов в возрасте от 1,8 до 17,6 года на дату обследования. Все пациенты имели мутации типа делеции, подлежащие

коррекции путем пропуска экзона 53: 43–52 (2 %), 45–52 (27 %), 48–52 (27 %), 49–52 (25 %), 50–52 (6,3 %), 52 (12,7 %). Все пациенты имели мутации, сохраняющие экспрессию дистальных изоформ дистрофина: Dp116 инициируется от промотора в интроне 55, изоформы Dp71 и Dp40 — промотором внутри интрона 62 [10].

В соответствии с особенностями прогрессирования МДД пациенты были стратифицированы на отдельные когорты с учетом возраста и функционального состояния на начало терапии вилтоларсеном (табл. 3).

На момент включения в исследование 45 из 48 пациентов получали длительную глюкокортикостероидную терапию. Трое пациентов младше 3 лет не получали глюкокортикостероиды в связи с возрастом. Дефлазакорт получали 27 (60,0 %) пациентов, преднизолон с последующим переводом на дефлазакорт — 6 (13,3 %), только преднизолон — 12 (26,7 %) пациентов. Антропометрические характеристики исследуемой группы представлены в табл. 4.

Уровень цистатина С как основного показателя нефротоксичности и безопасности терапии определяли на старте терапии. Среднее значение на старте терапии у 26 из 48 пациентов составляло  $0,9 \pm 0,13$  мг/л (min–max: 0,64–1,3 мг/л). На дату обследования уровень цистатина С был определен у 47 из 48 участников, среднее значение составляло  $0,9 \pm 0,15$  мг/л (min–max: 0,7–1,3 мг/л). Статистически значимых различий между исходными и последующими значениями выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии признаков клинически значимого ухудшения функции почек в течение периода наблюдения.

#### Когорта 1: амбулаторные пациенты младше 4 лет.

В исследование включены 4 амбулаторных пациента, начавшие терапию вилтоларсеном в возрасте до 4 лет. Средний возраст детей на момент начала терапии составил  $2,3 \pm 0,8$  года (min–max: 1,50–3,25 года), средний возраст на дату обследования —  $3,4 \pm 0,7$  года (min–max: 2,2–4,0 года), средняя продолжительность приема препарата —  $1,0 \pm 0,6$  года, суммарная продол-

Таблица 3. Стратификация пациентов на когорты  
Table 3. Stratification of patients into cohorts

| Номер когорты<br>Cohort No. | Характеристика когорты<br>Cohort characteristics                                                                                   | Число детей<br>Number of children |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1                           | Амбулаторные пациенты младше 4 лет<br>Ambulatory patients aged <4 years                                                            | 4                                 |
| 2                           | Амбулаторные пациенты в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней<br>Ambulatory patients aged 4 years to 7 years 11 months 29 days | 20                                |
| 3                           | Амбулаторные пациенты в возрасте от 8 лет<br>Ambulatory patients aged ≥8 years                                                     | 19                                |
| 4                           | Пациенты, неамбулаторные на старте терапии<br>Non-ambulatory patients at baseline                                                  | 5                                 |

**Таблица 4.** Характеристики пациентов, включенных в исследование, и распределение их на когорты  
**Table 4.** Characteristics of patients included in the study and their distribution into cohorts

| Когорта<br>Cohort         | Исходные данные на начало терапии<br>Initial data at start of therapy |                        |                                   |                                                  | Настоящее исследование (визит 1)<br>Current study (visit 1) |                        |                                   |                                                  | Длительность терапии, лет<br>Therapy duration, years |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                           | Возраст, лет<br>Age, years                                            | Рост, см<br>Height, cm | Масса тела, кг<br>Body weight, kg | ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>BMI, kg/m <sup>2</sup> | Возраст, лет<br>Age, years                                  | Рост, см<br>Height, cm | Масса тела, кг<br>Body weight, kg | ИМТ, кг/м <sup>2</sup><br>BMI, kg/m <sup>2</sup> |                                                      |
| 1 Среднее<br>Mean<br>(SD) | 2,3 (0,8)                                                             | 90,0 (5,7)             | 12,6 (2,1)                        | 15,4 (0,6)                                       | 3,4 (0,7)                                                   | 91,8 (6,2)             | 13,9 (1,4)                        | 16,6 (1,5)                                       | 1,0 (0,6)                                            |
| 2 Среднее<br>Mean<br>(SD) | 5,7 (1,1)                                                             | 106,8 (9,2)            | 18,4 (3,4)                        | 16,0 (1,6)                                       | 7,7 (1,4)                                                   | 116,4 (6,5)            | 25,8 (7,7)                        | 18,8 (4,2)                                       | 2,0 (0,9)                                            |
| 3 Среднее<br>Mean<br>(SD) | 9,6 (1,2)                                                             | 125,4 (7,5)            | 29,6 (6,8)                        | 18,7 (3,7)                                       | 11,6 (1,6)                                                  | 132,8 (6,7)            | 37,1 (10,1)                       | 20,9 (5,1)                                       | 2,0 (0,8)                                            |
| 4 Среднее<br>Mean<br>(SD) | 12,7 (2,2)                                                            | 140,2 (10,5)           | 37,4 (8,4)                        | 18,9 (3,3)                                       | 15,5 (1,6)                                                  | 155,6 (12,9)           | 47,2 (9,2)                        | 19,5 (3,5)                                       | 2,8 (0,6)                                            |

**Примечание.** SD — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела.  
**Note.** SD — standard deviation; BMI — body mass index.

жительность терапии в когорте — 4,0 пациенто-лет. Старшему ребенку в группе назначена глюкокортико-стероидная терапия.

Дети младшего возраста (до 4–5 лет) с МДД находятся в фазе активного нейромоторного развития, что может частично компенсировать прогрессирующее мышечное повреждение. В этот период возможен прирост показателей функциональных двигательных тестов,

однако темпы и траектории индивидуально вариабельны и зависят от локализации мутации, глюкокортикостероидной терапии и возраста [11–13].

В данной когорте пациентов результаты функциональных тестов (TTSTAND, NSAA, 6MWT) на старте терапии удалось получить у 1 ребенка, во время обследования — у 3 из 4 детей; TTCLIMB и TTRW выполнены всеми пациентами. Данные представлены в табл. 5.

**Таблица 5.** Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов младше 4 лет  
**Table 5.** Anthropometric data and functional test results of the patient cohort under 4 years of age

| Показатель<br>Parameter                                                                                        | Старт терапии<br>Therapy initiation | Настоящее исследование<br>Current study |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| Средний возраст, лет<br>Mean age, years                                                                        | 2,3 ± 0,8                           | 3,4 ± 0,7                               |
| Время подъема с пола из положения лежа на спине, с<br>Time to stand from supine position, s                    | 4,5 (n = 1)                         | 4,4 ± 1,0 (n = 3)                       |
| Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы (n = 3)<br>North Star Ambulatory Assessment, points (n = 3) | 24 (n = 1)                          | 22,7 ± 1,2 (n = 3)                      |
| Тест 6-минутной ходьбы, м (n = 3)<br>Six-minute walk test, m (n = 3)                                           | —                                   | 341,2 ± 17,7                            |
| Время подъема на 4 ступени, с (n = 4)<br>Time to climb 4 stairs, s (n = 4)                                     | 8,2 (n = 1)                         | 8,0 ± 1,4 (n = 4)                       |
| Тест ходьбы/бега на 10 м, с (n = 4)<br>10-meter timed run/walk test, s (n = 4)                                 | —                                   | 7,5 ± 0,5                               |
| Фракция выброса левого желудочка, % (n = 4)<br>Left ventricular ejection fraction, % (n = 4)                   | 73,0 ± 2,35                         | 68,5 ± 0,50                             |

Е. Mercuri и соавт. (2016) [14] показали, что в возрасте 3 лет только 8 из 17 пунктов NSAA являются «возрастпригодными» для здоровых детей (максимум 16 баллов), тогда как все 17 пунктов теста обычно начинают выполняться с 4 лет. В исследованиях естественной истории детей с МДД в возрасте от 3,5 и 4 лет средние расчетные значения оценки по NSAA составляют 13,4 и 18,0 балла соответственно. Мутации в районе экзона 44–61 снижают показатели по NSAA в среднем на 4,03 балла [12].

В данном исследовании 3 детей имели возраст, соответствующий критериям вышеупомянутой работы ( $3,4 \pm 0,7$  года). Средний балл по NSAA на дату обследования составил  $22,7 \pm 1,2$ , что превышает минимальное клинически значимое различие ( $2,5$ – $3,0$  балла). С учетом расположения мутаций к этой разнице можно прибавить еще 4 балла, что делает итоговый результат еще более убедительным. Можно предполагать более благоприятное течение заболевания в младшей возрастной группе детей на фоне патогенетической терапии вилтоларсеном.

Ввиду раннего возраста детей (до 4 лет) полученные результаты функциональных тестов фактически являются исходными; данные в динамике для сравнения доступны только у 1 ребенка. Они будут являться базой для дальнейшего анализа течения заболевания и влияния терапии при продолжении исследования.

**Когорта 2: амбулаторные пациенты в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней.** В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от полных 4 до неполных 8 лет, амбулаторных на начало терапии вилтоларсеном и имеющих мутации, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53.

Средний возраст на момент начала терапии составил  $5,7 \pm 1,1$  года (min–max: 4,1–7,8 года), средний возраст на дату обследования –  $7,7 \pm 1,4$  года (min–max: 5,1–10,0 года), средняя продолжительность приема препарата –  $2,0 \pm 0,9$  года, суммарная продолжительность терапии в когорте – 40,0 пациенто-лет (табл. 6).

В изучаемой когорте отмечаются улучшение двигательных и дыхательных функций, стабильное состояние сердечной функции. Показатели TTSTAND, 6MWT, TTCLIMB лучше в сравнении с исходными данными и превышают расчетные пороги [16], что может свидетельствовать о клинически значимом характере положительных изменений.

В предыдущем исследовании (NCT02740972 [19, 20]) с участием амбулаторных пациентов в возрасте 4–10 лет (средний возраст 7 лет) и сопоставимой группы исторического контроля у мальчиков, получавших вилтоларсен, отмечено значимое улучшение результатов функциональных тестов по сравнению с исходным уровнем, включая TTRW, 6MWT и TTSTAND, что соответствовало порогу минимально клинически значимого различия [18, 21–23]. Сравнение результатов

данного исследования с результатами настоящего исследования представлено в табл. 7.

Таким образом, данные настоящего исследования не только подтверждают положительный эффект терапии вилтоларсеном у детей с МДД данной возрастной категории, продемонстрированный в ранних клинических исследованиях, но и превышают его по ряду показателей.

В когорте присутствуют 2 пациента с избыточной массой тела (43 и 42 кг; индекс массы тела – 27,1 и 29,7 кг/м<sup>2</sup> соответственно), оба получают глюкокортикостероидную терапию преднизолоном. Средняя масса тела у остальных 18 пациентов –  $23,9 \pm 5,5$  кг, индекс массы тела – 17,7 кг/м<sup>2</sup>. Согласно критерию Граббса (z-оценки  $>2,5$ ), оба пациента статистически отличаются от остальных детей когорты ( $p < 0,05$ ).

Наиболее тяжелый пациент утратил способность к самостоятельной ходьбе в возрасте 8 лет 9 мес (через 2,5 года после начала лечения). За время терапии он вырос на 8 см, его актуальный рост – 125 см, тогда как масса тела увеличилась вдвое – на 21,5 кг. Во время обследования в возрасте 9,1 года зарегистрированы нарушения функции внешнего дыхания – критически низкие значения пиковой скорости выдоха (123,6 л/мин), потребовавшие подключения аппарата для асистируемого откашливания, тогда как значения объема форсированного выдоха за 1 с и ФЖЕЛ находятся на компенсированном уровне. Вероятная причина потери амбулаторности на фоне комплексной патогенетической терапии – избыточная прибавка массы тела. Наблюдение за другими пациентами с избыточной массой тела позволит в будущем сделать более убедительные выводы.

**Когорта 3: амбулаторные пациенты в возрасте от 8 лет.** В исследование было включено 19 амбулаторных пациентов, имеющих варианты мутаций, подлежащие коррекции путем пропуска экзона 53, и начавших терапию вилтоларсеном в возрасте от 8 лет включительно. Средний возраст детей на момент начала терапии составил  $9,6 \pm 1,2$  года (min–max: 8,30–13,03 года), средняя продолжительность терапии на дату обследования –  $2,0 \pm 0,8$  года, суммарная продолжительность терапии – 38,0 пациенто-лет. На дату обследования 18 (94,7 %) из 19 пациентов когорты сохраняли способность ходить (табл. 8).

Средний возраст детей на дату обследования составил  $11,6 \pm 1,2$  года. При МДД данный возраст ассоциирован с высоким риском утраты навыка самостоятельной ходьбы. Динамика показателей за 2 года наблюдения уже не демонстрирует улучшений. В тесте TTSTAND (скорость выполнения теста) наблюдалось клинически значимое ухудшение, превышающее порог минимально клинически значимого различия по сравнению со стартом терапии [16]. В остальных тестах наблюдалось снижение показателей, не достигавшее уровней клинической значимости. У пациентов когор-

**Таблица 6.** Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов в возрасте от 4 лет до 7 лет 11 мес 29 дней  
**Table 6.** Anthropometric data and functional test results of the patient cohort aged 4 years to 7 years 11 months 29 days

| Показатель<br>Parameter                                                                                | Старт терапии<br>Therapy initiation       | Настоящее исследование<br>Current study                                                                                                                     | Разница значений<br>Difference       | MCID/MDC                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Средний возраст, лет<br>Mean age, years                                                                | 5,7 ± 1,14                                | 7,7 ± 1,4                                                                                                                                                   | 2,00                                 | —                               |
| Тест подъема с пола из положения лежа на спине, с/(1/с)<br>Test to stand from supine position, s/(1/s) | 4,4 ± 2,0 (n = 2)/<br>0,25 ± 0,1 (n = 2)  | 3,7 ± 1,4 (n = 17)/<br>0,3 ± 0,1 (n = 17)                                                                                                                   | −0,4 (n = 2)/<br>0,01 ± 0,05 (n = 2) | 0,023/0,035*;<br>−0,026−0,023** |
| Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы<br>North Star Ambulatory Assessment, points         | 25,0 ± 6,4 (n = 13)                       | 27,7 ± 4,8 (n = 19)                                                                                                                                         | 2,1 (n = 13)                         | 2,8*                            |
| Тест 6-минутной ходьбы, м<br>Six-minute walk test, m                                                   | 360,7 ± 54,8 (n = 14)                     | 441,6 ± 61,7 (n = 18)                                                                                                                                       | 69,2 (n = 13)                        | 36,3*                           |
| Тест подъема на 4 ступени, с/(1/с)<br>Test to climb 4 stairs, s/(1/s)                                  | 5,4 ± 0,9 (n = 5)/<br>0,19 ± 0,03 (n = 5) | 3,3 ± 1,5 (n = 19)/<br>0,38 ± 0,18 (n = 19)                                                                                                                 | −1,8 (n = 5)/<br>0,16 (n = 5)        | 1,3/0,36*                       |
| Тест ходьбы/бега на 10 м, с/(1/с)<br>10-meter timed run/walk test, s/(1/s)                             | 5,7 ± 1,3 (n = 6)/<br>0,18 ± 0,04 (n = 6) | 4,4 ± 1,0 (n = 19)/<br>0,24 ± 0,05 (n = 19)                                                                                                                 | −1,43 (n = 6)/<br>0,06 (n = 6)       | −0,212/−0,138**                 |
| Фракция выброса левого желудочка, %<br>Left ventricular ejection fraction, %                           | 92,5 ± 17,7 (n = 2)                       | 102,4 ± 16,3 (n = 14)                                                                                                                                       | 19,0 (n = 2)                         | —                               |
| Хроническая сердечная недостаточность<br>Chronic heart failure                                         | —                                         | I стадия, функциональный класс 2 по классификации New York Heart Association (n = 17)<br>Stage I, functional class 2 by New York Heart Association (n = 17) | —                                    | —                               |

**Примечание.** Здесь и в табл. 8: MDC — минимальное достоверное изменение; MCID — минимальная клинически значимая разница (по данным F. Muntoni и соавт. (2024)\* [16], T. Duong и соавт. (2021)\*\* [18]).

**Note.** Here and in table 8: MDC — minimal detectable change; MCID — minimal clinically important difference (according to F. Muntoni et al. (2024)\* [16], T. Duong et al. (2021)\*\* [18]).

**Таблица 7.** Сравнение динамики результатов функциональных тестов по данным клинического исследования вилтолурсена NCT02740972 и настоящего исследования

**Table 7.** Comparison of changes in functional test results from the viltolarsen clinical trial NCT02740972 versus the present study

| Показатель<br>Parameter                                                                     | Клиническое исследование NCT02740972, группа контроля<br>Trial NCT02740972, control group | Клиническое исследование NCT02740972, группа приема вилтолурсена<br>Trial NCT02740972, viltolarsen group | Настоящее исследование<br>Present study |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Скорость ходьбы/бега на 10 м, 1/с<br>10-meter timed run/walk speed, 1/s                     | −0,04                                                                                     | +0,23                                                                                                    | +0,06 (n = 6)                           |
| Тест 6-минутной ходьбы, м<br>Six-minute walk test, m                                        | −65,3                                                                                     | +28,9                                                                                                    | +69,2 (n = 13)                          |
| Время подъема с пола из положения лежа на спине, с<br>Time to stand from supine position, s | +0,66                                                                                     | −0,19                                                                                                    | −0,38 (n = 2)                           |

**Таблица 8.** Антропометрические данные и результаты функциональных тестов когорты пациентов старше 8 лет  
**Table 8.** Anthropometric data and functional test results of the patient cohort aged 8 years and older

| Показатель<br>Parameter                                                                                | Старт терапии<br>Therapy initiation         | Настоящее исследование<br>Current study data                                                                                                                                                                                                                                                                           | Разница значений<br>Difference       | MCID/MDC         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Средний возраст, лет<br>Mean age, years                                                                | 9,6 ± 1,2                                   | 11,6 ± 1,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2,0                                  | —                |
| Тест подъема с пола из положения лежа на спине, с/(1/с)<br>Test to stand from supine position, s/(1/s) | 5,9 ± 3,5 (n = 7)/<br>0,23 ± 0,12 (n = 7)   | 10,0 ± 7,2 (n = 16)/<br>0,16 ± 0,10 (n = 16)                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5,2 (n = 6)/<br>−0,06 ± 0,10 (n = 6) | 0,023/0,035*     |
| Шкала амбулаторной оценки «Северная звезда», баллы<br>North Star Ambulatory Assessment, points         | 21,4 ± 5,7 (n = 13)                         | 19,9 ± 6,8 (n = 18)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | −2,0 (n = 12)                        | 2,8*             |
| Тест 6-минутной ходьбы, м<br>Six-minute walk test, m                                                   | 400,8 ± 74,2 (n = 17)                       | 391,7 ± 78,8 (n = 16)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | −27,3 (n = 14)                       | 36,3*            |
| Тест подъема на 4 ступени, с/(1/с)<br>Test to climb 4 stairs, s/(1/s)                                  | 3,7 ± 1,9 (n = 7)/<br>0,35 ± 0,19 (n = 7)   | 6,4 ± 3,4 (n = 18)/<br>0,21 ± 0,12 (n = 18)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,9 (n = 7)/<br>−0,07 (n = 7)        | 1,3/0,36*        |
| Тест ходьбы/бега на 10 м, с/(1/с)<br>10-meter timed run/walk test, s/(1/s)                             | 5,3 ± 1,5 (n = 10)/<br>0,21 ± 0,07 (n = 10) | 7,4 ± 2,7 (n = 18)/<br>0,15 ± 0,05 (n = 18)                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,7 (n = 10)/<br>−0,04 (n = 10)      | −0,212/−0,138 ** |
| Фракция выброса левого желудочка, %<br>Left ventricular ejection fraction, %                           | 86,7 ± 7,8                                  | 94,7 ± 18,6                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | +8,0                                 | —                |
| Хроническая сердечная недостаточность<br>Chronic heart failure                                         | —                                           | I стадия, функциональный класс 2 по классификации New York Heart Association (n = 12); II стадия, функциональный класс 3 по классификации New York Heart Association (n = 5)<br>Stage I, functional class 2 by New York Heart Association (n = 12); stage II, functional class 3 by New York Heart Association (n = 5) | —                                    | —                |

ты отмечается стабильно хорошее состояние дыхательной системы (+8 %). На возрастной интервал 10–12 лет приходится пик функциональных возможностей дыхательной системы у пациентов с МДД — именно в этот период регистрируются максимальные значения ФЖЕЛ [6, 24, 25]. В изучаемой когорте отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания по сравнению с исходными значениями; данные результаты доступны для 6 пациентов. Стабилизация и даже некоторое улучшение дыхательной функции согласуются с данными клинического исследования вилтоларсена, свидетельствующими о положительном влиянии терапии на ФЖЕЛ амбулаторных пациентов [26].

В когорте выявлены пациенты с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью — 5 (26,3 %) из 19, что еще раз подчеркивает необходимость начала кардиопревенции в рекомендуемом возрасте 6 лет.

Единственный пациент в данной когорте, утративший способность ходить, имел максимальный рост в группе (150 см), массу тела 49 кг и индекс массы тела

21,8 кг/м<sup>2</sup>. Потеря амбулаторности произошла в возрасте 11,4 года. При мониторинге отмечены прогрессирование хронической сердечной недостаточности и выраженная отрицательная динамика функции сердца: II стадия, III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA). Это может свидетельствовать об индивидуальных особенностях ответа пациента на глюкокортикостероидную терапию, возможных нарушениях режима приема препаратов либо о быстром ростовом скачке, спровоцировавшем мышечную слабость и потерю способности ходить самостоятельно; дальнейшее наблюдение позволит получить более точные ответы.

Следует привести и пример выраженного положительного эффекта терапии на течение МДД. Пациент в возрасте 15,5 года (длительность терапии — 2,2 года после завершения клинического исследования) демонстрировал стабильно высокие результаты по всем функциональным тестам на протяжении двухлетнего периода

Таблица 9. Сравнительная характеристика пациентов, получавших терапию вилтоларсеном, и группы контроля  
Table 9. Comparative characteristics of patients receiving viltolarsen therapy and the control group

| Параметр<br>Parameter                                                  | Контрольная группа<br>Control group | Группа терапии вилтоларсеном<br>Viltolarsen group |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Число пациентов<br>Patients number                                     | 5                                   | 19                                                |
| Мутации в гене <i>DMD</i><br><i>DMD</i> gene mutations                 | 43–52                               | 43–52                                             |
| Число неамбулаторных пациентов<br>Number of non-ambulatory patients    | 5/5                                 | 1/19                                              |
| Возраст потери амбулаторности, лет<br>Age at loss of ambulation, years | 8,9 ± 0,9                           | 11,4                                              |

наблюдения. Динамика показателей (исходно/через 2 года) составила: TTSTAND – 5,1/3,1 с, NSAA – 32/29 баллов, 6MWT – 480,6/469 м, TTCLIMB – 2,2/4,5 с, TTRW – 4,13/2,6 с. Столь стабильные и высокие для данного возраста результаты позволяют с высокой вероятностью прогнозировать сохранение амбулаторной функции у пациента в течение ближайших нескольких лет.

В качестве группы контроля для оценки эффективности терапии в отношении сохранения амбулаторной функции были использованы ретроспективные данные 5 пациентов из когорты 4, начавших получать вилтоларсен после утраты способности к самостоятельному передвижению. Спектр вариантов мутаций сравниваемых групп идентичен (табл. 9). Средний возраст потери способности к самостоятельному передвижению в когорте 4 составил  $8,9 \pm 0,9$  года. Различие средних значений между сравниваемыми группами составляет 3,4 года и статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

Пациенты с МДД, начавшие терапию вилтоларсеном в возрасте  $\geq 8$  лет (группа высокого риска утраты амбулаторности), через 2 года демонстрировали сохранение способности к самостоятельной ходьбе, стабилизацию показателей большинства функциональных тестов (за исключением снижения скорости в тесте TTSTAND), а также стабильное состояние функции легких. В наблюдаемой когорте 18 (94,7 %) пациентов из 19 сохранили амбулаторный статус на фоне терапии. Учитывая, что способность к самостоятельной ходьбе является ключевым предиктором качества жизни и отсрочки развития тяжелых осложнений МДД, применение вилтоларсена у амбулаторных пациентов данной возрастной группы может рассматриваться как клинически значимая стратегия модификации течения заболевания.

**Когорта 4: пациенты, неамбулаторные на начало терапии.** В группе исследования 5 подростков начали терапию, будучи в неамбулаторном состоянии. Средний возраст потери способности к самостоятельному передвижению составил  $8,9 \pm 0,9$  года (min–max: 8,0–10,0 го-

да), средний возраст начала терапии –  $12,7 \pm 2,2$  года (min–max: 10,2–15,4 года), средний возраст пациентов на дату обследования –  $15,5 \pm 1,6$  года (min–max: 13,4–17,6 года), средняя продолжительность терапии –  $2,8 \pm 0,6$  года (min–max: 2,00–3,34 года), суммарная продолжительность терапии – 14,1 пациенто-лет (табл. 10).

На дату обследования пациенты продолжали оставаться в достаточно стабильном состоянии. Зафиксировано увеличение роста и массы тела пациентов за время терапии, при этом значения индекса массы тела остались на прежнем уровне. Показатели работы сердца и дыхательной системы в среднем остались на прежнем уровне (см. табл. 10). Отмечается хроническая сердечная недостаточность: I стадия, II функциональный класс по классификации NYHA ( $n = 1$ ); II–III стадия, III функциональный класс по классификации NYHA ( $n = 1$ ); II стадия, III функциональный класс по классификации NYHA ( $n = 3$ ). Отмечены стабильные значения ФЖЕЛ:  $74,0 \pm 28,6$  % ( $n = 3$ ) в исходной точке и  $71,2 \pm 35,1$  % ( $n = 3$ ) во время мониторингового обследования; статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У 1 из 5 пациентов при обследовании выявлена развернутая стадия дыхательной недостаточности (ФЖЕЛ – 15,7 %; объем форсированного выдоха за 1 с – 18 %; пиковая скорость выдоха – 136,8 л/мин), однако исходные данные по этому пациенту отсутствуют. Другой пациент с выраженной дыхательной недостаточностью оставался стабильным за время терапии по значениям ФЖЕЛ (41,0/41,6 %); остальные параметры – объем форсированного выдоха за 1 с и пиковая скорость выдоха – на старте терапии в медицинской документации представлены не были (при обследовании их значения составили 41,2 % и 190,2 л/мин соответственно). Результаты спирометрии согласуются с данными клинического исследования вилтоларсена у неамбулаторных пациентов – в ходе мониторинга была отмечена стабилизация функциональных пара-

**Таблица 10.** Антропометрические и функциональные характеристики когорты пациентов, неамбулаторных на старте терапии  
**Table 10.** Anthropometric and functional characteristics of the cohort of patients who were non-ambulatory at baseline

| Параметр<br>Parameter                                                           | На начало терапии<br>Therapy initiation            | Данные текущего исследования<br>Current study data         |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Возраст, лет<br>Age, years                                                      | 12,7 ± 2,2 ( <i>n</i> = 5)                         | 15,5 ± 1,6 ( <i>n</i> = 5)                                 |
| Возраст потери амбулаторности, лет<br>Age at loss of ambulation, years          | 8,9 ± 0,9 ( <i>n</i> = 5)                          | —                                                          |
| Рост, см<br>Height, cm                                                          | 140,2 ± 10,5 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 127—154) | 155,6 ± 12,9 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 136—169)         |
| Масса тела, кг<br>Body weight, kg                                               | 37,4 ± 8,4 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 25—45)     | 47,2 ± 9,2 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 35—56)             |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup><br>Body mass index, kg/m <sup>2</sup>      | 18,9 ± 3,3 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 13,9—23,0) | 19,5 ± 3,5 ( <i>n</i> = 5)<br>(min—max: 15,8—24,9)         |
| Фракция выброса левого желудочка, %<br>Left ventricular ejection fraction, %    | 64,0 ± 8,2 ( <i>n</i> = 3)                         | 62,6 ± 2,4 ( <i>n</i> = 5, <i>p</i> > 0,05)                |
| Форсированная жизненная емкость легких, %<br>Forced vital capacity, %           | 74,0 ± 28,6 ( <i>n</i> = 3)                        | 71,2 ± 35,1 ( <i>n</i> = 3)<br>58,5 ± 34,7 ( <i>n</i> = 5) |
| Объем форсированного выдоха за 1 с, л/с<br>Forced expiratory volume in 1 s, L/s | 103 ( <i>n</i> = 1)                                | 66,6 ± 41,4 ( <i>n</i> = 5)                                |
| Пиковая скорость выдоха, л/мин<br>Peak expiratory flow, L/min                   | —                                                  | 220,0 ± 26,2 ( <i>n</i> = 5)                               |
| Шкала Брука, баллы<br>Brooke scale, points                                      | 2,0 ( <i>n</i> = 2)                                | 3,0 ( <i>n</i> = 2)<br>3,4 ± 0,6 ( <i>n</i> = 5)           |

метров дыхательной системы [26]. У 3 из 5 пациентов значения ФЖЕЛ превышали критический порог в 50 % от должного, при котором появляется необходимость в респираторной поддержке. Высокий уровень пиковой скорости выдоха у этих пациентов обеспечивает самостоятельное откашливание и отсрочивает необходимость применения аппаратных методов откашливания.

При оценке функции верхних конечностей по шкале Брука у 2 пациентов за период терапии (в среднем 2,7 года) отмечено ухудшение — с 2 до 3 баллов. Средний показатель по всей группе на дату обследования составил 3,4 ± 0,6 балла (*n* = 5); исходные данные 3 пациентов на начало терапии в медицинской документации отсутствовали.

На основе полученных данных и с учетом ограничений (малая выборка, отсутствие и неполнота исходных данных) можно сделать следующие предварительные выводы:

- у пациентов, начавших терапию в неамбулаторном состоянии, за время терапии фракция выброса левого желудочка осталась стабильной, лечение, возможно, способствовало ее сохранению. Следует также отметить, что все пациенты получали лечение глюкокортикостероидами и необходимы-

ми препаратами в рамках комплексной стандартной терапии;

- прослеживается тенденция к ухудшению функции верхних конечностей, однако ввиду малого числа наблюдений (2 пациента) данный результат не позволяет сделать окончательное заключение;
- в группе из 3 пациентов показатели ФЖЕЛ остались стабильными, на фоне терапии не произошло снижения жизненной емкости легких;
- у пациента с выраженной дыхательной недостаточностью терапия ассоциирована с отсутствием прогрессирования по показателям ФЖЕЛ, что может быть расценено как положительный эффект лечения.

Пациенты с делециями, поддающимися терапии методом пропуска экзона 53, исходно имеют худшие респираторные показатели, что следует учитывать при интерпретации эффективности терапии [26]. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии вилтоларсеном на неамбулаторных пациентов, что выражается в длительной стабилизации показателей функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и подчеркивают важность длительного проспективно-

го мониторинга кардио-, респираторной и двигательной функций у данной категории лиц с МДД.

**Возраст начала терапии как фактор, влияющий на клинический исход.** Наиболее благоприятные функциональные показатели были зарегистрированы у пациентов, начавших терапию в раннем возрасте. Особый интерес представляет когорта детей младше 4 лет, поскольку для данной возрастной группы опубликованные данные по функциональным тестам при МДД крайне ограничены, а применительно к терапии вилтоларсеном — отсутствуют в доступной литературе. У пациентов 3–4 лет показатели по NSAA существенно превышали расчетные значения, полученные на основании моделей естественного течения заболевания с учетом возраста, локализации мутаций и применения глюкокортикостероидов. Несмотря на малочисленность группы, полученные результаты указывают на перспективность дальнейшего изучения сверхраннего начала патогенетической терапии.

**Результаты терапии у амбулаторных пациентов.** В когорте пациентов, начавших терапию в возрасте от 4 до 8 лет, зарегистрирована положительная динамика большинства функциональных показателей. Улучшение результатов по NSAA, 6MWT, TTSTAND и TTCLIMB превышало опубликованные значения порога минимально клинически значимого различия для соответствующих тестов. Полученные данные согласуются с результатами клинических исследований вилтоларсена и свидетельствуют о сохранении двигательного потенциала у большинства пациентов данной возрастной группы.

У пациентов, начавших терапию в возрасте 8 лет и старше, отмечалась более выраженная вариабельность результатов. Несмотря на постепенное снижение части функциональных показателей, характерное для естественного течения заболевания, 18 из 19 пациентов сохраняли способность к самостоятельному передвижению на момент обследования. Полученные данные позволяют предположить, что даже при более позднем начале терапии возможно длительное сохранение амбулаторного статуса у значительной части пациентов.

**Кардиореспираторные показатели и неамбулаторные пациенты.** У пациентов, начавших терапию после утраты способности к самостоятельному передвижению, в течение периода наблюдения не отмечено выраженного ухудшения средних показателей сердечной функции и функции внешнего дыхания. Полученные результаты согласуются с опубликованными данными о возможном замедлении прогрессирования кардиореспираторных нарушений у пациентов, получающих терапию методом пропуска экзона 53. Вместе с тем небольшое число наблюдений и неполнота исходных данных не позволяют сделать окончательные

выводы относительно влияния терапии на эти показатели.

**Роль модифицируемых факторов риска.** Отдельного внимания заслуживает влияние факторов, потенциально поддающихся коррекции. В настоящем исследовании случаи утраты амбулаторности сопровождались выраженным увеличением массы тела, прогрессированием сердечной недостаточности или сочетанием нескольких неблагоприятных факторов. Эти наблюдения подчеркивают важность комплексного ведения пациентов с МДД, включающего контроль массы тела, своевременное назначение глюкокортикостероидов и кардиопротективной терапии, респираторный мониторинг и регулярную физическую реабилитацию наряду с проведением патогенетической терапии.

**Ограничения исследования.** Основными ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, характерный для орфанных заболеваний, отсутствие рандомизированной контрольной группы, гетерогенность пациентов по возрасту, длительности терапии и сопутствующему лечению, а также неполнота ретроспективных данных на момент начала терапии. Дополнительным ограничением является отсутствие валидированных референсных значений функциональных тестов для детей младше 3 лет. Кроме того, средняя продолжительность наблюдения составила около 2–3 лет, что недостаточно для полноценной оценки долгосрочных кардиореспираторных исходов.

## Заключение

Настоящее исследование представляет наиболее крупную на сегодняшний день российскую когорту пациентов с МДД, получающих вилтоларсен в условиях реальной клинической практики. Полученные данные демонстрируют возможность длительного сохранения двигательных функций у амбулаторных пациентов и относительную стабильность кардиореспираторных показателей у неамбулаторных лиц в течение периода наблюдения.

Наиболее благоприятные функциональные результаты зарегистрированы у детей, начавших терапию в раннем возрасте, что подтверждает важность максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетического лечения. Результаты исследования также подчеркивают необходимость мультидисциплинарного сопровождения пациентов с обязательным контролем массы тела, кардиологическим и респираторным мониторингом, а также применением комплексной стандартной поддерживающей терапии.

Дальнейшее накопление данных длительного наблюдения позволит более точно оценить влияние терапии вилтоларсеном на двигательные, дыхательные и кардиологические исходы у пациентов различных возрастных групп.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Hoffman E.P., Brown R.H.Jr., Kunkel L.M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987;51(6):919–28. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90579-4
2. Koenig M., Monaco A.P., Kunkel L.M. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988;53(2):219–28. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90383-2
3. Muntoni F., Torelli S., Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2(12):731–40. DOI:10.1016/S1474-4422(03)00585-4
4. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
5. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17(4):347–61. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5
7. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* 2018;17(5):445–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
8. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Возможность терапии, направленной на пропуск экзонов, у российских пациентов с миодистрофией Дюшенна: настоящее и будущее. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(3):12–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23
9. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. et al. Feasibility of exon-skipping therapy in Russian patients with Duchenne muscular dystrophy: present and future. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(3):12–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-3-12-23
10. Анисимова И.В., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д. и др. Мышечная дистрофия Дюшенна: современные подходы к ведению и лечению пациентов. *Педиатрическая фармакология* 2023;20(5):427–53. DOI: 10.15690/pf.v20i5.2615
11. Anisimova I.V., Artemyeva S.B., Belousova E.D. et al. Duchenne muscular dystrophy: modern approach to patient care and therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2023;20(5):427–53. (In Russ.).
12. Totorou K., Aghaeipour A., Singh S. et al. The role of dystrophin isoforms and interactors in the brain. *Brain* 2025;148(4):1081–98. DOI: 10.1093/brain/awae384
13. Coratti G., Brogna C., Norcia G. et al. Longitudinal natural history in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2019;29(11):857–62. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.010
14. Pane M., Mazzone E.S., Sivo S. et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014;9(10):e108205. DOI: 10.1371/journal.pone.0108205
15. Coratti G., Paolucci S., Baranello G. et al. Early functional trajectories in young boys with Duchenne muscular dystrophy: a 24-month international study using the NSAA. *Neuromuscul Disord* 2025;53(Suppl):105519. DOI: 10.1016/j.nmd.2025.105519
16. Mercuri E., Coratti G., Messina S. et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016;11(8):e0160195. DOI: 10.1371/journal.pone.0160195
17. Henricson E.K., Abresch R.T., Cnaan A. et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones. *Muscle Nerve* 2013;48(1):55–67. DOI: 10.1002/mus.23808
18. Muntoni F., Signorovitch J., Sajeev G. et al. Meaningful changes in motor function in Duchenne muscular dystrophy (DMD): a multi-center study. *PLoS One* 2024;19(7):e0304984. DOI: 10.1371/journal.pone.0304984
19. Miller L.A., Romitti P.A., Cuniff C. et al. The muscular dystrophy surveillance tracking and research network (MD STARnet): surveillance methodology. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(11):793–7. DOI: 10.1002/bdra.20339
20. Duong T., Canbek J., Birkmeier M. et al. The minimal clinical important difference (MCID) in annual rate of change of timed function tests in boys with DMD. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(6):939–48. DOI: 10.3233/JND-210666
21. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
22. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221654. 37154180
23. McDonald C.M., Henricson E.K., Abresch R.T. et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences. *Muscle Nerve* 2013;48(3):357–68. DOI: 10.1002/mus.23905
24. Ricotti V., Ridout D.A., Pane M. et al. The NorthStar Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):149–55. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309405
25. Qian C., Klimchak A.C., Szabo S.M. et al. Observing the clinical course of Duchenne muscular dystrophy in Medicaid real-world healthcare data. *Adv Ther* 2024;41(6):2519–30. DOI: 10.1007/s12325-024-02865-2
26. Machado D.L., Silva E.C., Resende M.B.D. et al. Lung function monitoring in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Res Notes* 2012;5:435. DOI: 10.1186/1756-0500-5-435
27. McDonald C.M., Gordish-Dressman H., Henricson E.K. et al. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne muscular dystrophy: Long-term natural history with and without glucocorticoids. *Neuromuscul Disord* 2018;28(11):897–909. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.07.004

### Вклад авторов

Т.А. Гремякова: разработка дизайна и концепции исследования, анализ данных, написание статьи;

О.И. Гремякова, О.А. Поленова: разработка дизайна исследования;

Н.Н. Иванов, Т.В. Морозова, Е.С. Горшкова, А.И. Гремякова, П.В. Гремякова: сбор данных и их обработка;

В.С. Варнахина, И.Ю. Вдовенко, Т.А. Дворникова, О.И. Зырянова, Г.Е. Сакбаева, А.А. Степанов, Р.А. Шайхутдинов, Е.В. Шредер: сбор данных для анализа;

С.С. Никитин: анализ данных, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

T.A. Gremyakova: development of research design and concept, data analysis, article writing;  
O.I. Gremyakova, V.S. Polenova: development of research design;  
N.N. Ivanov, T.V. Morozova, E.S. Gorshkova, A.I. Gremyakov, P.V. Gremyakova: data collection and processing;  
V.S. Varnakhina, I.Yu. Vdovenko, T.A. Dvornikova, O.I. Zyryanova, G.E. Sakbaeva, A.A. Stepanov, R.A. Shaykhutdinov, E.V. Shreder: data collection;  
S.S. Nikitin: data analysis, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

T.A. Гремякова / T.A. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-7317-3971>  
O.I. Гремякова / O.I. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0001-8607-1819>  
T.B. Морозова / T.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-1658-6929>  
П.В. Гремякова / P.V. Gremyakova: <https://orcid.org/0000-0003-3544-4173>  
Е.С. Горшкова / E.S. Gorshkova: <https://orcid.org/0009-0005-4137-2198>  
А.И. Гремяков / A.I. Gremyakov: <https://orcid.org/0009-0007-2016-2823>  
В.С. Поленова / V.S. Polenova: <https://orcid.org/0000-0001-5618-7490>  
О.А. Варнахина / O.A. Varnakhina: <https://orcid.org/0009-0004-1001-8236>  
И.Ю. Вдовенко / I.Yu. Vdovenko: <https://orcid.org/0009-0003-3506-7379>  
Т.А. Дворникова / T.A. Dvornikova: <https://orcid.org/0000-0001-7903-1587>  
О.И. Зырянова / O.I. Zyryanova: <https://orcid.org/0000-0001-6153-1292>  
Г.Е. Сакбаева / G.E. Sakbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3651-851X>  
А.А. Степанов / A.A. Stepanov: <https://orcid.org/0000-0001-7634-5783>  
Р.А. Шайхутдинов / R.A. Shaykhutdinov: <https://orcid.org/0009-0003-5737-6850>  
Е.В. Шредер / E.V. Shreder: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>  
Н.Н. Иванов / N.N. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-4177-9789>  
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** This work was performed without sponsor support.

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 9-12 от 17.12.2025). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of the Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation (protocol No. 9-12 dated December 17, 2025). The parents of the patients signed informed consent for their children's participation in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-60-71>

# Кифосколиотический синдром Элерса–Данло: клинические наблюдения и обзор литературы

Г.Е. Руденская, Т.В. Маркова, Д.О. Таштанбаева, Е.А. Мельник, Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, А.Л. Чухрова, М.С. Казарян, М.Д. Орлова, О.П. Рыжкова, О.А. Шагина

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

**Контакты:** Галина Евгеньевна Руденская [rudenskaya@med-gen.ru](mailto:rudenskaya@med-gen.ru)

В число клинко-генетических типов синдрома Элерса–Данло входит редкий тяжелый кифосколиотический синдром Элерса–Данло (кСЭД), включающий 2 аутосомно-рецессивные формы: преобладающий кСЭД-1 (ген *PLOD1*) и кСЭД-2 (ген *FKBP14*). Кроме общих для синдрома Элерса–Данло гипермобильности суставов, гиперэластичности кожи, ранимости тканей для кСЭД характерны ранний прогрессирующий кифосколиоз и врожденная мышечная гипотония с задержкой моторного развития; факультативный признак кСЭД-2 – врожденная миопатия; при обеих формах вероятны сосудистые осложнения. Представлены 2 случая кСЭД-1 и 2 случая кСЭД-2 в неинбредных русских семьях. В диагностике использованы различные методы ДНК-анализа. Все пациенты имели основные симптомы кСЭД. У мальчика с кСЭД-1 в возрасте 4,5 года в гене *PLOD1* найдены ранее не описанный нонсенс-вариант с.277delG (p.Asp93Ilefs\*22) и частая патогенная дупликация экзонов 10–16 в компаунд-гетерозиготном состоянии; в 13 лет у него обнаружена аневризма верхней брыжеечной артерии, требовавшая хирургического вмешательства. Ребенок 4 мес имел эту дупликацию в гомозиготном состоянии. *FKBP14*-генотип подростка 14 лет и девочки 7 мес с кСЭД-2 – гомозиготность по частому патогенному варианту с.362dupC (p.Glu122Argfs\*7). Фенотип девочки включал врожденную непрогрессирующую миопатию. Представленные случаи подчеркивают необходимость раннего распознавания кСЭД и выбора метода ДНК-анализа с учетом частой протяженной дупликации в гене *PLOD1*.

**Ключевые слова:** кифосколиотический синдром Элерса–Данло, ген *PLOD1*, ген *FKBP14*, частый вариант, новый вариант *PLOD1*, фенотип, врожденная миопатия, дифференциальный диагноз

**Для цитирования:** Руденская Г.Е., Маркова Т.В., Таштанбаева Д.О. и др. Кифосколиотический синдром Элерса–Данло: клинические наблюдения и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2026;16(1):60–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-60-71>

## Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome: case reports and literature review

G.E. Rudenskaya, T.V. Markova, D.O. Tashtanbaeva, E.A. Melnik, E.L. Dadali, I.V. Sharkova, A.L. Chukhrova, M.S. Kazaryan, M.D. Orlova, O.P. Ryzhkova, O.A. Shchagina

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

**Contacts:** Galina Evgenyevna Rudenskaya [rudenskaya@med-gen.ru](mailto:rudenskaya@med-gen.ru)

In a number of Ehlers–Danlos syndrome types kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome (kEDS) is one of rare and most severe. It includes two autosomal recessive forms: kEDS-1 (gene *PLOD1*) and kEDS-2 (gene *FKBP14*). In addition to common in Ehlers–Danlos syndrome joint hypermobility, skin hyperextensibility, and tissue fragility, kEDS is characterized by early-onset progressing kyphoscoliosis and congenital muscular hypotonia with motor development delay; congenital myopathy is kEDS-2 facultative feature; in both forms vascular complications are probable. We present two kEDS-1 and two kEDS-2 cases in non-consanguineous Russian families. Various molecular genetic methods were used in diagnostics. The patients had all major kEDS signs. In a boy age 4.5 yrs. compound heterozygosity for a novel nonsense variant c.277delG (p.Asp93Ilefs\*22) and common duplication of exons 10–16 in *PLOD1* was detected; in 13 yrs. he developed symptoms of superior mesenteric artery aneurysm requiring surgery. A 4-months-old infant was homozygous for this duplication. Both kEDS-2 patients, a boy age 14 yrs. and a 7-months-old girl, were homozygous for *FKBP14* common variant c.362dupC (p.Glu122Argfs\*7). The girl's phenotype included congenital myopathy. The cases highlight importance of kEDS early recognition and of selecting DNA tests considering *PLOD1* common extended duplication.

**Keywords:** kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome, *PLOD1* gene, *FKBP14* gene, common variant, *PLOD1* novel variant, phenotype, congenital myopathy, differential diagnosis

**For citation:** Rudenskaya G.E., Markova T.V., Tashtanbaeva D.O. et al. Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome: case reports and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2026;16(1):60–71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-60-71>

Синдром Элерса–Данло (СЭД) — наследственная системная патология соединительной ткани с выраженным клинико-генетическим разнообразием. Основные общие симптомы СЭД — гипермобильность суставов, чрезмерная растяжимость кожи, ранимость кожи и других тканей. Среди клинико-генетических форм болезни — редкий и один из наиболее тяжелых кифосколиотический синдром Элерса–Данло (кСЭД), в свою очередь включающий 2 формы, обе аутосомно-рецессивные (АР): относительно более частый кСЭД-1 (OMIM: 225400) и кСЭД-2 (OMIM: 614557), связанные с генами *PLOD1* и *FKBP14* соответственно [1, 2]. В обоих генах есть частые патогенные варианты: дупликация экзона 10–16 в гене *PLOD1* и нонсенс-вариант с.362dupC (p.Glu122Argfs\*7) в гене *FKBP14*. Кроме раннего прогрессирующего кифосколиоза особенностью обеих форм — выраженная врожденная мышечная гипотония с задержкой моторного развития (ЗМР); при кСЭД-2 возможны другие симптомы врожденной миопатии и ранняя тугоухость. Редкость кСЭД и его сходство с другой патологией, особенно с врожденными/ранними нервно-мышечными болезнями, затрудняют своевременную клиническую диагностику. Молекулярно-генетические методы позволяют установить диагноз, необходимый для ведения пациентов и генетической профилактики в их семьях. В ДНК-диагностике все шире используются методы высокопроизводительного параллельного секвенирования (ВПС): панельное ВПС, полноэкзомное секвенирование (ПЭС), полногеномное секвенирование. Анализ молекулярно верифицированных клинических наблюдений имеет практическое значение для оптимизации диагностических алгоритмов и ведения пациентов с кСЭД.

Цель работы — представить 4 клинических наблюдения кСЭД (2 — кСЭД-1, 2 — кСЭД-2), верифицированные молекулярно-генетическими методами, и проанализировать диагностические трудности, связанные с фенотипическим сходством кСЭД с нервно-мышечными заболеваниями и выбором оптимальных подходов к ДНК-диагностике.

Пациенты, 3 мальчика и девочка, — единственные больные в русских неинбредных семьях; возраст установления диагноза — от 4 мес до 14 лет; получены очные или заочные катамнестические сведения.

Были использованы следующие методы: клинико-генеалогический; молекулярно-генетические: секвенирование по Сэнгеру, анализ полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ), панельное ВПС, ПЭС, биоинформатический анализ.

## Клинический случай 1

**Пациент 1.** Семья обратилась по поводу болезни единственного ребенка 4 лет 8 мес. Жалобы (матери) на мышечную слабость, утомляемость, частые падения, затруднения при подъеме по лестнице, бегах, прыжках и приседаниях, прогрессирующую деформацию позвоночника. Беременность 1-я, протекала с угрозой прерывания в I и III триместрах, роды в 38 нед путем кесарева сечения (тазовое предлежание, маловодие, преждевременное излитие околоплодных вод). При рождении масса тела (МТ) 2300 г (–2,2 SD), длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Состояние расценивалось как среднетяжелое в связи с дыхательной недостаточностью, 7 дней ребенок находился в отделении интенсивной терапии. Выявлены двусторонний крипторхизм (оперирован в 3 и 4 года), дисплазия тазобедренных суставов (шинирование в 3–6 мес), правосторонняя мышечная кривошея. Исключали хромосомную патологию: кариотип 46,XY (норма). С рождения наблюдалась генерализованная мышечная гипотония. Двигательное развитие было значительно задержано: держит голову с 6 мес, самостоятельно сидит с года, ходьба с поддержкой с 2 лет 6 мес, самостоятельная — с 3 лет; двигательные ограничения — с возраста начала ходьбы, не прогрессируют. С 2 лет формируется кифосколиоз. Эхокардиография в 4 года: дисфункция створок митрального и трикуспидального клапанов, снижение сократительной способности миокарда, наличие дополнительных поперечных хорд левого желудочка. Офтальмолог: гиперметропический астигматизм.

При осмотре: высокий рост 121 см (+3 SD), МТ 23 кг, индекс МТ 15,71 кг/м<sup>2</sup>; умеренная макрокrania: окружность головы 53 см, широкое круглое лицо, голубые склеры, высокое нёбо, диспластичные ушные раковины; кифосколиоз с реберным горбом, крыловидные лопатки, килевидная деформация грудной клетки с боковым сдавлением, выраженная гипермобильность крупных и мелких суставов (9 баллов по 9-балльной шкале Бейтона), рекурвация локтевых и коленных суставов, тяжелая плосковальгусная деформация стоп. В неврологическом статусе отмечены мышечная гипотония, снижение коленных и ахилловых рефлексов.

Была заподозрена врожденная мышечная дистрофия Ульриха/Бетлема. При ВПС с панелью «Нервно-мышечные заболевания», включающей также гены СЭД, в экзоне 3 гена *PLOD1* найден ранее не описанный гетерозиготный вариант с277delG (p.Asp93Ilefs\*22), приводящий к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, по совокупности данных расценен-

ный как вариант с неопределенной клинической значимостью. Поскольку клиническая картина соответствовала кСЭД-1, а панельное ВПС не выявляет протяженные перестройки генов, дополнительно проведен поиск частого патогенного варианта *PLOD1* – дупликации 10–16 экзонов: методом ПДАФ с праймерами из области границы дуплицированного фрагмента найдена дупликация в гетерозиготном состоянии. При анализе ДНК матери найдена та же дупликация в гетерозиготном состоянии; отец недоступен для генетического тестирования, но клинико-генетические данные достаточны для диагноза кСЭД-1.

Мальчик повторно осмотрен в 12 лет. Отмечены высокий рост (169 см (+3 SD)), тонкая кожа, контурированная венозная сеть, множественные петехии и подкожные геморрагии, фолликулярный гиперкератоз наружной поверхности плеч, большой атрофический рубец в области коленного сустава (ушиб в 8 лет), морщинистость кожи ладоней; костно-суставные изменения прежние, кифосколиоз прогрессировал до IV степени, особенно с 7–8 лет (рис. 1). Сохраняется мышечная гипотония, снижена сила конечностей (проксимальных отделов – 4 балла, дистальных – 3 балла), сухожильные рефлексы живые, походка обычная.

Заочные катamnестические сведения: в 13 лет при ультразвуковом исследовании брюшной полости, про-

веденном в связи с острыми болями в животе, найдены признаки аневризмы верхней брыжеечной артерии с возможной отслойкой внутренней оболочки. Компьютерная томографическая ангиография аорты и ее ветвей с контрастированием подтвердила наличие веретенообразной аневризмы артерии длиной 25 мм, шириной до 17 мм. Мальчик прооперирован. Эхокардиография (предоперационная подготовка): без значимых изменений. От предлагаемого ортопедами хирургического лечения кифосколиоза мать воздерживается.

## Клинический случай 2

**Пациент 2.** В возрасте 4 мес направлен ортопедом с предполагаемыми диагнозами: синдром Марфана? синдром Билса? синдром Лойса–Дитца? Родители, сестра и 2 полусибса от предыдущих браков матери здоровы. Беременность без осложнений, роды в срок, МТ при рождении 3300 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. При рождении и в первые дни жизни отмечены марфаноидный тип телосложения, расхождение венечного шва, скафоцефалическая форма черепа, пастозность лица, множественные бордово-синюшные петехии и экхимозы на лице, гематомы век, субконъюнктивальные кровоизлияния, правосторонняя мышечная кривошея, дополнительные кожные складки в области подмышек и шеи, укороченные ключицы, груднопоясничный кифоз,



**Рис. 1.** Фенотип пациента 1 в 12 лет: а, б – марфаноидный фенотип, килевидная деформация грудной клетки, кифосколиоз с левосторонним реберным горбом, крыловидные лопатки, арахнодактилия пальцев кистей и стоп, плосковальгусные стопы; в – рентгенограмма груднопоясничного отдела позвоночника: сколиотическая деформация с выраженным кифотическим компонентом; г – обширный атрофический рубец с зонами гипертрофии

**Fig. 1.** Phenotype of patient 1 at 12 years of age: а, б – marfanoid habitus, pectus carinatum, kyphoscoliosis with a left-sided rib hump, winged scapulae, arachnodactyly of the fingers and toes, pes planovalgus; в – X-ray of the thoracolumbar spine: scoliotic deformity with a pronounced kyphotic component; г – extensive atrophic scar with areas of hypertrophy



**Рис. 2.** Фенотип пациента 2: а–в (4 мес) — мышечная гипотония, дряблость кожи, марфаноидный фенотип, узкие плечи, удлинённая грудная клетка, череп долихоцефалической формы, выступающий лоб, микрогнатия, арахнодактилия кистей и стоп, гипермобильность пястно-фаланговых и лучезапястных суставов (б), голеностопных суставов (в); г (8 мес) — кифозированная спина

**Fig. 2.** Phenotype of patient 2: а–в (4 months) — muscular hypotonia; skin laxity; marfanoid habitus; narrow shoulders; elongated thorax; dolichocephalic skull; prominent forehead; micrognathia; arachnodactyly of the hands and feet; hypermobility of the metacarpophalangeal and wrist joints (б), and ankle joints (в); г (8 months) — kyphotic posture (rounded back)

гипермобильность суставов, симптом щелчка в тазобедренных суставах, пяточно-вальгусная установка стоп; гипотрофия мышц плечевого пояса, генерализованная мышечная гипотония (больше в руках), ослабленная тракция за руки. Нейросонография: признаки внутрижелудочкового кровоизлияния с паренхиматозным компонентом. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в 2 нед: подострая гематома в области правой каудоталамической выемки. При этом состояние в периоде новорожденности и в раннем грудном возрасте было удовлетворительным. Кариотип 46,XY. Эхокардиография: без патологии. Электромиография (ЭНМГ) в 3 мес: признаков поражения нервно-мышечного аппарата не найдено. В 2,5 мес ребенок начал недолго держать голову, других двигательных навыков в 4 мес не было; в психоэмоциональном развитии не отставал: реагировал на близких, интересовался игрушками, гулил.

При осмотре: МТ 6,5 кг, рост 68 см (+2,04 SD), индекс МТ 14,06 кг/м<sup>2</sup> (–2,54 SD); выступающий лоб, лобно-височные залысины, микрогнатия, мягкие ушные раковины, высокое нёбо, правосторонняя мышечная кривошея, гипер-

эластичная кожа, гипермобильность крупных и мелких суставов (8 баллов по шкале Бейтона), узкий плечевой пояс, удлинённая грудная клетка, длинные пальцы рук, симптом отведения первого пальца стоп по типу «курка», пяточно-вальгусная установка стоп; в неврологическом статусе: снижение сухожильных рефлексов (рис. 2, а–в).

Поскольку фенотип позволял предположить кСЭД-1, при ПЭС проведен прицельный поиск частой патогенной дупликации экзонов 10–16 в гене *PLOD1*: по избыточности покрытия целевых областей найден данный вариант в гомозиготном состоянии. При верификации «трио» методом ПДАФ гомозиготная дупликация подтверждена у ребенка, гетерозиготная — найдена у обоих родителей. Диагноз: кСЭД-1.

В возрасте мальчика 8 мес получены сведения от лечащего врача по месту жительства: МТ 8,3 кг, рост 73 см (+0,7 SD); голову по-прежнему удерживает непродолжительно, с 6 мес переворачивается со спины на живот и обратно, самостоятельно не садится; будучи посаженным, сидит с «круглой» спиной (рис. 2, г); есть лепетная речь.

## Клинический случай 3

**Пациент 3.** Семья обратилась по поводу выраженной костно-суставной патологии у сына 14 лет. Родители, брат 12 лет и сестра 4 лет здоровы. Беременность с низким расположением плаценты, угрозой прерывания, роды в срок. МТ при рождении 2800 г, длина тела 52 см, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. После рождения — тяжелое состояние, обусловленное гипоксическим поражением центральной нервной системы, морфофункциональной незрелостью, нарушением микроциркуляции, гипотрофией II степени. Имелись признаки дизэмбриогенеза: микрогнатия, расщелина мягкого нёба (оперирован в 1 год 10 мес), крипторхизм; отмечены длинная шея, арахнодактилия, приведенный I палец кистей, грудопоясничный кифоз, неглубокая комбинированная деформация грудной клетки (килевидная с воронкообразным вдавлением грудины), дисплазия правого тазобедренного сустава, двусторонняя косолапость (консервативное лечение), пупочная грыжа. С первых недель жизни консультирован генетиками в ряде медицинских учреждений; кариотип 46,XY; другие лабораторные генетические исследования не проводились. Клинически предполагали наследственную патологию (синдромы Фримена—Шелдона, велокардиофациальный и др.), но диагноз не был установлен. С рождения имела выраженная генерализованная мышечная гипотония, ребенок отставал в двигательном развитии: начал держать голову в 6–7 мес, садиться — после года, самостоятельно пошел в 2 го-

да. ЭНМГ в 6 мес: исключено нейрональное поражение, нельзя исключить мышечный уровень поражения. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в норме. В дальнейшем наблюдался разными специалистами, в основном ортопедом; оформлена инвалидность. Сколиоз прогрессировал, особенно с 7 лет, консервативное лечение (корсет Шено) было неэффективным. До 10 лет перенес несколько привычных вывихов плеча. Зрение, слух в норме. ЭНМГ в 14 лет: признаков поражения нервно-мышечного аппарата нет. Эхокардиография в 13 лет: без патологии.

При осмотре: умеренная низкорослость — рост 148 см ( $-1,9\text{ SD}$ ), — отчасти обусловленная сколиозом, общая гипотрофия, длинные конечности, короткое туловище, грудопоясничный кифосколиоз IV степени, арахнодактилия кистей, выраженная гипермобильность крупных и мелких суставов (8 баллов по шкале Бейтона); бархатистая, избыточно растяжимая кожа (рис. 3). В неврологическом статусе: назолия, генерализованная мышечная гипотония, парезов нет, сухожильные рефлексы средней живости, походка обычная. С трудом справляется с физическими нагрузками: при подъеме на 2-й этаж отмечаются усталость, одышка.

По клинической картине предположен кСЭД-2. При прямом секвенировании гена FKBP14 найден частый патогенный вариант с.362dupC (p.Glu122Argfs\*7) в гомозиготном состоянии, у родителей — в гетерозиготном, что подтвердило диагноз.



**Рис. 3.** Фенотип пациента 3 в 17 лет: а, б — грудопоясничный кифосколиоз, сочетанная деформация грудной клетки, укорочение туловища, длинные конечности, рекурвация коленных суставов, арахнодактилия кистей и стоп, сандалевидная щель, плосковальгусная установка стоп, шрамы на коже живота по типу келоидных рубцов; в — рентгенограмма позвоночного столба в прямой и боковой проекциях: S-образный грудопоясничный сколиоз IV степени; з, д — гипермобильность суставов кисти

**Fig. 3.** Phenotype of patient 3 at 17 years of age: а, б — thoracolumbar kyphoscoliosis, combined chest wall deformity, shortened trunk, long limbs, genu recurvatum, arachnodactyly of the hands and feet, sandal gap deformity, pes planovalgus, abdominal skin scars consistent with keloid-type scarring; в — radiographs of the spine in anteroposterior and lateral projections: S-shaped thoracolumbar scoliosis, grade IV; з, д — joint laxity of the hands

Заочные катamnестические сведения через 4 года: окончил 9 классов общеобразовательной школы на домашнем обучении. В 15 лет проведена хирургическая коррекция воронкообразной деформации грудной клетки, в 17 лет — хирургическая коррекция тяжелой кифосколиотической деформации позвоночника. При эхокардиографии в 17 лет впервые выявлен дефект межпредсердной перегородки 6,4 мм, не требующий хирургического лечения и не явившийся противопоказанием для ортопедической операции. Тогда же диагностировали остеопороз смешанной этиологии; пациент получал остеогенон. МРТ мышц всего тела в 17 лет показала наличие диффузной гипотрофии мышц туловища, таза и бедер без признаков жировой инфильтрации.

#### Клинический случай 4

**Пациент 4.** Семья была направлена по поводу ЗМР у дочери 7 мес, подозрения на наследственную патологию. Родители и сестра 4 лет здоровы. Беременность и роды без осложнений, МТ при рождении 3600 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В первые дни жизни — синдром угнетения центральной нервной системы, термоллабильность, расстройства дыхания, выраженная мышечная гипотония; девочка находилась в отделении интенсивной терапии, получала питание через зонд. В роддоме осмотрена генетиком, найдены множественные признаки дизэмбриогенеза: гипертелоризм, насечки на мочках ушей, стридор, правосторонняя мышечная кривошея, выступающий пупок, ульнарная девиация кистей («свисающие» кисти), врожденный подвывих правого бедра, косолапость слева, пяточная стопа справа, имелись подкожные и субконъюнктивальные кровоизлияния. При эхокардиографии выявлены дефект межпредсердной перегородки и открытый артериальный проток, умеренное увеличение правых отделов сердца, утолщение створок легочной артерии. В дальнейшем сохранялась выраженная мышечная гипотония; девочка значительно отставала в двигательном развитии; психоэмоциональное развитие соответствовало возрасту. При ЭНМГ не найдено четких признаков поражения периферического нервно-мышечного аппарата, но первично мышечное поражение полностью не исключено (тенденция к уменьшению средней длительности потенциалов двигательных единиц). Уровень КФК в норме. Зрение, слух без изменений. До консультации в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова проведен ряд генетических исследований: кариотип 46,XX; при анализе экзона 7 гена SMN1 не найдена делеция в гомозиготном состоянии; уровень лизосомных ферментов, включая альфа-глюкозидазу, связанную с болезнью Помпе, в норме.

При осмотре: МТ 7 кг, рост 72 см (+2,01 SD). Двигательные навыки: при вертикализации неуверенно держит голову; лежа на животе, приподнимает голову, но не удерживает; лежа на спине, активно двигает ручками и ножками; не садится, при присаживании — «круглая» спина; при вертикализации — симптом «вялых над-

плечий»; на ножки не опирается, шаговый рефлекс сохранен. Кроме указанных выше симптомов отмечены удлиненные пальцы, вдавление грудины, рекурвация крупных суставов, гипермобильность суставов кистей (8 баллов по шкале Бейтона), пупочная грыжа, в неврологическом статусе — снижение сухожильных и брюшных рефлексов. Назначены исследования метилирования района 15q11.2 на предмет синдрома Прадера—Вилли и числа копий генов SMN1 и SMN2; оба анализа не выявили патологии. В 9 мес обследована стационарно. К этому времени начала переворачиваться со спины на живот, других новых навыков не появилось. Данные ЭНМГ по-прежнему были сомнительны, уровень КФК в норме, но МРТ мягких тканей бедра выявила жировую инволюцию широких мышц и задних групп мышц бедра. МРТ головного мозга: без значимых изменений. Диагностирована врожденная миопатия (неуточненная).

Повторная консультация в возрасте 1 года: за прошедшее время девочка стала увереннее держать голову, сама не садится; будучи посаженной, дольше сидит (с «круглой» спиной); речь — единичные слоги; выполняет простые инструкции, эмоции адекватны.

При ВПС с панелью «Врожденные мышечные дистрофии», включающей также гены СЭД, в гене FKBP14 найден частый патогенный вариант с.362dupC (p.Glu122Argfs\*7) в гомозиготном состоянии (как и у пациента 3). При верификации по Сэнгеру «трио» гомозиготный вариант подтвержден у ребенка, у родителей — найден в гетерозиготном состоянии. Диагноз: КСЭД-2.

Девочка наблюдалась в динамике. В 1 год 6 мес: рост 80 см (SD — 0,56), МТ 10 кг; сохраняется генерализованная мышечная гипотония; в двигательном развитии отстает с ограниченной положительной динамикой: хорошо держит голову, садится через бок, сидит без опоры с кифозированной спиной, ползает, встает у опоры. Вместе с тем выросла деформация грудной клетки, гипермобильность распространилась на другие суставы (9 баллов по шкале Бейтона) (рис. 4, а, б). В 5 лет (рис. 4, в): рост 106 см, МТ 17 кг; развился тяжелый груднопоясничный сколиоз IV степени, усилилась воронкообразная деформация грудной клетки, гипермобильность затрагивает даже челюстные суставы. Двигательные навыки сформированы, но физическая активность ограничена из-за утомляемости, затруднена ходьба на носках и пятках. Таким образом, имеется типичная картина КСЭД-2 с прогрессирующей миопатией.

На момент консультирования родители наших пациентов по разным причинам не планировали деторождение, но информированы о генетическом риске (25 % в той же супружеской паре и низком в новых браках и у будущего потомства детей), путях генетической профилактики при высоком риске.

Синдром Элерса—Данло описан дерматологами: англичанином Эдуардом Элерсом (Edward Ehlers) в 1901 г. и французом Анри-Александром Данло (Henri-Alexander Danlos) в 1908 г.; в 1936 г. предложено на-



**Рис. 4.** Фенотип пациентки 4: а, б (1 год 6 мес) — мышечная гипотония, кифоз грудного отдела позвоночника; в (5 лет) — воронкообразная деформация грудной клетки, пупочная грыжа, варусная деформация голеней, сандалевидная щель, плосковальгусная установка стоп

**Fig. 4.** Phenotype of patient 4: а, б (1 year 6 months) — muscular hypotonia, thoracic; в (5 years) — pectus excavatum, umbilical hernia, varus deformity of the lower legs, sandal gap deformity, pes planovalgus

звание «синдром Элерса—Данло» (написание «Данло-са» ошибочно). С годами расширялись представления о разнообразии СЭД, вначале клиническом, а с развитием молекулярной генетики — и клинко-генетическом: в настоящее время, скорее, можно говорить о группе синдромов, сходных по части признаков. Последняя международная классификация СЭД 2017 г. [2] включает 13 клинко-генетических типов СЭД, большинство известных генов связаны с белками коллагена, некоторые — с другими белками соединительной ткани. Самым частым является «гипермобильный» СЭД, наследующийся аутосомно-доминантно, среди редких типов преобладают АР-типы, как кСЭД. Классификация включает также деление СЭД на 7 групп по молекулярному патогенезу, 2 формы кСЭД составляют группу В: нарушения пространственной структуры и образования поперечных связей коллагена.

Случаи с фенотипом кСЭД и АР-наследованием описаны задолго до обнаружения причинных генов, в части из них обнаружили недостаточность гидроксилизина коллагена, измененное соотношение пироли-

динов в моче; ранние работы суммированы в OMIM [1]. В 1993 г. у 2 sibсов с кСЭД обнаружили дупликацию экзонов 10–16 в гене *PLOD1* [3]. В 2000 г. в группе семей был найден ряд патогенных вариантов *PLOD1*, среди которых преобладала эта дупликация [4], тогда же провели дородовую ДНК-диагностику в семье [5]. Ген *PLOD1* (procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase) в локусе 1p36.22 кодирует лизил-гидроксилазу 1 — фермент, обеспечивающий гидроксилирование остатков лизина в  $\alpha$ -цепях коллагена. Гидроксилизные остатки служат местами присоединения углеводных фрагментов, обеспечивающих стабилизацию коллагеновых молекул, а также участвуют в формировании внутри- и межмолекулярных сшивок, которые придают фибриллам коллагена механическую прочность и устойчивость к растяжению. При недостаточности фермента уменьшается количество сшивок между его цепями, что приводит к снижению прочности тканей. В крупном гене (19 экзонов) зарегистрированы 74 патогенных и вероятно патогенных варианта [6], новый нонсенс-вариант p.Asp93Ilefs\*22, найденный у пациента 1, дополняет это число. Частой является дупликация размером около 8,9 т. п. н., захватывающая экзоны 10–16, встречающаяся повсеместно в гомозиготном состоянии (как у пациента 2) или компаунд-гетерозиготном (как у пациента 1), — в среднем примерно в 1/3 случаев [7]. Характер варианта необходимо учитывать при выборе метода ДНК-анализа: секвенирование по Сэнгеру и панельное ВПС не выявляют крупные перестройки генов, ПЭС ненадежно в этом отношении, а полногеномное секвенирование не имеет таких ограничений.

Ген *FKBP14* (FK506-binding protein 14) в локусе 17p14.3 идентифицирован при кСЭД в 2012 г. [8]. Кодированный белок FKBP14 локализован в эндоплазматическом ретикулуме, он является пептидил-пролил-цистронс-изомеразой, обеспечивает складывание (фолдинг) цепочек проколлагена и служит шапероном (проводником) коллагенов, в основном типов III, VI и X, поддерживая их структуру до завершения сборки. При нарушении функции гена коллагеновые волокна формируются аномальными. В гене, включающем 4 экзона, зарегистрировано 17 патогенных и вероятно патогенных вариантов [6]. Самый частый вариант, встречающийся у большинства больных, особенно в европейских популяциях, — c.362dupC (p.Glu122Argfs\*7) в экзоне 3, ведущий к сдвигу рамки считывания и преждевременному обрыву трансляции. Этот вариант в гомозиготном состоянии был найден в 5 из 6 первых семей с кСЭД-2 [8] и неоднократно в дальнейшем — в основном гомозиготный [9–14], редко — компаунд-гетерозиготный с другим вариантом [15]. Гомозиготный частый вариант имели 5 пациентов Научно-исследовательского клинического института (НИКИ) педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева [16] и 2 наших.

Оба гена ответственны только за кСЭД, другие связанные с ними фенотипы не найдены.

Клинический диагноз кСЭД устанавливается по ряду признаков: главных (major) и дополнительных, менее значимых (minor) [2]. Главными являются: 1) врожденная мышечная гипотония; 2) врожденный/ранний кифосколиоз; 3) генерализованная гипермобильность суставов с вывихами и подвывихами (особенно плечевых, тазобедренных, коленных). Дополнительные симптомы — избыточная растяжимость кожи, легкое появление синяков, разрывы/аневризмы артерий среднего калибра, остеопения/остеопороз, голубые склеры, пупочная или паховая грыжа, деформация грудной клетки, марфаноидное телосложение, эквиноварусная косолапость, нарушения рефракции (миопия или гиперметропия). Эти главные и дополнительные признаки — общие для 2 типов кСЭД. При сходстве кСЭД-1 и кСЭД-2 они имеют некоторые различия: дополнительные отличительные признаки кСЭД-1 — ранимость кожи (легкое возникновение и плохое заживление кожных ран, образование атрофических рубцов), хрупкость/разрывы склеры и глазного яблока, микрокорнея, лицевые черты дисморфогенеза; дополнительные отличительные признаки кСЭД-2 — тугоухость (нейросенсорная, кондуктивная или смешанная), мышечная атрофия, миопатия, фолликулярный гиперкератоз, дивертикул мочевого пузыря. Не все факультативные дополнительные симптомы специфичны для каждого типа кСЭД. Так, признаки дисморфогенеза, указанные как отличительный симптом кСЭД-1, описаны также при кСЭД-2 и имелись в обоих наших наблюдениях этой формы. Для клинического диагноза считают достаточным сочетание либо 1-го и 2-го главных симптомов, либо 3-го главного и 3 дополнительных из числа общих для 2 типов или специфичных для каждого [2]; наши пациенты соответствуют этим диагностическим критериям. Клинический диагноз требует обязательного молекулярно-генетического подтверждения.

Самым ранним симптомом является выраженная генерализованная мышечная гипотония, которая иногда проявляется уже внутриутробно гипокинезией плода. Новорожденные плохо сосут, может развиваться дыхательная недостаточность, в дальнейшем — ЗМР, обычно с постепенной положительной динамикой.

Стойкая мышечная гипотония сама по себе является основанием для подозрений на нервно-мышечные болезни и требует проведения дифференциальной диагностики, как это было продемонстрировано на примере наших пациентов 1 и 4. Кроме того, для части случаев кСЭД-2 характерны и другие признаки врожденной непрогрессирующей миопатии с нормальным или немного повышенным уровнем КФК. Из 7 больных — членов 6 семей, послуживших клиническим материалом для идентификации гена *FKBP14*, у всех отмечены мышечная гипотрофия и снижение силы до 3–4 бал-

лов, у 3 — легкое повышение уровня КФК, у 4 — электромиографические признаки миопатии, патоморфологические при мышечной биопсии — у всех, при МРТ мышц — у 2 из 3 обследованных [8]. Миопатия была вынесена авторами в название новой клинко-генетической формы кСЭД. В дальнейшем выяснилось, что миопатия при кСЭД-2 не облигатный, но нередкий признак. В группе 17 больных из 15 семей она выявлена в 8 случаях [9]. У 5 российских пациентов с кСЭД-2 кроме врожденной гипотонии и ЗМР наблюдались гипорефлексия и симптомы Говерса [16]. М. Colman и соавт. [12] описали 3 новых случая кСЭД-2 и суммировали их с 37 случаями, описанными в литературе. У 70 % больных имелась мышечная слабость, регрессирующая в динамике, у 13 % — стойкая, но не прогрессирующая. Из 2 наших наблюдений кСЭД-2 непрогрессирующая миопатия с изменением мышц по данным МРТ имеется у пациентки 4. Если во всех этих случаях миопатия была нетяжелой, то 15-летняя пациентка с кСЭД-2 и МРТ-признаками миопатии никогда самостоятельно не ходила из-за выраженной мышечной слабости [10]. Обоснованное подозрение на нервно-мышечное заболевание может возникнуть и при кСЭД-1. У новорожденного с выраженной гипотонией и мышечной слабостью был резко повышен уровень КФК, что указывало на врожденную мышечную дистрофию или патологию сердца, но ПЭС обнаружило гомозиготный вариант с.1095C>T (p.Gly365=) в гене *PLOD1* [17]. При кСЭД-1 у взрослой пациентки с прогрессирующей слабостью ног выявлена полинейропатия [18], у подростка со стойкой генерализованной мышечной слабостью — миопатия и негрубая полинейропатия [19]. Мышечная гипотрофия и слабость могут быть вторичными, связанными с тяжелой костно-суставной патологией и гиподинамией (как у пациентов 1 и 4).

Отличительный признак кСЭД кифосколиоз выходит на первый план в клинической картине часто уже в раннем возрасте. С годами кифосколиоз, как правило, прогрессирует, и вторичная деформация грудной клетки может привести к рестриктивной болезни легких, повторным пневмониям, сердечной недостаточности [7, 20]. Многие описанные больные оперированы по поводу кифосколиоза [8–10, 14, 16, 18, 21], как пациент 3, некоторые — неоднократно. В. DeMessie и соавт. [14], обобщившие данные о лечении кифосколиоза при кСЭД, отмечают преимущества раннего хирургического вмешательства. Описан и неблагоприятный исход: в семейном случае кСЭД-2 брат пробанда умер в 9 лет во время операции [16].

Снижение слуха найдено у 6 обследованных первых пациентов с *FKBP14*-связанным кСЭД и наряду с миопатией включено в его клиническое название [8]. В дальнейшем тугоухость (чаще нейросенсорная, реже кондуктивная или смешанная) была подтверждена как характерный факультативный признак этой

формы, имеющийся в 65–68 % случаев [9, 12]. Ее степень указана не во всех наблюдениях, в основном имеет место легкая/умеренная тугоухость, как у 3 из 5 российских больных [16]. Снижение слуха может проявиться с возрастом или оставаться легким, субклиническим [12]. У наших пациентов с кСЭД-2 слух на бытовом уровне не снижен, но не исследовался.

Очень серьезным проявлением кСЭД бывает поражение сосудов, вызванное изменениями их стенок. Сосудистая патология — отличительная особенность аутосомно-доминантного СЭД, выделенного по этому признаку и связанного с генами *COL3A1* или *COL1A1*, но нередко встречается и при других типах СЭД, особенно «классическом» и кСЭД [22]. Сосудистые осложнения различного характера и тяжести могут возникнуть в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. Они более характерны для кСЭД-1: выраженная сосудистая патология отмечена в 93 (25,3 %) случаях кСЭД-1 и 40 (12,5 %) случаях кСЭД-2 [12]. В одной из первых семей с кСЭД-2 пациентка умерла в 12 лет от разрыва аорты [8]. Тяжелые сосудистые нарушения были особенностью кСЭД-1 у девочки 17 лет и мальчика 13 лет из российских семей. У девочки с субарахноидальным и внутрижелудочковым кровоизлияниями в периоде новорожденности в 13 лет остро проявилась аневризма верхней брыжеечной артерии, потребовавшая резекции и протезирования. У мальчика в периоде новорожденности отмечалась церебральная ишемия II степени, в 12 лет возникли тромбоз и расслоение стенки верхней брыжеечной артерии, в 12,5 года — разрыв аневризмы подколенной артерии, приведший к некрозу тканей голени и ампутации стопы по жизненным показаниям [23]. У 29-летней женщины с кСЭД-1 сосудистая патология проявлялась варикозом вен ног и повторными острыми эпизодами, вызванными тромбозом и расслоением аневризм периферических артерий [13]. У 41-летней пациентки с кСЭД-1 неоднократно происходили разрывы аневризм артерий среднего калибра; ее сестра с тем же фенотипом умерла в 9 лет от разрыва брюшной аорты [24]. У пациентки с диагностированным в 49 лет (!) кСЭД-2 неоднократно возникало расслоение сонных артерий [18]. У мальчика с кСЭД-2 расслоение аневризмы подвздошной артерии произошло уже в 6 лет [15]. Тяжелая артериальная патология осложняла течение кСЭД-1 у 10-летней девочки [25]. В инбредной семье с гомозиготной делецией экзона 2 *PLOD1* двое из 3 больных братьев имели сосудистые осложнения: у старшего в 13 лет произошел спонтанный разрыв аневризмы чревной артерии, у младшего в 10 лет выявлена быстро увеличивающаяся аневризма той же локализации, потребовавшая срочного хирургического вмешательства [26]. В другой инбредной семье у 2 сестер на 2–3-й день жизни при ультразвуковом исследовании и МРТ мозга выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния; в дальнейшем предполагали классический или сосудистый СЭД, но секвенирование

соответствующих генов их не подтвердило, тогда как в гене *PLOD1* была найдена гомозиготная дупликация экзона 10–16 [27]. Аневризма верхней брыжеечной артерии, требующая хирургического вмешательства (?), проявилась в 13 лет у пациента 1 с кСЭД-1. Внутрижелудочковое кровоизлияние и подострая гематома мозга в периоде новорожденности имелись у пациента 2 с той же формой.

У 3 из 5 детей с кСЭД-2, наблюдавшихся в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева, обнаружен одно- или двусторонний нефроптоз [16].

Патология зрения в наших наблюдениях представлена гиперметропическим астигматизмом у пациента 1, у младших она может развиваться позже. Тяжелыми глазными проявлениями кСЭД-1 бывают разрыв склеры или глазного яблока, но и нарушения рефракции могут вызвать серьезные осложнения, как у взрослой пациентки с выраженной миопией, приведшей к открытоугольной глаукоме [18].

Из признаков дисморфогенеза, требующих лечения, можно отметить расщелину нёба, имевшуюся у пациента 3 и неоднократно описанную при кСЭД-2 [20]. Необычный симптом — отсутствие уздечки языка у ребенка с кСЭД-1 [28]. При кСЭД-2 описаны нетяжелые врожденные пороки сердца [16], как у пациентов 3 и 4.

Продолжительность жизни при кСЭД может быть нормальной, есть описания взрослых больных, но в любом возрасте имеется риск развития жизнеугрожающих сосудистых осложнений, а в подростковом и взрослом — также легочных и сердечных [7, 20].

Семейные случаи кСЭД относительно немногочисленны, в некоторых наряду с внутрисемейным сходством отмечены различия, как в корейской семье с кСЭД-1, где сестры 9 и 6 лет различались по возрасту появления и тяжести кифосколиоза [29].

В зависимости от возраста пациентов и набора симптомов дифференциальную диагностику кСЭД проводят с широким кругом заболеваний: врожденными/ранними нервно-мышечными болезнями; рядом наследственных болезней обмена, характеризующихся выраженной мышечной гипотонией; другими типами СЭД; синдромом Марфана; редкими наследственными синдромами с поражением соединительной ткани (как синдромы Билса и Лойса—Дитца, предполагавшиеся у пациента 2). Среди нервно-мышечных болезней выделяют врожденную мышечную дистрофию Ульриха/Бетлема. Для АР-формы дистрофии Ульриха и заподозренной у пациента 1 менее тяжелой аутосомно-доминантной формы дистрофии Бетлема, связанных с геном *COL12A1*, характерно сочетание гипермобильности мелких суставов и врожденной контрактуры крупных; они включены в классификацию СЭД как его миопатическая форма [2]. В раннем возрасте в связи с резкой мышечной гипотонией исключают спинальную амиотрофию 5q (пациент 4), что особенно важно

для болезни, имеющей генную терапию; в настоящее время она входит в программу скрининга новорожденных.

Редкость кСЭД и наличие частых вариантов обоих генов, особенно *FKBP14*, затрудняют оценку гено-фенотипической взаимосвязи, но имеющиеся данные ее не подтверждают.

В наших и описанных в литературе наблюдениях кСЭД использовались разные методы ДНК-анализа, отражающие, с одной стороны, быстрое развитие молекулярной генетики, с другой — долабораторную диагностику. У российского пациента с установленным в 3 года клиническим диагнозом кСЭД только в 10 лет стала возможной ограниченная ДНК-диагностика, проведенная в МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова (2014 г.): методом ПДАФ у него была найдена частая дупликация в гене *PLOD1* [30]. У 5 пациентов, клинически обследованных в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева и молекулярно-генетически — в МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, предварительный диагноз кСЭД-2 подтвержден прямым секвенированием гена *FKBP14* [16]. Тот же метод ДНК-анализа использован у пациента 3 с предполагаемым кСЭД-2. В последнее время таргетная ДНК-диагностика вытесняется методами ВПС. Это происходит и в МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, но целенаправленный поиск частых вариантов *PLOD1* и *FKBP14* остается в арсенале лаборатории ДНК-диагностики. У пациентки 4 с клиническим диагнозом врожденной миопатии панельное ВПС позволило диагностировать кСЭД-2, поскольку использованная панель включала гены СЭД. У пациента 1 заподозрили врожденную мышечную дистрофию, но при панельном ВПС был найден только новый гетерозиготный нонсенс-вариант *PLOD1*; с учетом фенотипа находку расценили как диагностически значимую, дополнительно провели поиск частой дупликации методом ПДАФ и диагностировали кСЭД-1. У пациента 2 частая дупликация *PLOD1* в гомозиготном состоянии была обнаружена при ПЭС, но в этом случае ее искали целенаправленно. Метод далеко не всегда выявляет крупные перестройки генов. Так, у 2 пациентов НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с клиническим диагнозом СЭД «классического» или «классико-подобного» типов ПЭС не выявило значимых изменений, после

чего провели полногеномное секвенирование, обнаружившее у обоих пациентов частую гомозиготную дупликацию в гене *PLOD1* [23]. У новорожденного с еще не сформировавшимся фенотипом кСЭД для подтверждения патогенности гомозиготного варианта с.1095C>T *PLOD1*, найденного при ПЭС, использовали функциональный анализ [17]. В случае с типичной картиной кСЭД у 7-летнего ребенка и найденным в гене *PLOD1* гомозиготным вариантом с.1756-13C>A, патогенность которого в базах данных расценивалась как сомнительная, для ее доказательства применили самый современный мультиомиксный подход, основанный на интеграции данных геномики, протеомики, транскриптомики и т. д. [31].

Специфичного лечения кСЭД нет. В обследовании, наблюдении и лечении больных на разных этапах участвуют врачи многих специальностей: неонатологи, педиатры, ортопеды, неврологи, генетики, офтальмологи, сурдологи, кардиологи, хирурги, специалисты по лечебной физкультуре и физиотерапии.

Генетическое консультирование проводится как при других серьезных АР-болезнях.

Таким образом, кСЭД — тяжелая АР-патология соединительной ткани с ранней манифестацией и мультисистемными проявлениями. Для кСЭД-1 (ген *PLOD1*) и кСЭД-2 (ген *FKBP14*) ключевыми клиническими признаками являются врожденная мышечная гипотония с ЗМР, ранний прогрессирующий кифосколиоз и генерализованная гипермобильность суставов, что нередко приводит к ошибочному направлению диагностического поиска в сторону нервно-мышечных заболеваний. Представленные наблюдения подтверждают диагностическую значимость молекулярной верификации и необходимость выбора метода ДНК-анализа с учетом протяженных перестроек, включая частую дупликацию экзонов 10–16 *PLOD1*, а также распространенного варианта *FKBP14* с.362dupC. Выявление сосудистого осложнения (аневризма верхней брыжеечной артерии) у подростка с кСЭД-1 подчеркивает необходимость регулярного мониторинга сосудистой системы и повышенной осторожности при хирургических вмешательствах. Ранняя диагностика кСЭД важна для своевременного междисциплинарного ведения больных и медико-генетического консультирования семей.

## Л и т е р а т у р а / References

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (OMIM). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
2. Malfait F, Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552
3. Hautala T., Heikkinen J., Kivirikko K.V., Myllylä R. A large duplication in the gene for lysyl hydroxylase accounts for the type VI variant of Ehlers–Danlos syndrome in two siblings. *Genomics* 1993;15(2):399–404. DOI: 10.1006/geno.1993.1074
4. Yeowell H.N., Walker L.C. Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers–Danlos syndrome type VI. *Mol Genet Metab* 2000;71(1–2): 212–24. DOI: 10.1006/mgme.2000.3076
5. Yeowell H.N., Walker L.C., Farmer B. et al. Mutational analysis of the lysyl hydroxylase 1 gene (*PLOD1*) in six unrelated patients with Ehlers–Danlos syndrome type VI: prenatal exclusion of this disorder in one family. *Hum Mutat* 2000;16(1):90. DOI: 10.1002/1098-1004(200007)16:1<90::AID-HUMU19>3.0.CO;2-U
6. Human Gene Mutation Database (HGMD) 2025.1. Available at: <https://ngs-data-ccu.epigenetic.ru/api/hgmd/genes/index/>.
7. Rorbach M., Giunta C. *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993.
8. Baumann M., Giunta C., Krabichler B. et al. Mutations in *FKBP14* cause a variant of Ehlers–Danlos syndrome with progressive kyphoscoliosis, myopathy, and hearing loss. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):201–16. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.12.004
9. Giunta C., Baumann M., Fauth C. et al. A cohort of 17 patients with kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by biallelic mutations in *FKBP14*: expansion of the clinical and mutational spectrum and description of the natural history. *Genet Med* 2018;20(1):42–54. DOI: 10.1038/gim.2017.70
10. Castori M., Fiorillo C., Agolini E. et al. Primary muscle involvement in a 15-year-old girl with the recurrent homozygous c.362dupC variant in *FKBP14*. *Am J Med Genet* 2019;179:317–21. DOI: 10.1002/ajmg.a.61006
11. Ruiz-Botero F., Ramírez-Montaña D., Pachajoa H. *FKBP14* kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome in adolescent patient: the first Colombian report. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(3):e274–8. DOI: 10.5546/aap.2019.eng.e274
12. Colman M., Vroman R., Dhoose T. et al. Kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by pathogenic variants in *FKBP14*: further insights into the phenotypic spectrum and pathogenic mechanisms. *Hum Mutat* 2022;43(12):1994–2009. DOI: 10.1002/humu.24456
13. Wiegand A., Kastury R., Neogi A. et al. *FKBP14* kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome misdiagnosed as Larsen syndrome: a case report. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2023;9(3):a006281. DOI: 10.1101/mcs.a006281
14. DeMessie B., Yu J., Sayied S. et al. Surgical management of progressive spinal deformities in *FKBP14*-associated Ehlers–Danlos syndrome: a case report and literature review. *AJ Childs Nerv Syst* 2025;41(1):412. DOI: 10.1007/s00381-025-07063-1
15. Dordoni C., Ciaccio C., Venturini M. et al. Further delineation of *FKBP14*-related Ehlers–Danlos syndrome: a patient with early vascular complications and non-progressive kyphoscoliosis, and literature review. *Am J Med Genet* 2016;170(8):2031–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.37728
16. Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Galeeva N.M. et al. Ehlers–Danlos syndrome kyphoscoliotic type 2 caused by mutations in the *FKBP14* gene: an analysis of five cases. *F1000Res* 2021;10:502. DOI: 10.12688/f1000research.52268.1
17. Yan X., Shu J., Nie Y. et al. Identification and functional analysis of a homozygous synonymous variant in the *PLOD1* gene in a Chinese neonatal with the Ehlers–Danlos syndrome. *Front Pediatr* 2022;10:813758. DOI: 10.3389/fped.2022.813758
18. Foy M., Métay C., Frank M. et al. A severe case of *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome associated with several arterial and venous complications: a case report. *Clin Case Rep* 2023;11(2):e6760. DOI: 10.1002/ccr3.6760
19. Voermans N.V., Bönnemann C.B., Lammens M. et al. Myopathy and polyneuropathy in an adolescent with the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet* A 2009;149A(10):2311–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.32997
20. Giunta C., Rohrbach M., Fauth C., Baumann M. *FKBP14* kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993.
21. Ni X., Jin C., Jiang Y. et al. The first case report of kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome of Chinese origin with a novel *PLOD1* gene mutation. *BMC Med Genet* 2020;21(1):214. DOI: 10.1186/s12881-020-01154-3
22. D'hondt S., Van Damme T., Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers–Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018;20(6):562–73. DOI: 10.1038/gim.2017.138
23. Николаева Е.А., Семьячкина А.Н., Курамагомедова Р.Г., Грознова О.С. Кифосколиотический тип 1 синдрома Элерса–Данло, обусловленный мутациями гена *PLOD1*: анализ собственных наблюдений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2024;69(1):45–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51
24. Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Kuramagomedova R.G., Groznova O.S. Type 1 kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome caused by mutations of the *PLOD1* gene: analysis of own observations. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2024;69(1):45–51. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-45-51
25. Henneon P., Légrand A., Giunta C., Frank M. Arterial fragility in kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018224423. DOI: 10.1136/bcr-2018-224423
26. Rożnowska-Wójtcowicz A., Janiec I., Furmanek M. et al. Rare vascular presentation of *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome in 10-year-old girl with severe arterial complications. *Kardiologia Polska* 2026;84(4):567, 568. DOI: 10.33963/v.phj.109448
27. Bhandari A., Siu V., Duncan A. Spontaneous celiac artery aneurysms in 13-year-old and 10-year-old brothers with *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2024;10(3):101465. DOI: 10.1016/j.jvscit.2024.101465
28. Zahed-Cheikh M., Tosello B., Coze S., Gire C. Kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome with prenatal stroke. *Indian Pediatr* 2017;54(6):495–7. DOI: 10.1007/s13312-017-1054-x
29. Conti R., Zanchi C., Barbi E. et al. A floppy infant without lingual frenulum and kyphoscoliosis: Ehlers–Danlos syndrome case report. *J Pediatr* 2021;47(1):28. DOI: 10.1186/s13052-021-00984-y
30. Shin Y.L., Park Y.N., Jang M.A. Rare cases of *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome in a Korean family identified by next generation sequencing. *J Korean Med Sci* 2020;35(10):e96. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e96
31. Кадурина Т.И., Клычкова И.Ю., Крючкова И.Д., Аббакумова Л.Н. Синдром Элерса–Данло, кифосколиотический тип: наблюдение в катмнезе. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2014;19(3):58–62. Kadurina T.I., Klychkova I.Yu., Kryuchkova I.D., Abbakumova L.N. Ehlers–Danlos syndrome, kyphoscoliotic type: follow-up observation. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy 2014;19(3):58–62. (In Russ.).
32. Russo F., Daolio C., Di Muro E. Whole blood multi-OMIC analysis is effective in clinical interpretation of splicing aberrations in *PLOD1*-related kyphoscoliotic Ehlers–Danlos syndrome. *Am J Med Genet A* 2025;197(8):e64085. DOI: 10.1002/ajmg.a.64085

**Благодарности.** Исследование проведено с использованием оборудования центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, Россия).

**Acknowledgments.** The research was performed using the facilities and equipment of the “Genome” Shared Resource Centre at the Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia).

#### Вклад авторов

Г.Е. Руденская: сбор и анализ литературы, написание статьи;

Т.В. Маркова: клиническое обследование больных, координация исследования;

Д.О. Таштанбаева, Е.А. Мельник: клиническое обследование больных, обсуждение рукописи;

Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова: клиническое обследование больных;

А.Л. Чухрова, М.С. Казарян, М.Д. Орлова, О.А. Шагина: молекулярно-генетическое обследование больных/семей;

О.П. Рыжкова: биоинформатический анализ.

#### Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: literature comprehensive search and review, manuscript writing;

T.V. Markova: patient clinical assessment, study coordination;

D.O. Tashtanbaeva, E.A. Melnik: patient clinical assessment, manuscript discussion;

E.L. Dadali, I.A. Sharkova: patient clinical assessment;

A.L. Chukhrova, M.S. Kazaryan, M.D. Orlova, O.A. Shchagina: molecular genetic testing of patients/families;

O.P. Ryzhkova: bioinformatic analysis.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Д.О. Таштанбаева / D.O. Tashtanbaeva: <https://orcid.org/0009-0005-1406-0703>

Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

Е. Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

И.В. Шаркова / I.A. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

А.Л. Чухрова / A.L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

М.С. Казарян / M.S. Kazaryan: <https://orcid.org/0000-0001-5793-710X>

М.Д. Орлова / M.D. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-3743-094X>

О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russia for Research Centre for Medical Genetics.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова». Родители подписали информированное согласие на публикацию клинических данных и фотографий пациентов.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics. Parents signed an informed consent to publish clinical data and photographs of patients.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-72-88>

# Врожденная АСТА1-ассоциированная гомозиготная немалиновая миопатия: клинический случай

Минь Дык Чан<sup>1</sup>, С.Н. Бардаков<sup>2</sup>, А.М. Емелин<sup>3</sup>, А.А. Титова<sup>4</sup>, И.В. Дмитроченко<sup>2</sup>, В.А. Царгуш<sup>5</sup>, Д.О. Биннатова<sup>6</sup>, И.А. Яковлев<sup>7</sup>, А.А. Исаев<sup>8,9</sup>, Р.В. Деев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

<sup>5</sup>ООО «Мой медицинский центр Передовые технологии»; Россия, 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», пгт. Сириус, Олимпийский пр-т, 5А, корп. 1;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>7</sup>ООО «Генотаргет»; Россия, 121614 Москва, ул. Крылатские Холмы, 32, корп. 2;

<sup>8</sup>ПАО «Артген биотех»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3;

<sup>9</sup>ПАО «ЦГРМ «Генетико»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1

**Контакты:** Сергей Николаевич Бардаков [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

Немалиновые миопатии – это гетерогенная группа врожденных структурных миопатий, характерным признаком которых являются палочковидные включения в саркоплазме и/или ядрах мышечных волокон. Второе место среди причин немалиновых миопатий занимают патогенные варианты в гене АСТА1, причем 90 % из них наследуются по аутосомно-доминантному типу. Биаллельные патогенные варианты преимущественно проявляются тяжелым младенческим фенотипом 2В, тогда как для легких и умеренных по тяжести форм самостоятельный классификационный фенотип не сформирован.

Представлен пациент 8 лет с гомозиготной актинопатией (NM\_001100.4(АСТА1):c.661G>C (p.Val221Leu)) с типичным фенотипом врожденной миопатии 2А. Особенность случая – наличие гипермобильности дистальных суставов кистей, окаймленных вакуолей при гистологическом исследовании и изменений магнитно-резонансных сигнальных характеристик от белого вещества головного мозга. Также представлены особенности магнитно-резонансного паттерна жировой инфильтрации и отека изменений мышц тазового пояса и нижних конечностей. Сочетанное наследование патогенных гомозиготных вариантов в гене COQ8A (ранее ADCK3) (NM\_020247.5(COQ8A):c.1189G>A (p.Val397Met)) потребовало дифференциальной диагностики с первичным дефицитом кофермента Q<sub>10</sub> с возможным вовлечением скелетной мускулатуры.

**Ключевые слова:** немалиновая миопатия, АСТА1, ADCK3, COQ8A, овальные включения, аутосомно-рецессивный тип наследования, гомозиготный, дистрофические изменения с жировой дегенерацией

**Для цитирования:** Чан Минь Дык, Бардаков С.Н., Емелин А.М. и др. Врожденная АСТА1-ассоциированная гомозиготная немалиновая миопатия: клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2026;16(1):72–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-72-88>

## Congenital АСТА1-associated homozygous nemaline myopathy: case report

Minh Duc Tran<sup>1</sup>, S.N. Bardakov<sup>2</sup>, A.M. Emelin<sup>3</sup>, A.A. Titova<sup>4</sup>, I.V. Dmitrochenko<sup>2</sup>, V.A. Tsargush<sup>5</sup>, D.O. Binnatova<sup>6</sup>, I.A. Yakovlev<sup>7</sup>, A.A. Isaev<sup>8,9</sup>, R.V. Deev<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>3</sup>Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; 2 Aбрикосовский per., Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlyovskaya St., Kazan 420008, Russia;

<sup>5</sup>My Medical Center Advanced Technologies LLC; Build. 1, 5A Olimpiyskiy pr-kt, Sirius Urban-Type Settlement, Federal Territory

“Sirius”, Krasnodar Krai 354340, Russia;

<sup>6</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

<sup>7</sup>Genotarget LLC; Build. 2, 32 Krylatskie Kholmy St., Moscow 121614, Russia;

<sup>8</sup>Artgen Biotech PJSC; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

<sup>9</sup>Genetico PJSC; Build. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

**Contacts:** Sergey Nikolaevich Bardakov [epistaxis@mail.ru](mailto:epistaxis@mail.ru)

Nemaline myopathies are a heterogeneous group of congenital structural myopathies characterized by rod-shaped inclusions in the sarcoplasm and/or nuclei of muscle fibers. Pathogenic variants in the *ACTA1* gene represent the second most frequent cause of nemaline myopathies, with 90 % exhibiting autosomal dominant inheritance. Homozygous pathogenic variants typically are manifested by severe infantile phenotype 2B, whereas the phenotypic spectrum of mild and moderate forms has yet to be systematically categorized.

This article presents an 8-year-old patient with homozygous actinopathy (NM\_001100.4(*ACTA1*):c.661G>C (p.Val221Leu)) corresponding to the typical phenotype of congenital myopathy-2A. Distinctive features of this case were the presence of distal hand joint hypermobility, rimmed vacuolar changes on histological analysis, and abnormal white matter signal intensity on neuroimaging. Magnetic resonance pattern of fatty infiltration and edematous changes in the pelvic girdle and lower extremity muscles were also presented. Combined inheritance of pathogenic homozygous variants in the *COQ8A* gene (formerly *ADCK3*) (NM\_020247.5(*COQ8A*):c.1189G>A (p.Val397Met)) required differential diagnosis with primary coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency, which may involve skeletal muscle pathology.

**Keywords:** nemaline myopathy, *ACTA1*, *ADCK3*, *COQ8A*, rods, autosomal recessive inheritance, homozygous, dystrophic changes with fatty degeneration

**For citation:** Tran Minh Duc, Bardakov S.N., Emelin A.M. et al. Congenital *ACTA1*-associated homozygous nemaline myopathy: case report. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2026;16(1):72–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-1-72-88>

Немалиновые миопатии (НМ) — это гетерогенная группа наследственных структурных врожденных миопатий, определяющим признаком которых являются палочковидные (немалиновые, от греч. “нема” — нить)

или овальные включения (rods) в саркоплазме и/или ядрах мышечных волокон (МВ) [1, 2].

Наследование преимущественно аутосомно-доминантное, реже — аутосомно-рецессивное в 14 известных каузативных генах (*ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *KBTBD13*, *CFL2*, *KLHL40*, *KLHL41*, *LMOD3*, *MYPN*, *TNNT1*, *TNNT3*, *ADSSL1*, *MYO18B*) [2–4]. Второй по частоте причиной НМ после мутаций в гене *NEB* (50 % случаев) являются патогенные варианты в гене *ACTA1* (20–25 %), кодирующем альфа-актин, из которого формируются тонкие микрофиламенты [5].

*ACTA1*-ассоциированные миопатии характеризуются широким спектром патогистологических признаков, включающих не только цитоплазматические и/или ядерные немалиновые (rode-like) тельца, но и депозиты актина (актиновая миопатия) [6, 7], диспропорцию типов МВ [8], стержни (core) [9], сар-депозиты (депозиты по типу «колпачков»), минимальные неспецифические дистрофические изменения [1] и более редко встречающиеся зебровидные тельца [10]. Описанные патоморфологические проявления могут сочетаться друг с другом при актинопатиях и наблюдаться при других НМ, что исключает точную ассоциацию патоморфологической картины с конкретным каузативным геном [1, 2]. Кроме того, немалиновые тельца описаны в нормальных мышечно-сухожильных соединениях, экстраокулярных мышцах, у лиц старческого возраста, а также при других миопатиях [11].

Несмотря на патоморфологическую вариабельность, в целом существует единый клинический фенотипический спектр НМ 3-го типа (актинопатии) [1], варьирующий от врожденной акинезии до легких форм, дебютирующих во взрослом возрасте [12]. Клинически *ACTA1*-ассоциированные НМ характеризуются генерализованной, преимущественно проксимальной мышечной слабостью с вовлечением сгибателей шеи, мимической, глоточной, жевательной и дыхательной мускулатуры, более поздним дистальным вовлечением мышц, суставными контрактурами, дизморфическими проявлениями (арочное нёбо, вытянутое лицо) [1, 2].

Клиническая классификация НМ включает тяжелую врожденную, типичную, умеренную, дистальную и доброкачественную детскую формы [13]. Для *ACTA1*-ассоциированной НМ выделяют 4 фенотипа:

- 1) лопаточно-плече-перонеальный (MIM: 616852) — без палочковидных включений [14];
- 2) врожденную миопатию 2А, типичную форму с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования (MIM: 161800);
- 3) врожденную миопатию 2В, тяжелую младенческую форму с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования (MIM: 620265);
- 4) врожденную миопатию 2С, тяжелую младенческую форму с АД-типом наследования (MIM: 620278).

Аутосомно-рецессивные варианты, составляющие 10 % всех актинопатий, обуславливают развитие тяже-

лой врожденной миопатии 2В. Гомозиготные формы данной патологии встречаются крайне редко и, как правило, приводят к летальному исходу в течение первых месяцев жизни [4, 7, 12]. Описан единственный случай типичной врожденной миопатии 2А у пациента в возрасте 34 лет, обусловленной гомозиготным патогенным вариантом в гене *ACTA1* [15]. Кроме того, диагностика актинопатий осложняется значительной вариабельностью магнитно-резонансного паттерна [16–18].

Дефицит кофермента  $Q_{10}$  (CoQ<sub>10</sub>) является клинически и генетически гетерогенным состоянием, которое может быть первичным (вследствие нарушения процесса биосинтеза убихинона) или вторичным (обусловленным другими причинами, влияющими на его метаболизм) [19, 20]. Выделяют 5 клинических форм дефицита CoQ<sub>10</sub>: энцефаломиопатию, тяжелое инфантильное мультисистемное заболевание, нефропатию, мозжечковую атаксию и изолированную миопатию. Первичный дефицит CoQ<sub>10</sub> обусловлен патогенными вариантами в 1 из 9 генов (*COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *COQ7*, *COQ8A*, *COQ8B*, *COQ9*, *PDSS1*, *PDSS2*), среди которых наиболее часто поражается ген *COQ8A* [21, 22].

Цель работы — представить клинико-морфологические проявления АР типичной врожденной НМ, обусловленной гомозиготным патогенным вариантом в гене *ACTA1*.

Обследован пробанд — мальчик 8 лет из русской семьи с некровнородственным браком родителей, имеющий клиническую картину врожденной миопатии. Проведены анализ анамнестических данных и клинико-неврологическое обследование. Оценка динамических изменений выполнялась в ходе троекратного обследования пациента в 2016, 2018 и 2021 гг. Также обследованы мать и отец пробанда.

Проведены клинический и биохимический анализы крови (определение уровней креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, миоглобина), тандемная масса-спектрометрия, электрокардиография, рентгенография позвоночника, рентгеновская компьютерная томография органов грудной полости, стимуляционная и игольчатая электромиография, электроэнцефалография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография всего тела.

Образец ДНК, полученный от пробанда, проанализирован с помощью полного секвенирования экзома. Полноэкзомное секвенирование было выполнено парно-концевым методом на платформе Illumina HiSeq (2 × 80 пар оснований). При оценке популяционных частот выявленных вариантов применены выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database. Программы PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant)

и MutationTaster, LRT использовались для прогнозирования возможного эффекта патогенности замен белков.

Выявленные варианты подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Сегрегационный анализ проведен в образцах ДНК матери и отца пробанда.

Аннотация генетических вариантов представлена на основе референсного генома GRCh38.

Свежезамороженные срезы биоптата *m. vastus lateralis* (справа) пациента окрашивали гематоксилином и эозином, а также трихромом по Гомори. Для проведения гистохимических реакций определяли сукцинатдегидрогеназу (СДГ), цитохром-с-оксидазу (cytochrome c oxidase, COX), миофосфоорилазу, никотинамидадениндинуклеотид-тетразолий-редуктазу (nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase, NADH-TR), реактив Шиффа (ШИК-реакция) и судан III.

Парафиновые срезы биоптата окрашивали иммуногистохимически с использованием антител к тяжелым цепям медленного (slow-type myosin heavy chain 1, MyHC1 slow) и быстрого (fast-type myosin heavy chain 1, MyHC1 fast) миозина.

Исследования были проведены после подписания родителями пациента добровольного информированного согласия.

### Клинический случай

*Пробанд — мальчик 8 лет, рожден от 6-й беременности в 38 нед, от клинически здоровых родителей. Десятилетняя сестра пробанда клинически здорова. Старший брат пробанда (23 года, от другого брака матери) клинически здоров. Семейный анамнез характеризовался отсутствием нервно-мышечных и других наследственных заболеваний.*

*Пробанд рожден путем естественных родов; с рождения у ребенка отмечались признаки мышечной гипотонии. При рождении оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов, масса тела 3680 г, длина тела 55 см, признаки легкой генерализованной гипотонии. Ребенок начал удерживать голову с 6 мес, самостоятельно сидеть — с 10 мес, стоять — с 16 мес, ходить — с 17 мес. С рождения до 6 мес наблюдался легкий односторонний блефароптоз. С началом самостоятельной ходьбы отмечалось улучшение двигательной активности, но сохранялись повышенная утомляемость мускулатуры проксимальных отделов конечностей и аксиальной группы, невозможность бега и прыжков, а также одышка при повседневной физической нагрузке, разговоре, смехе или плаче. Отставания в психическом развитии не выявлено (экспрессивная речь с 15 мес).*

*При неврологическом осмотре в возрасте 5,2 года (рост 127 см; масса тела 15 кг; индекс массы тела — 9,3 кг/м<sup>2</sup>) активные движения в полном объеме при наличии легких контрактур ахилловых сухожилий (до 93° справа, 88° слева) и гипермобильности пястно-фаланговых суставов. Мышечный тонус диффузно снижен. Мышечная сила снижена в *m. orbicularis oculi* («симптом ресниц»)*

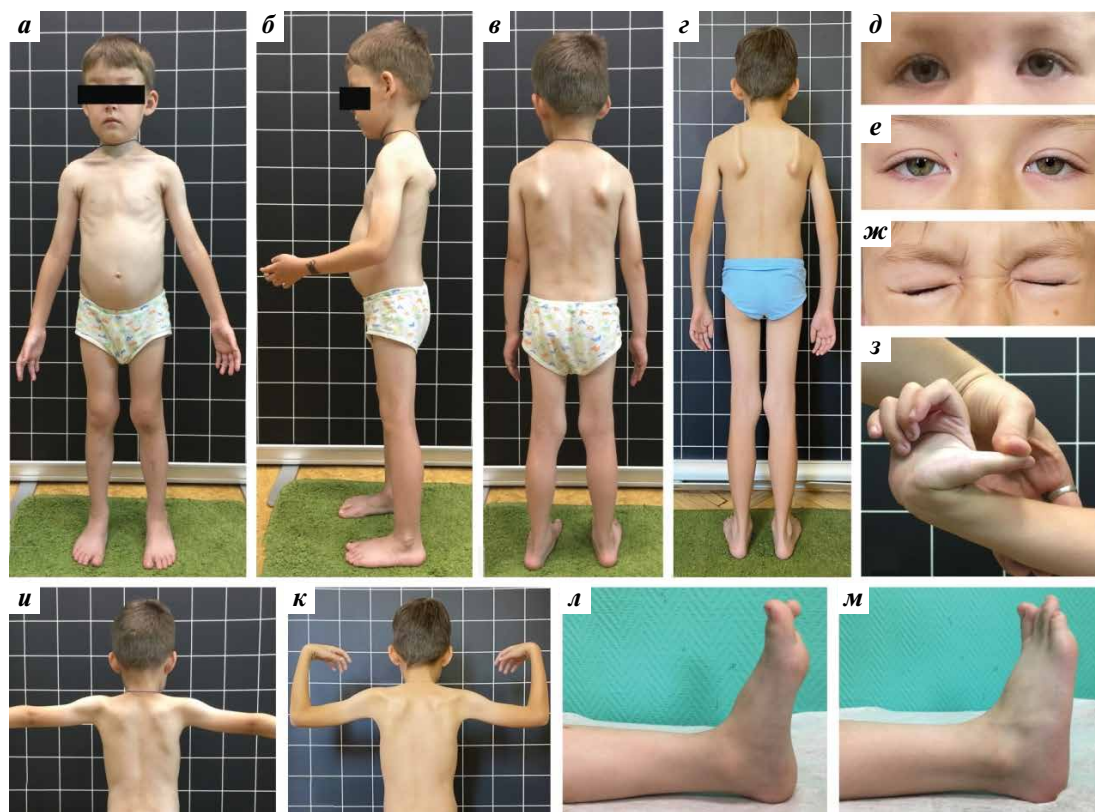
и *pars frontalis m. occipitofrontalis* (4 из 5 баллов по шкале Medical Research Council), сгибателях шеи (2 из 5 баллов), разгибателях шеи (3 из 5 баллов), дельтовидных мышцах (4 из 5 баллов), грудных мышцах (2–3 из 5 баллов), сгибателях пальцев (4 из 5 баллов; кистевая динамометрия: 3 кгс справа и 1 кгс слева), мышцах брюшного пресса, мышцах тазового пояса с преимущественным вовлечением сгибателей бедер, мышц, обеспечивающих внутреннюю и наружную ротацию бедер (3 из 5 баллов). Приемы Говерса (12–14 с). Сухожильные рефлексы: карпорадиальные снижены, сгибательно- и разгибательно-локтевые, коленные отсутствуют, ахилловы и подошвенные снижены. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Оценка по шкале Скотта – 32 балла. Функциональный статус пациента: шкала Виньоса – II класс, шкала Gardner–Medwin и Walton – I стадия. Походка Тренделенбурга. Мышечные атрофии имеют диффузный характер, преобладают в мышцах плечевого пояса с формированием медиальных крыловидных лопаток (окружность средней трети плеч – 14,0/14,5 см; предплечий – 14,5/14,0 см; средней трети бедер – 16,0/16,5 см; голени – 20,0/20,5 см), сгибателях шеи, паравerteбральных и мышцах брюшного пресса. Арочное нёбо, диастема. Асимметричная де-

формация грудной клетки. Кифосколиоз груднопоясничного отдела позвоночника I степени. Плосковальгусная деформация стоп.

В возрасте 8 лет отмечено медленно прогрессирующее течение заболевания с нарастанием гипотрофии проксимальных групп мышц, увеличением выраженности медиальных крыловидных лопаток и появлением легкого двустороннего блефароптоза (рис. 1). Мышечная сила снизилась (с 5 до 4 баллов) в сгибателях локтевых суставов, межкостных мышцах пальцев, разгибателях и наружных ротаторах бедер, разгибателях голеностопных суставов и пальцев стоп. Кистевая динамометрия: 4 кгс справа и 3,5 кгс слева. При этом маневр Говерса сократился до 6–10 с. Оценка по шкалам Виньоса, Скотта, Gardner–Medwin и Walton не изменилась.

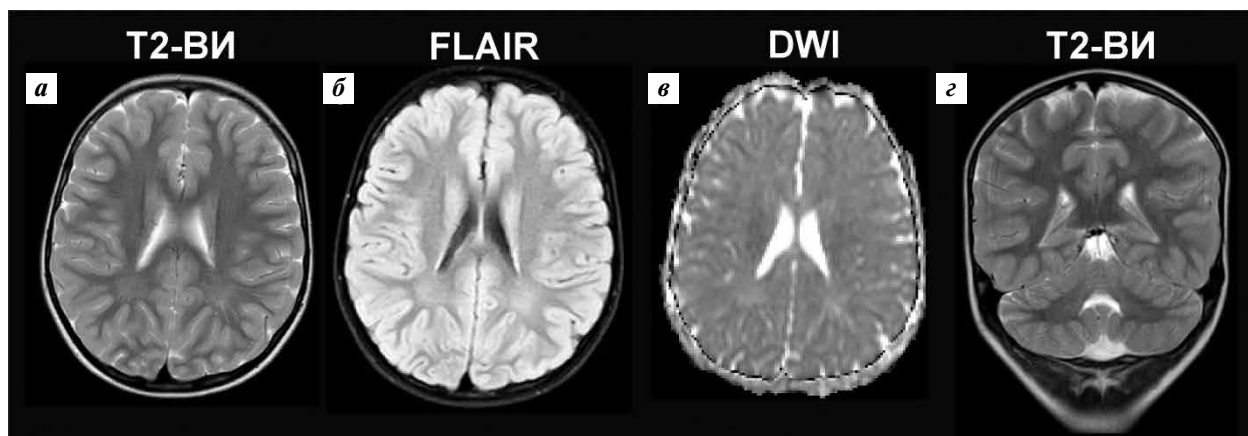
**Лабораторные и инструментальные исследования.** Уровень сывороточной КФК в 3 года – 119 Ед/л (норма – 174 Ед/л), в 4 года – 548 Ед/л; уровень лактатдегидрогеназы – 560 Ед/л (норма – 295 Ед/л); уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и другие биохимические показатели в пределах нормы.

В возрасте 6 лет уровни КФК, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, лактата, соотношение



**Рис. 1.** Фенотип пробанда в возрасте 5,2 года (а–в) и 8 лет (г); отсутствие блефароптоза в возрасте 5,2 года (д); легкий симметричный блефароптоз в 8 лет (е); слабость *m. orbicularis oculi* (ж); гипермобильность дистальных суставов (з); гипотрофия перискапулярных мышц и медиальное смещение лопаток при отведении верхних конечностей в возрасте 5,2 года и 8 лет (и, к); контрактуры ахилловых сухожилий (л, м)

**Fig. 1.** Clinical phenotype of the proband at 5.2 years of age (а–в) and at 8 years of age (г); absence of blepharoptosis at 5.2 years (д); mild symmetric blepharoptosis at 8 years of age (е); weakness of the *orbicularis oculi* muscle (ж); distal joint hypermobility (з); hypotrophy of the periscapular muscles and medial displacement of the scapulae during upper-limb abduction at 5.2 and 8 years of age (и, к); Achilles tendon contractures (л, м)



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография головы пробанда в 5,2 года: аксиальные T2-взвешенные изображения (а); режим инверсия—восстановление с подавлением сигнала от свободной жидкости (б); диффузионно-взвешенные изображения с  $b = 1000 \text{ с/мм}^2$  (в); корональная плоскость, T2-взвешенные изображения (г). Выявлены участки сниженной миелинизации неспецифического характера в перивентрикулярном белом веществе теменно-затылочных областей

**Fig. 2.** Brain magnetic resonance imaging of the proband at 5.2 years of age: axial T2-weighted images (a); fluid-attenuated inversion recovery (б); diffusion-weighted imaging with  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  (в); coronal T2-weighted images (г). Nonspecific areas of reduced myelination are observed in the periventricular white matter of the parieto-occipital regions

лактат/пируват и содержание  $\text{CoQ}_{10}$  в норме. Общий анализ крови, протеинограмма, газовый состав капиллярной крови в норме. По результатам tandemной масс-спектрометрии нарушение обмена аминокислот, ацилкарнитинов исключено.

В возрасте 5,2 года на электрокардиограмме регистрировались синусовая тахикардия и изменение процессов реполяризации миокарда в виде сглаженности сегментов ST в отведениях II, III, aVF. В ходе выполнения эхокардиографии выявлены диагональные трабекулы в левом желудочке без нарушения систолической и диастолической функций сердца.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки: без патологических изменений. В возрасте 6 лет 9 мес на рентгеновском снимке грудного отдела позвоночника выявлен левосторонний сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника II степени по Чаклиной (угол  $12^\circ$  по Кобба), в 8 лет выраженность сколиоза уменьшилась до I степени (угол  $5^\circ$ ).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечены усиление эхосигнала от перипортальных зон печени, увеличение поджелудочной железы (длина головки — 1,8 см; длина тела — 0,6 см; длина хвоста — 1,7 см); эхоструктура диффузно неоднородная, селезенка увеличена ( $8,2 \times 2,8 \text{ см}$ ; объем  $64 \text{ см}^3$ ), наблюдается утолщение паренхимы почек.

Форсированная жизненная емкость легких в 8 лет снижена до 76 %.

По данным электроэнцефалографии патологии не выявлено.

При стимуляционной электронейромиографии, ритмической стимуляции патологии не обнаружено. При игольчатой электронейромиографии зарегистрированы потенциалы двигательных единиц, измененные по первично-мышечному типу.

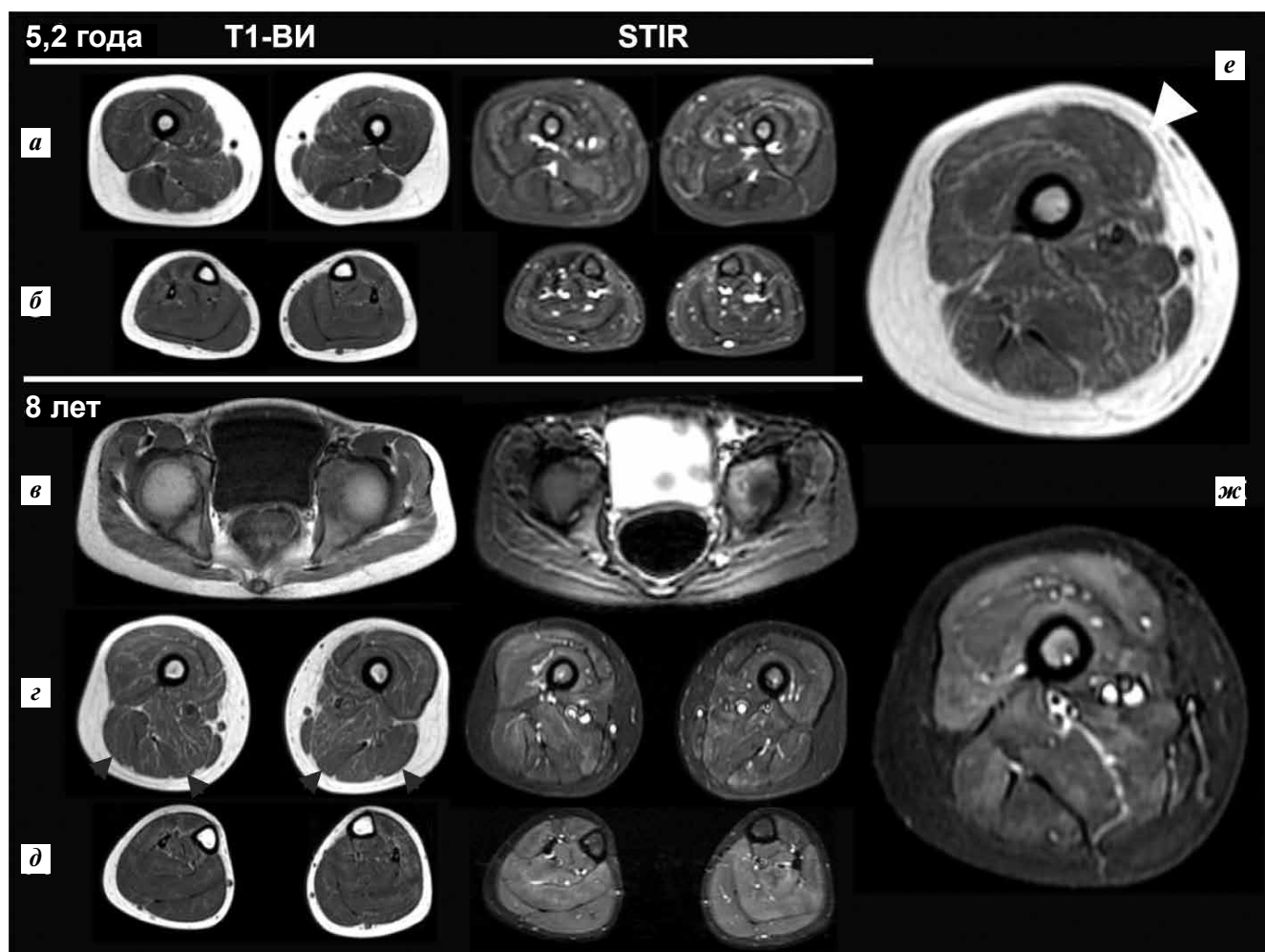
При выполнении магнитно-резонансной томографии головы (рис. 2) выявлены участки сниженной миелинизации неспецифического характера в перивентрикулярном белом веществе теменно-затылочных областей. Атрофии мозжечка не обнаружено.

По данным магнитно-резонансной томографии мягких тканей таза, бедер и голеней в 5,2 года (рис. 3) определяется симметричная слабовыраженная жировая инфильтрация I степени (по E. Mercuri) мышц бедер: *m. vastus lateralis, medialis et intermedius, m. adductor magnus et longus, m. semitendinosus*, передней и латеральной группы мышц голеней, а также *m. tibialis posterior*. Умеренные неоднородные отеочные изменения отмечены во всех мышцах бедер и голеней.

В 8 лет слабовыраженная жировая инфильтрация (I степени по E. Mercuri) развилась практически во всех мышцах таза и бедер с относительно меньшим вовлечением *m. semimembranosus* и *caput longum m. biceps femoris*. *M. rectus femoris* симметрично гипертрофированы. Среди мышц голеней увеличились выраженность жировой инфильтрации, гипотрофия передней, латеральной групп мышц, *m. flexor digitorum longus* и *m. tibialis posterior*. Мышцы таза гипотрофированы, имеют минимальную степень жировой инфильтрации и диффузно отеочны.

Отеочные изменения в мышцах бедер приобрели диффузно-мелкоочаговый характер и минимальную выраженность. В голенях отеочные изменения сохранили умеренный диффузный характер.

**Генетическое исследование.** При секвенировании ДНК пробанда был выявлен ранее не описанный вариант в экзоне 5 гена *ACTA1* (NM\_001100.4:c.661G>C (p.Val221Leu); GRCh38:chr1:229432141C>G) в гомозиготном состоянии. Данный вариант зарегистрирован в базе gnomAD v.4.1.0 с частотой 0,000002 % (актуальность на 20.04.2026).



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография мышц таза, бедер, голени пробанда в возрасте 5,2 года (а, б) и 8 лет (в–ж): а, з – томограмма средней трети бедер (T1-взвешенные изображения, режим инверсия–восстановление с короткой тау (short tau inversion recovery, STIR), головки стрелок указывают на минимально вовлеченные *m. semitendinosus*, *caput longum m. biceps femoris*; б, д – томограмма средней трети голени (T1-взвешенные изображения, режим STIR); в – томограмма мышц таза (T1-взвешенные изображения, режим STIR); е, ж – томограмма верхней трети бедер, головка стрелки указывает на гипертрофию прямой мышцы бедра

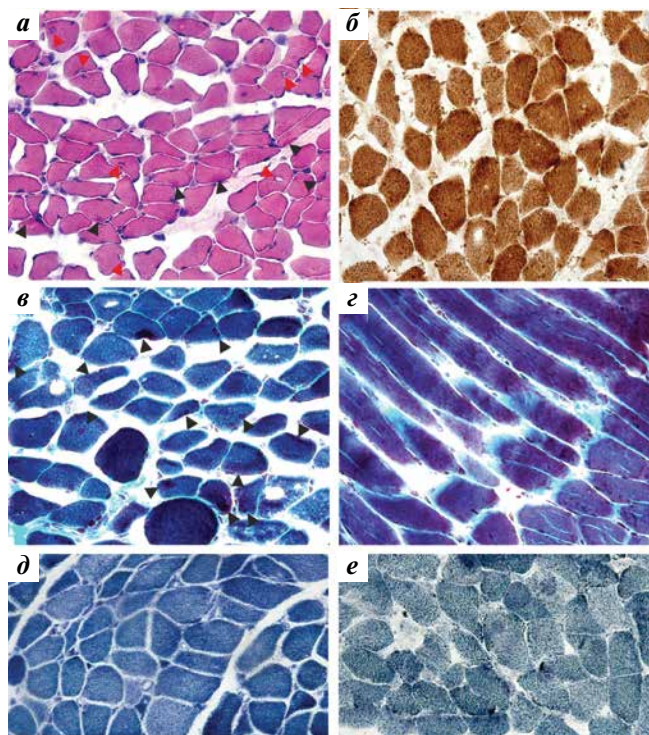
**Fig. 3.** Muscle magnetic resonance imaging of the pelvis, thighs, and lower legs of the proband at 5.2 years of age (a, б) and at 8 years of age (в–ж): а, з – magnetic resonance images of the middle third of the thighs (T1-weighted images, short tau inversion recovery (STIR)), arrowheads indicate minimal involvement of the *semitendinosus* muscle and the long head of the *biceps femoris* muscle; б, д – magnetic resonance images of the middle third of the lower legs (T1-weighted images, STIR); в – magnetic resonance images of the pelvic muscles (T1-weighted images, STIR); е, ж – magnetic resonance images of the proximal third of the thighs, arrowhead indicating hypertrophy of the *rectus femoris* muscle

Согласно рекомендациям ACMG/AMP, выявленный вариант был классифицирован как вероятно патогенный (LP) на основании сочетания нескольких критериев: локализации замены в функционально значимом домене белка, в котором сосредоточено большинство ранее описанных патогенных миссенс-вариантов (PM1), экстремально низкой частоты встречаемости в контрольных выборках gnomAD (PM2), характеристики миссенс-вариантов в данном гене (PP2), а также результатов *in silico* анализа, предсказывающих повреждающее воздействие на структуру и функцию белка (PP3).

Большинство инструментов биоинформатического анализа прогнозируют негативное влияние данной замены на белок (REVEL: 0,848; MutationTaster: 1,000; Provean: –2,130; LRT: D). Несмотря на то что алгорит-

мы Polyphen-2 (HDIV: 0,008, HVAR: 0,026) классифицируют вариант как доброкачественный, совокупность данных большинства предикторов и расположение в критически важном участке молекулы позволяют рассматривать выявленную замену как вероятно патогенную.

Кроме того, в экзоне 10 гена *COQ8A* выявлен ранее описанный вариант NM\_020247.5:c.1189G>A (p.Val397Met) (GRCh38:chr1:226983787G>A) в гомозиготном состоянии. Данный вариант зарегистрирован в базе ClinVar как вариант с неопределенным клиническим значением (идентификатор варианта: 861520), при этом сведения о его связи с развитием *COQ8A*-ассоциированных состояний в литературе отсутствуют. Согласно данным gnomAD v.4.1.0, частота аллеля в контрольных выборках составляет 0,00002 % (актуальность на 20.04.2026).



**Рис. 4.** Криосрезы *m. vastus lateralis* пробанда: а — окрашивание гематоксилином и эозином (красными стрелками обозначены вакуоли с базофильным ободком, черными — базофильные субсарколеммальные включения); б — гистохимическая реакция на цитохром-с-оксидазу (нормальная активность фермента); в, г — окрашивание трихромом по Гомори (черными стрелками на поперечном срезе обозначены базофильные включения (сар-тельца и цитоплазматические тельца); на тангенциальном срезе определяются множественные палочковидные базофильные включения); д — гистохимическое окрашивание на выявление сукцинатдегидрогеназы; е — гистохимическая реакция на никотинамидадениндинуклеотид-тетразолий-редуктазу

**Fig. 4.** Cryosections of the proband's vastus lateralis muscle: а — hematoxylin and eosin staining; red arrows indicate rimmed vacuoles, and black arrows indicate basophilic subsarcolemmal inclusions; б — cytochrome c oxidase histochemical reaction, showing normal enzymatic activity; в, г — modified Gomori trichrome staining (black arrows on the transverse section indicate basophilic inclusions, including cap bodies and cytoplasmic bodies; on the tangential section, multiple rod-shaped basophilic inclusions are observed); д — histochemical staining for succinate dehydrogenase; е — nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase histochemical reaction

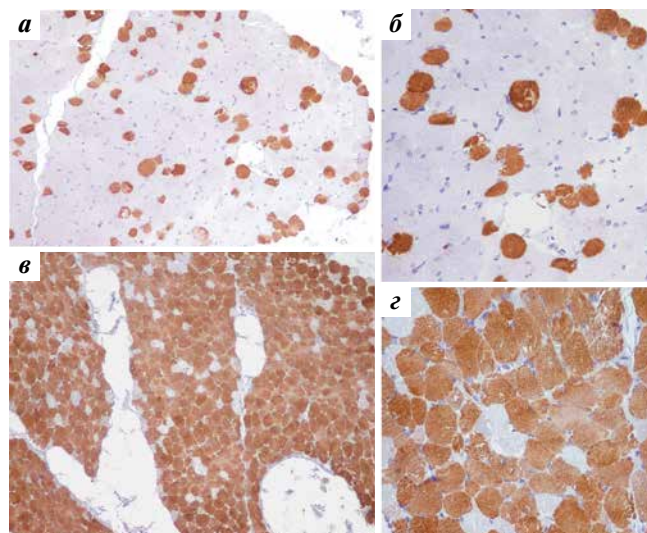
В соответствии с критериями ACMG/AMP выявленная замена была классифицирована как вариант с неопределенным клиническим значением (VUS) на основании крайне низкой частоты встречаемости в контрольных выборках (PM2). Ряд прогностических алгоритмов указывают на потенциально повреждающий характер данной замены (AlphaMissense: 0,6589; CADD: 33; MutationTaster: 1,000; SIFT: 0,002; Provean: -2,570; LRT: D; PolyPhen-2: HVAR 0,985, HDIV 1,000). Тем не менее умеренное значение индекса REVEL (0,416) и дефицит данных о функциональных последствиях не позволяют однозначно интерпретировать вариант как вероятно патогенный.

В ходе секвенирования по Сэнгеру образцов ДНК родителей и сестры пробанда обнаружены аналогичные

варианты нуклеотидных последовательностей в гетерозиготном состоянии в генах ACTA1 и COQ8A.

**Морфологическое исследование.** При окрашивании гематоксилином и эозином на поперечных срезах выявлены вариативность форм и размеров МВ, единичные некротизированные МВ (рис. 4). В 8–10 % МВ обнаружены вакуоли с базофильным окаймлением, а также базофильные субсарколеммальные депозиты. Отмечены единичные волокна с центральными ядрами, умеренный эндо- и перимизальный фиброз. При окрашивании трихромом по Гомори во всех МВ выявлены множественные базофильные включения неправильной формы и различного размера, локализованные преимущественно субсарколеммально. На тангенциальных срезах МВ базофильные включения имеют палочковидную (rod-like) форму.

Гистохимическое окрашивание выявило нормальное содержание гликогена, липидов и миофосфоорилазы, а также выраженную мономорфную активность всех окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, COX, NADH-TR). При иммуногистохимическом типировании МВ с использованием антител к MyHC1 slow и MyHC1 fast (рис. 5) обнаружено превалирование волокон MyHC1 slow, тогда как реакция с антителами к MyHC1 fast наблюдалась



**Рис. 5.** Парафиновые срезы *m. vastus lateralis* пробанда. Иммуногистохимическая реакция с антителами к быстрому типу тяжёлых цепей миозина при увеличении 200 (а) и увеличении 400 (б); иммуногистохимическая реакция с антителами к медленному типу тяжёлых цепей миозина при увеличении 200 (в) и увеличении 400 (г). Выявлена диспропорция типов мышечных волокон: количественное соотношение медленных и быстрых мышечных волокон составило 110:29 (превышение числа первых в 3,8 раза). Гипертрофия отдельных мышечных волокон наблюдается среди волокон, экспрессирующих как медленный, так и быстрый тип тяжёлых цепей миозина

**Fig. 5.** Paraffin sections of the proband's vastus lateralis muscle. Immunohistochemical staining for fast-type myosin heavy chain 1 at 200x (а) and 400x magnification (б); immunohistochemical staining for slow-type myosin heavy chain 1 at 200x (в) and 400x magnification (г). A marked disproportion in the ratio of slow to fast muscle fibers was identified, 110 to 29, corresponding to a 3.8-fold predominance of slow fibers. Hypertrophy of individual muscle fibers was observed among fibers expressing both slow and fast myosin heavy chain isoforms

в редких МВ. Таким образом, выявлена диспропорция типов МВ с преобладанием медленных волокон: количественное соотношение медленных и быстрых МВ составило 110:29 (превышение числа первых в 3,8 раза).

Представленный клинический случай медленно-прогрессирующей актинопатии, опосредованной гомозиготным патогенным вариантом в *ACTA1*, соответствует фенотипу типичной врожденной НМ 2А, который обычно наследуется по АД-типу [5], тогда как в подавляющем большинстве случаев компаунд-гетерозиготные и гомозиготные патогенные варианты в гене *ACTA1* приводят к развитию тяжелых врожденных фенотипов, имеющих летальный исход в течение первого года жизни [4, 7, 12]. Описано всего 4 случая НМ, вызванной гомозиготными патогенными вариантами в *ACTA1*, при этом один из sibсов умер вследствие дыхательной недостаточности из-за пневмонии в возрасте 6 лет [15, 23].

На момент обследования в 8 лет у ребенка наблюдалась медленнопрогрессирующая генерализованная мышечная слабость с преобладанием в проксимальных отделах верхних конечностей, формированием крыловидных лопаток и дефицитом массы тела, что соответствует проявлениям большинства АД и биаллельных форм [2, 12, 15, 23] (табл. 1). Однако в единичных гомозиготных случаях описан дистальный характер мышечной слабости с увеличением мышечной силы по мере взросления [23]. Умеренное снижение мышечной силы, отсутствие или незначительное отставание в моторном развитии и достижении навыка самостоятельной ходьбы соответствуют случаям, представленным G.L. O'Grady и соавт. (2015), A. Haghighi и соавт. (2023). K.J. Nowak и соавт. (2007) описали группу пациентов с биаллельными вариантами с тяжелой мышечной слабостью, большинство из которых умерло в течение 1-го или 2-го года жизни [12, 15, 23]. В большинстве тяжелых врожденных гомозиготных и компаунд-гетерозиготных случаев наблюдалось выраженное нарушение глотания с рождения, а в случаях, соответствующих типичному фенотипу НМ, легкая дисфагия развивалась с 20 лет [12, 15, 24].

Большинство гомозиготных и компаунд-гетерозиготных форм, соответствующих врожденному тяжелому фенотипу, нуждались в инвазивной вентилизации легких с рождения, тогда как в описанном нами случае и при других гомозиготных типичных актинопатиях рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания проявлялись снижением форсированной жизненной емкости легких до 44–80 % с потребностью в неинвазивной вентилизации легких только с 20–34 лет (см. табл. 1). Следует отметить, что в данном возрасте у пациентов с развитием потребности в неинвазивной вентилизации легких формировался синдром ригидного позвоночника [15, 23]. Постепенное развитие гиповентиляции представляет наибольший риск для всех пациентов независимо от клинического фенотипа и является наиболее частой причиной летального исхода. При от-

сутствии экспертного мониторинга функции дыхания дыхательная недостаточность может развиваться внезапно без каких-либо предшествующих симптомов [5].

Легкий, постепенно прогрессирующий блефароптоз является частым проявлением вовлечения мимической мускулатуры при актинопатии, однако среди ранее описанных гомозиготных форм встречался единожды у 15-летнего пациента с дистальным фенотипом распределения мышечной слабости [23], а горизонтальный офтальмопарез наблюдался у пациента 4 мес с тяжелым врожденным фенотипом [12].

Наблюдаемые нами легкие контрактуры ахилловых сухожилий (голеностопных суставов) являются распространенным симптомом при актинопатиях [6, 12, 15, 24–28], вплоть до артрогрипоза в единичных гомозиготных тяжелых врожденных случаях [12] или комбинации контрактур и множественных переломов в компаунд-гетерозиготных случаях [24]. Контрактуры могут развиваться как с момента рождения, так и во взрослом возрасте [2]. Сочетание контрактур ахилловых сухожилий и гипермобильности суставов кистей было описано у пациентов с АД патогенными вариантами в *ACTA1*, характеризующимися проксимальной мышечной слабостью преимущественно в верхних конечностях и дистальной мышечной слабостью в разгибателях кистей и стоп [29].

Для большинства НМ уровень КФК либо в норме, либо незначительно повышен [2, 12]. В представленном случае в возрасте 4 лет наблюдалось транзиторное повышение уровня КФК в 3 раза с последующей нормализацией.

В представленном случае не наблюдалось ограничения объема подвижности позвоночника, свойственного для синдрома ригидного позвоночника, ранее описанного у 2 sibсов с гомозиготным патогенным вариантом NM\_001100.4(*ACTA1*):c.460G>C (p.Val154Leu) [15]. Уменьшение выраженности грудопоясничного кифосколиоза в течение 3 лет, вероятно, связано со стабилизацией функции разгибателей спины в ходе взросления и положительным влиянием методов лечебной физической культуры. Увеличение мышечной силы и регресс некоторых клинических проявлений также были ранее отмечены у пациентов с АД-актинопатией [1].

Магнитно-резонансный паттерн жировой инфильтрации и отечных изменений при актинопатии весьма вариабелен, поэтому обобщенный паттерн, описанный L. Perry и соавт. (2023), имеет ограниченное практическое диагностическое значение [30]. Несмотря на значительную вариабельность, выделяют 2 наиболее популярных магнитно-резонансных паттерна актинопатии:

- 1) вариант с мелкоочаговой жировой инфильтрацией и преимущественным вовлечением *m. gluteus maximus*, *m. adductor magnus*, *m. sartorius*, *c. longum m. biceps femoris*, *m. semitendinosus* и передней группы мышц голени [16, 17];

2) вариант, характеризующийся поражением *m. gluteus minimus*, передней группы бедер и икроножных мышц [31].

Общим для всех вариантов является вовлечение *m. sternocleidomastoideus* и *m. rectus abdominis*. В представленном нами случае магнитно-резонансный паттерн соответствовал первому варианту и характеризовался минимальной мелкоочаговой жировой инфильтрацией, наблюдаемой в большинстве мышц таза и бедер, с отчетливо меньшим поражением *m. semimembranosus*, *c. longum m. biceps femoris* на протяжении всего периода наблюдения. Отсутствие преимущественного поражения *m. sartorius*, характерного для актинопатий, вероятно, связано с неполным формированием магнитно-резонансного паттерна на данном этапе заболевания [32, 33]. В единственном ранее описанном случае гомозиготной актинопатии у пациента 34 лет наблюдалась противоположная магнитно-резонансная картина в виде субтотального жирового замещения задней группы мышц бедер, *m. rectus femoris* и умеренного поражения задней группы мышц голени [15]. В нашем случае *m. rectus femoris* была минимально вовлечена и компенсаторно гипертрофирована. Во всех остальных случаях гомозиготных или компаунд-гетерозиготных актинопатий магнитно-резонансная томография мышц не проводилась [4, 7, 12].

Снижение миелинизации в перивентрикулярном белом веществе теменно-затылочных областей при отсутствии задержки психомоторного развития, перинатальной патологии и гипоксии первоначально было расценено как неспецифические изменения. Однако у пациентов с тяжелым врожденным фенотипом *ACTA1*-ассоциированной АД НМ, независимо от предшествующей перинатальной гипоксии, описаны случаи гипоплазии лобных долей, расширения передних рогов боковых желудочков, а также повышения интенсивности сигнала от белого вещества перивентрикулярных областей, сопровождающихся задержкой речевого развития [34]. К. Ueda и соавт. (2017) описали пациента с АД тяжелой НМ, перенесшего апноэ при рождении, с множеством асимметричных очагов ограничения диффузии в белом веществе полушарий и ножках мозга с обеих сторон [35]. Объяснением подобных внемышечных изменений может служить выявление мРНК *ACTA1* во многих органах человека, включая центральную нервную систему, костный мозг, почки и предстательную железу, но в меньшем количестве, чем в поперечно-полосатой скелетной мускулатуре [36].

В представленном случае по данным эхо- и электрокардиографии кардиомиопатии не выявлено, кроме аномалии развития — диагональных трабекул левого желудочка. Для актинопатии поражение сердца является редкостью, однако среди гомозиготных форм описан случай систолической (фракция выброса 52 %) и диастолической дисфункции у пациента 29 лет [23],

а также единичные случаи гипертрофической кардиомиопатии у пациентов с АД НМ [9, 37].

При патогистологическом анализе образца *m. vastus lateralis* выявлены минимально выраженные проявления миопатии (вариабельность размеров и единичные округлые МВ, единичные некротизированные и регенерирующие МВ), минимальный эндо- и перимизиальный фиброз. Некроз, регенерация МВ обычно не характерны для НМ. Фиброз также выявляется редко, за исключением НМ, ассоциированной с *TNNT1* [2, 38].

При окрашивании трихромом по Гомори выявлен специфический признак НМ — базофильные цитоплазматические включения, расположенные в центральных участках саркоплазмы (палочковидные включения) и субсарколеммально [2, 3, 12]. Количество палочковидных включений варьировало среди МВ. Кроме того, известно, что распространенность цитоплазматических включений вариабельна среди различных мышц, а их количество не коррелирует с выраженностью клинических проявлений [2, 39]. Немалиновые тельца могут не выявляться при световой микроскопии и обнаруживаться только на ультраструктурном уровне [40], что было продемонстрировано в описании клинического случая типичного фенотипа НМ, обусловленного гомозиготной мутацией [15]. В некоторых случаях требуется провести несколько повторных мышечных биопсий, чтобы выявить немалиновые тельца, поскольку их количество может увеличиваться с возрастом [16]. Важно понимать, что немалиновые включения при АД- и АР-типах наследования образуются даже в отсутствие мутантного белка, за счет формирования агрегатов из нормальных саркомерных белков из-за дисбаланса их соотношения [12].

Выявленные нами субсарколеммальные включения, называемые сар-депозитами («колпачки»), могут встречаться при актинопатии в сочетании с палочковидными цитоплазматическими включениями, однако чаще изолированные сар-депозиты наблюдаются при наличии патогенных вариантов в *TRPM2* и *TRPM3* [2, 41]. Смешанные морфологические проявления описаны для многих типов НМ, в том числе для актинопатии [25, 42].

Вакуоли с базофильным ободком, наблюдаемые в 8–10 % МВ, являются нетипичным проявлением актинопатий и были описаны в единственном АД-случае NM\_001100.4(*ACTA1*):c.757G>C (p.Gly253Arg) у пациента с умеренным клиническим фенотипом, преимущественно дистальной слабостью сгибателей пальцев и выраженной гипермобильностью суставов кистей [29].

Гистохимические реакции с СДГ, СОХ, NADH-TR позволили исключить наличие стержней или участков цитоплазмы типа «изъеденных молью» как одного из частых признаков актинопатии, описанного также в гомозиготном случае [15].

При иммуногистохимическом типировании выявлена диспропорция типов МВ с увеличением коли-

чества медленных волокон в 3,8 раза относительно быстрых волокон, без значимого изменения их размеров. Диспропорция типов МВ является частым неспецифическим патоморфологическим признаком врожденных миопатий, ассоциированных с *ACTA1*, *RYR1*, *TMP2*, *TMP3* [43–45], который может сочетаться с наличием стержней, немалиновых телец и саркодепозитов [46]. Преобладание медленных волокон часто сочетается с их атрофией либо гипотрофией или же гипертрофией быстрых МВ [42].

Недостатком нашего исследования является отсутствие иммуногистохимического исследования с альфа-актином, кардиальным актином и электронной микроскопии, позволяющей детектировать интрануклеарные включения и дифференцировать цитоплазматические и палочковидные тельца. Цитоплазматические тельца, также как и палочковидные тельца, происходят из материала Z-линии, но не обладают специфической исчерченностью. Цитоплазматические тельца не являются патогномичным морфологическим признаком и могут наблюдаться при миофибриллярных миопатиях, миопатиях с редукционными тельцами, дистрофических миотониях или периодических параличах [47].

В настоящее время зарегистрировано более 200 патогенных вариантов в гене *ACTA1*, из которых примерно 90 % являются гетерозиготными [4]. У представленного пациента обнаружен ранее не описанный, вероятно патогенный гомозиготный вариант в 5-м экзоне гена *ACTA1*, выявленный у клинически здоровых родителей в гетерозиготном состоянии. Родители пробанда не имеют известных кровнородственных связей, но оба родом из одного селения. Несмотря на отсутствие клинико-генетических корреляций для актинопатии, среди описанных гомозиготных случаев чаще встречаются тяжелые врожденные формы актинопатии с летальным исходом в течение 1-го или 2-го года жизни [5, 12]. Большинство АР-случаев актинопатии обусловлены вариантами с потерей функции, при которых экспрессия альфа-актина отсутствует и выживание пациентов зависит от сохранения экспрессии кардиального актина в скелетных мышцах [12]. В представленном случае гомозиготный миссенс-вариант, обуславливающий замену неполярного аминокислотного остатка глицина на крупный гидрофильный остаток аргинина в положении 221, вероятно, приводит к нарушению функции III субдомена актина, процессов полимеризации и снижению стабильности филаментов. Подобный эффект был описан для гомозиготного миссенс-варианта NM\_001100.4(*ACTA1*):c.460G>C (p.Val154Leu) (4-й экзон), при котором сохранение экспрессии альфа-актина в сочетании с гиперэкспрессией кардиального актина приводило к развитию типичного клинического фенотипа актинопатии [15].

Наличие гомозиготного варианта неопределенного значения в гене *COQ8A* потенциально могло бы привести к развитию фенотипов первичного дефицита

CoQ<sub>10</sub> — энцефаломиопатии, ассоциированной с *COQ8A*, или АР спиноцереbellарной атаксии 9-го типа [21, 22]. Одной из клинических форм дефицита CoQ<sub>10</sub> также является изолированная миопатия [20, 21]. В настоящее время изолированная миопатия описана только при патогенных вариантах в *ETFDH* и относится к вторичным дефицитам CoQ<sub>10</sub>.

Миопатический синдром при патогенных вариантах в *COQ8A* наблюдается в 25 % случаев, сочетается с ведущим облигатным синдромом — цереbellарной атаксией и обычно дебютирует в подростковом возрасте (с 10 до 43 лет), проявляется интолерантностью к физической нагрузке либо проксимальной мышечной слабостью [48]. мозжечковая атаксия, экстрапирамидные и интеллектуальные нарушения, связанные с патогенными вариантами в гене *COQ8A*, не наблюдались в описанном нами случае [21, 22].

Уровень КФК при *COQ8A*-ассоциированной миопатии соответствует норме, при этом повышены уровень лактата и соотношение лактат/пируват [26], чего не наблюдалось в представленном нами случае.

Для *COQ8A*-ассоциированных энцефаломиопатий универсальным признаком является атрофия мозжечка (94 % случаев), реже встречаются церебральная атрофия (8 %), инсультоподобные очаги (8 %), изменения сигнала от инфратенториальных структур (4 %) и атрофия ствола мозга (2 %) [48, 49]. В представленном случае аномалий, характерных для *COQ8A*, также не выявлено.

Признаков дилатационной кардиопатии, встречающейся при патогенных вариантах в гене *COQ8A* [48, 50], нами не выявлено.

Мономорфная активность ферментов (COX, СДГ, NADH-TR), отсутствие саркоплазматических липидных включений (судан III) в биоптате скелетной мышцы позволяют исключить патоморфологические признаки *ACDK3*-ассоциированных состояний, для которых характерны типичные проявления митохондриальных миопатий (увеличение количества митохондрий и саркоплазматических липидных капель) [26].

Таким образом, у представленного нами пациента не выявлено клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических данных, свидетельствующих о наличии *COQ8A*-ассоциированного фенотипа. Недостатком проведенных нами исследований является отсутствие анализа уровня CoQ<sub>10</sub> в биоптате мышц, часто выполняемого при дефиците CoQ<sub>10</sub> [19, 20].

Представленный клинический случай НМ 3-го типа, соответствующий типичному фенотипу врожденной миопатии 2А, является 5-м среди ранее описанных гомозиготных актинопатий. Накопление сведений о гомозиготных случаях с легкой и умеренной мышечной слабостью позволит выделить дополнительный фенотип в структуре *ACTA1*-ассоциированных миопатий. Описанный случай расширяет представления о клинико-визуализационном и морфологическом спектре проявлений гомозиготных вариантов актинопатий.

Таблица 1. АСТА1-ассоциированные миопатии с аутосомно-рецессивным типом наследования  
Table 1. АСТА1-related myopathies with autosomal recessive inheritance

| Авторы<br>Authors                                                                                                                                                                                                                                | Возраст, продолжительность жизни, пол<br>Age, life expectancy, sex   | Вариант (NM_001100.4 (АСТА1))<br>Variant (NM_001100.4 (АСТА1)) | Клинический статус<br>Clinical presentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Патологистологические изменения<br>Histopathological findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| K.J. Nowak et al. (2007) [12]. Пациент 1 также описан J.C. Sparrow et al. (2003) [7], C. Labasse et al. (2022) [4]<br>K.J. Nowak et al. (2007) [12]. Patient 1 was also reported by J.C. Sparrow et al. (2003) [7], C. Labasse et al. (2022) [4] | Пациент 1:<br>22 мес. Умер<br>Patient 1: 22 months. Died             | c.121C>T (p.Arg41Ter), T/T                                     | Политридамин. ИВЛ с рождения; затрудненное кормление (гастростомия в 3,5 мес); тяжелая генерализованная гипотония; слабость мышц лица; мышечная сила 2 балла; дефицит массы тела<br>Polyhydramnios. ALV from birth; feeding difficulties, with gastrostomy performed at 3.5 months of age; severe generalized hypotonia; facial muscle weakness; muscle strength graded as 2/5; underweight                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Преобладание МВ I типа. Множество немалиновых телец (при окрашивании трих-ромом по Гомори и ЭМ); дезорганизация миофибрилл; уменьшение складчатости постинаппитической мембраны<br>Predominance of type I MF; Numerous nemaline bodies detected by Gomori trichrome staining and EM; myofibrillar disorganization; reduced folding of the postsynaptic membrane                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                  | Пациент 2:<br>2,6 года (муж.)<br>Patient 2: 2.6 y. o. (male)         | c.541delG (p.Asp181fsTer11), del/del                           | НИВЛ с 16 мес; парадоксальное дыхание; легкое затруднение глотания (гастростомия с 11 мес); гипотония; слабость мышц лица; арковидное небо; мышечная сила 2–3 балла;<br>гипотрофия/мышечная слабость; проксимальная > дистальная, нижние конечности > верхние конечности; легкие контрактуры сгибателей пальцев, тазобедренных, коленных и голеностопных суставов; в 20 мес способен сидеть.<br>ЭМГ: полифазные ПДЕ с признаками хронической денервации.<br>Уровень КФК: 273 Ед/л<br>NIV from 16 months of age; paradoxical breathing; mild dysphagia, with gastrostomy from 11 months of age; hypotonia; facial muscle weakness; high-arched palate; muscle strength graded as 2–3/5; muscle hypotrophy/weakness with a proximal greater than distal and lower-limb greater than upper-limb distribution; mild contractures of the finger flexors, hips, knees, and ankles; able to sit at 20 months of age.<br>EMG: polyphasic MUP with signs of chronic denervation.<br>CK level: 273 U/L | Атрофия МВ I типа, гипертрофия МВ II типа; стержни; увеличение количества липидных капель.<br>ЭМ: палочковидные тельца; дезорганизация Z-линий; зебровидные тельца; увеличение количества липидных капель; немалиновые тельца; агрегаты митохондриальной мембраны; утолщение Z-линий; деструкция миофибрилл<br>Atrophy of type I MF and hypertrophy of type II MF; cores; increased number of lipid droplets.<br>EM: rod-shaped bodies; Z-line disorganization; zebra bodies; increased number of lipid droplets; nemaline bodies; aggregates of mitochondria at the periphery of MF; nemaline bodies in some MF; Z-line thickening; myofibrillar destruction |
|                                                                                                                                                                                                                                                  | Пациент 3:<br>4 мес (муж.). Умер<br>Patient 3: 4 months (male). Died | c.541delG (p.Asp181fsTer11), del/del                           | Политридамин; ИВЛ с рождения; затрудненное кормление; артрогрипоз; тяжелая гипотония; слабость мышц лица; мышечная сила 2–3 балла; дефицит массы тела, более выраженная гипотрофия и мышечная слабость в верхних конечностях.<br>Уровень КФК: норма<br>Polyhydramnios; ALV from birth; feeding difficulties; arthrogryposis; severe hypotonia; facial muscle weakness; muscle strength graded as 2–3/5; underweight, with more pronounced muscle hypotrophy and weakness in the upper limbs.<br>CK level: within the normal range                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Вариабельность размера МВ I и II типов; незначительное количество центронуклеарных МВ; немалиновые тельца; увеличение количества липидных капель; агрегаты митохондрий по периферии МВ.<br>ЭМ: палочковидные тельца в некоторых МВ, утолщение Z-полос; разрушение миофибрилл<br>Variability in the size of type I and type II MF; a small number of centronuclear MF; nemaline bodies; increased number of lipid droplets; aggregates of mitochondria at the periphery of MF.<br>Electron microscopy: rod-shaped bodies in some MF; Z-band thickening; myofibrillar disruption                                                                                |

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

| Авторы<br>Authors                                                                                                                                                                                                                                | Возраст, продолжительность жизни, пол<br>Age, life expectancy, sex     | Вариант (NM_001100.4 (ACTA1))<br>Variant (NM_001100.4 (ACTA1)) | Клинический статус<br>Clinical presentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Патогистологические изменения<br>Histopathological findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| K.J. Nowak et al. (2007) [12]. Пациент 1 также описан J.C. Sparrow et al. (2003) [7], C. Labasse et al. (2022) [4]<br>K.J. Nowak et al. (2007) [12]. Patient 1 was also reported by J.C. Sparrow et al. (2003) [7], C. Labasse et al. (2022) [4] | Пациент 4:<br>5 мес (жен.). Умер<br>Patient 4: 5 months (female). Died | c.541delG (p.Asp181fsTer11), del/del                           | ИВЛ: затруднение глотания; тяжелая гипотония; умеренная слабость мышц лица; мышечная сила 2–3 балла; дефицит массы тела (гастростомия с 4 мес); более выраженная гипотрофия и мышечная слабость в верхних конечностях.<br>ЭМГ: первично-мышечный тип ПДЕ.<br>Уровень КФК: норма<br>ALV: dysphagia; severe hypotonia; moderate facial muscle weakness; muscle strength graded as 2–3/5; underweight, with gastrostomy performed at 4 months of age; more pronounced muscle hypotrophy and weakness in the upper limbs.<br>EMG: MUP of a primarily myopathic pattern.<br>CK level: within the normal range | Вариабельность размера МВ; эндомиоциальный фиброз; небольшое количество центроуклеарных МВ; увеличение количества липидных каплей; агрегаты митохондрий.<br>ЭМ: незначительные немалиновые тельца; утолщение и разрушение Z-линий<br>Variability in MF size; endomyofibrillar; a small number of centronuclear MF; increased number of lipid droplets; mitochondrial aggregates.<br>Electron microscopy: sparse nemaline bodies; thickening and disruption of Z-lines                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                  | Пациент 5:<br>4 мес (муж.). Умер<br>Patient 5: 4 months (male). Died   | c.541delG (p.Asp181fsTer11), del/del                           | ИВЛ: затруднение глотания; тяжелая гипотония; умеренная слабость мышц лица; мышечная сила 3 балла; горизонтальный офтальмопарез.<br>Уровень КФК: норма<br>ALV: dysphagia; severe hypotonia; moderate facial muscle weakness; muscle strength graded as 3/5; horizontal ophthalmoparesis.<br>CK level: within the normal range                                                                                                                                                                                                                                                                            | Вариабельность размера МВ и преобладание МВ I типа; атрофия МВ I и II типа; эндомиоциальный фиброз; агрегаты митохондрий; небольшое количество центроуклеарных МВ; увеличение количества липидных каплей.<br>ЭМ: незначительные палочковидные тельца; утолщение и разрушение Z-линий<br>Variability in MF size and predominance of type I MF; atrophy of type I and type II MF; endomyofibrillar; mitochondrial aggregates; a small number of centronuclear MF; increased number of lipid droplets; mitochondrial aggregates.<br>Electron microscopy: sparse rod-shaped bodies; thickening and disruption of Z-lines |
|                                                                                                                                                                                                                                                  | Пациент 6:<br>6 мес (жен.). Умер<br>Patient 6: 6 months (female). Died | c.541delG (p.Asp181fsTer11), del/del                           | Затруднение глотания; тяжелая гипотония; умеренная слабость мышц лица; мышечная сила 2 балла, дефицит массы тела; более выраженная гипотрофия и мышечная слабость в верхних конечностях<br>Dysphagia; severe hypotonia; moderate facial muscle weakness; muscle strength graded as 2/5; underweight; more pronounced muscle hypotrophy and weakness in the upper limbs                                                                                                                                                                                                                                   | Преобладание МВ I типа, атрофия МВ I и II типов; агрегаты вариабельных по размеру митохондрий.<br>ЭМ: дезорганизация Z-линий; немалиновые тельца; дезорганизация миофибрилл<br>Predominance of type I MF, with atrophy of type I and type II MF; aggregates of variably sized mitochondria.<br>Electron microscopy: Z-line disorganization; nemaline bodies; myofibrillar disorganization                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                  | Пациент 7:<br>4,5 года (жен.). Умер<br>Patient 7: 4.5 y. o. (female)   | c.1092delC (p.Tyr364fsTer1), del/del                           | ИВЛ с рождения; затруднение глотания; артрогрипоз; тяжелая гипотония; слабость мышц лица; мышечная сила 2 балла; более выраженная мышечная слабость верхних конечностей.<br>ЭМГ: первично-мышечный тип ПДЕ<br>ALV from birth; dysphagia; arthrogryposis; severe hypotonia; facial muscle weakness; muscle strength graded as 2/5; more pronounced muscle weakness in the upper limbs.<br>EMG: MUP of a primarily myopathic pattern                                                                                                                                                                       | Эндомиоциальный фиброз.<br>ЭМ: немалиновые тельца<br>Endomyofibrillar; EM: nemaline bodies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

| Авторы<br>Authors                     | Возраст, продолжительность жизни, пол<br>Age, life expectancy, sex | Вариант (NM_001100.4 (ACTA1))<br>Variant (NM_001100.4 (ACTA1))    | Клинический статус<br>Clinical presentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Патоморфологические изменения<br>Histopathological findings                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N. G. Laing et al.<br>(2009) [25]     | Не описаны<br>Not described                                        | c.223C>A (p. His75Asp), C/A;<br>c.715G>T (p. Glu239Ter), G/T      | Врожденная миопатия с диспропорцией типов волокон<br>Congenital fiber-type disproportion myopathy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Не описаны<br>Not described                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                       |                                                                    | c.393delG (p. Ala133ProfsTer59, del/del)                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.435C>G (p. Tyr145Ter), C/G;<br>c.649A>T (p. Lys217Ter), A/T     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.436delG (p. Ala146ProfsTer46), del/wt;                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.782A>T (p. Glu261Val), A/T                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.570C>A (p. Tyr190Ter), C/A;<br>c.990+1G>T, G/T                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| N. Garcia-Angarita et al. (2009) [24] | Не описаны<br>Not described                                        | c.902T>A (p. Met301Lys), T/A;<br>c.616+1G>A, G/A                  | Немалиновая миопатия 3-го типа<br>Nemaline myopathy type 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.455-1G>A, A/A                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                       |                                                                    | c.809-1G>T, T/T                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| N. Garcia-Angarita et al. (2009) [24] | 2 мес. Умер<br>2 months. Died                                      | De novo: c.223G>T (p. Glu74Asp), G/T; c.223C>T (p. His75Tyr), C/T | Сниженная двигательная активность плода на 25-й неделе. При рождении путем кесарева сечения: контрактуры кистей и плечевых суставов и множественные переломы, субдуральная и церебральные гематомы. Тяжелая гипотония, без спонтанных движений. ИВЛ. Смерть от дыхательной недостаточности в 2 мес.<br>Уровень КФК: норма<br>Reduced fetal movements at 25 weeks of gestation. Delivered by cesarean section; at birth: contractures of the hands and shoulder joints, multiple fractures, and subdural and cerebral hematomas. Severe hypotonia, with absence of spontaneous movements. ALV. Death due to respiratory failure at 2 months of age.<br>CK level: within the normal range                                            | Выраженная атрофия и вариабельность МВ; выраженный эндомизимальный фиброз; миофибриллярная дезорганизация и немалиновые тельца<br>Marked MF atrophy and MF size variability; prominent endomysial fibrosis; myofibrillar disorganization and nemaline bodies |
| A. Haghighi et al. (2023) [23]        | 29 лет (жен.)<br>29 y.o. (female)                                  | c.164A>G (p. Tyr55Cys), G/G                                       | Задержка моторных навыков; генерализованная мышечная слабость; признаки Говерса; синдром ригидного позвоночника с рестриктивной дыхательной недостаточностью (ФЖЕЛ – 48 %); НИВЛ с 34 лет; тяжелая вальгусная деформация локтя; систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса – 52 %); арковидное небо. Уровень КФК: 45 Ед/л<br>Delayed motor milestones; generalized muscle weakness; positive Gowers' sign; rigid spine syndrome with restrictive respiratory insufficiency (FVC – 48 %); NIV from 34 years of age; severe valgus deformity of the elbow; left ventricular systolic and diastolic dysfunction (left ventricular ejection fraction – 52 %); high-arched palate.<br>CK level: 45 U/L | Вариабельность размера МВ с немалиновыми тельцами (окрашивание трихромом по Гомори)<br>MF size variability with nemaline bodies identified on Gomori trichrome staining                                                                                      |

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

| Авторы<br>Authors               | Возраст, продолжительность жизни, пол<br>Age, life expectancy, sex                  | Вариант (NM_001100.4 (ACST1))<br>Variant (NM_001100.4 (ACST1))                                                                   | Клинический статус<br>Clinical presentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Патоморфологические изменения<br>Histopathological findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Haghighi et al. (2023) [23]  | 15 лет (муж.)<br>15 y. o. (male)                                                    | c.980T>C (p.Met327Thr), C/C                                                                                                      | <p>Генерализованная мышечная слабость, преобладающая в дистальных отделах верхних конечностей; ступня; слабость сгибателей шеи с 4 лет; умеренный блефароптоз; увеличение мышечной силы в подростковом возрасте; арковидное небо. Уровень КФК: 98 Ед/л. ФЖЕЛ: 65 %</p> <p>Generalized muscle weakness, predominantly affecting the distal upper limbs; steppage gait; weakness of the neck flexors from 4 years of age; moderate blepharoptosis; improvement in muscle strength during adolescence; high-arched palate. CK level: 98 U/L. FVC: 65 %</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Немалиновые тельца (окрашивание трихромом по Гомори)<br>Nemaline bodies identified on Gomori trichrome staining                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| G.L. O'Grady et al. (2015) [15] | 34 года (муж.)<br>34 y. o. (male)<br><br>6 лет (муж.). Умер<br>6 y. o. (male). Died | <p>c.460G&gt;C (p.Val154Leu), C/C; NM_020451.3(SEPN1); c.1162A&gt;G (p.Ser388Gly), A/G</p> <p>c.460G&gt;C (p.Val154Leu), C/C</p> | <p>С рождения: слабость мышц шеи до 2 лет; генерализованная мышечная слабость; неспособность к бегу. Подростковый возраст: легкий кифосколиоз грудного отдела позвоночника. С 25 лет: легкая дисфагия; респираторная дыхательная недостаточность (ФЖЕЛ – 44 %).</p> <p>С 34 лет: затруднение ходьбы; синдром ригидного позвоночника; легкая слабость мышц лица; крыловидные лопатки; генерализованная мышечная слабость, преимущественно в проксимальных отделах конечностей; дефицит массы тела.</p> <p>Магнитно-резонансная томография: мышечная атрофия и жировая инфильтрация, более выраженная у прямой мышцы бедра, задней группы мышц бедра и камбаловидной мышцы. Признаки Гюверса. Смерть от дыхательной недостаточности вследствие пневмонии.</p> <p>У обоих пациентов: уровень КФК от 222 до 1930 Ед/л. ЭМГ: периферический тип ПДЕ</p> <p>Independent ambulation was achieved at 1 year of age. From birth: neck muscle weakness persisted until 2 years of age, along with generalized muscle weakness and inability to run. During adolescence, mild thoracic kyphoscoliosis developed. From 25 years of age: mild dysphagia and restrictive respiratory insufficiency with FVC of 44 %.</p> <p>From 34 years of age: walking difficulties; rigid spine syndrome; mild facial muscle weakness; scapular winging; generalized muscle weakness predominantly affecting the proximal limbs, and underweight. Magnetic resonance imaging: muscle atrophy and fatty infiltration, most pronounced in the rectus femoris, posterior thigh muscles, and soleus muscle.</p> <p>Generalized muscle weakness, predominantly affecting the proximal limbs. Positive Gowers' sign. Death occurred due to respiratory failure secondary to pneumonia.</p> <p>In both patients, CK levels ranged from 222 to 1930 U/L. EMG: MUP of a primarily myopathic pattern</p> | <p>Световая микроскопия: центронуклеарные МВ; снижение активности сукцинатдегидрогеназы, цитохром-с-оксидазы, никотинамидинуклеотид-тетразолий-редуктазы в центральных участках МВ. Ультроструктурный уровень: наличие патологических телец; утолщение Z-линий. Вестерн-блоттинг: наличие кардиального и скелетного альфа-актина</p> <p>Light microscopy: centronuclear MF; decreased activity of succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase, and nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase in the central regions of MF. Ultrastructural level: the presence of rod-shaped bodies; thickening of Z-lines. Western blot analysis: the presence of cardiac and skeletal alpha-actin</p> |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Авторы<br>Authors                 | Возраст, продолжительность жизни, пол<br>Age, life expectancy, sex | Вариант (NM_001100.4 (ACTA1))<br>Variant (NM_001100.4 (ACTA1))                     | Клинический статус<br>Clinical presentation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Патологистологические изменения<br>Histopathological findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Данное исследование<br>This study | 8 лет (муж.)<br>8 y. o. (male)                                     | c.661G>C (p.Val221Leu), C/C;<br>NM_020247.5(COQ8A):c.1189G>A<br>(p.Val397Met), A/A | Немалиновая миопатия 3-го типа. С рождения: типотония; невозможность сгибания головы в положении лежа.<br>Неспособность к бегу; пояснично-конечностная мышечная слабость; talus valgus; крыловидные лопатки; контрактуры ахилловых сухожилий; гипермобильность в суставах кистей.<br>Магнитно-резонансная томография: начальные дистрофические изменения мышц бедер и голеней на фоне умеренных отеков изменений.<br>ЭМГ: первично-мышечный тип ПДЕ<br>Nemaline myopathy type 3.<br>From birth: hypotonia; inability to flex the head in the supine position.<br>Inability to run; limb-girdle muscle weakness; talus valgus; scapular winging; Achilles tendon contractures; hypermobility of the hand joints.<br>Magnetic resonance imaging: early dystrophic changes in the thigh and lower-leg muscles against a background of moderate edematous changes.<br>EMG: MUP of a primarily myopathic pattern | Световая микроскопия: неспецифические миодистрофические признаки; субсарколемальные и цитоплазматические базофильные депозиты; диспропорция типа МВ (преобладание медленных волокон).<br>ЭМ: не выполнена<br>Light microscopy: nonspecific myodystrophic features; subsarcolemmal and cytoplasmic basophilic deposits; disproportion of MF types, with predominance of slow fibers.<br>Electron microscopy: not performed |

**Примечание.** МВ – мышечные волокна; ЭМГ – электромиография; ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ЭМ – электронная микроскопия; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; КФК – креатинфосфокиназа; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Note. MF – muscle fibers; EMG – electromyography; MUP – motor unit potentials; EM – electron microscopy; ALV – artificial ventilation; NIV – non-invasive ventilation; CK – creatine kinase; FVC – forced vital capacity.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Nowak K.J., Ravenscroft G., Laing N.G. Skeletal muscle  $\alpha$ -actin diseases (actinopathies): pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;125:19–32. DOI: 10.1007/s00401-012-1019-z
- Sewry C.A., Laitila J.M., Wallgren-Pettersson C. Nemaline myopathies: a current view. *J Muscle Res Cell Motil* 2019;40:111–26. DOI: 10.1007/s10974-019-09519-9
- Moreno C.A.M., Abath Neto O., Donkervoort S. et al. Clinical and histologic findings in *ACTA1*-related nemaline myopathy: case series and review of the literature. *Pediatric Neurol* 2017;75:11–6. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.002
- Labasse C., Brochier G., Taratuto A.L. et al. Severe *ACTA1*-related nemaline myopathy: intranuclear rods, cytoplasmic bodies, and enlarged perinuclear space as characteristic pathological features on muscle biopsies. *Acta Neuropathol Commun* 2022;10:101. DOI: 10.1186/s40478-022-01400-0
- Wallgren-Pettersson C., Laing N.G. 109<sup>th</sup> ENMC International Workshop: 5<sup>th</sup> workshop on nemaline myopathy, 11<sup>th</sup>–13<sup>th</sup> October 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2003;13:501–7. DOI: 10.1016/S0960-8966(03)00007-5
- Nowak K.J., Wattanasirichaigoon D., Goebel H.H. et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;23:208–12. DOI: 10.1038/13837
- Sparrow J.C., Nowak K.J., Durling H.J. et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (*ACTA1*). *Neuromusc Disord* 2003;13:519–31. DOI: 10.1016/S0960-8966(03)00101-9
- Laing N.G., Clarke N.F., Dye D.E. et al. Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion. *Ann Neurol* 2004;56:689–94. DOI: 10.1002/ana.20260
- Kaindl A.M., Rüschemdorf F., Krause S. et al. Missense mutations of *ACTA1* cause dominant congenital myopathy with cores. *J Med Genet* 2004;41:842–8. DOI: 10.1136/jmg.2004.020271
- Malfatti E., Romero N.B. Nemaline myopathies: state of the art. *Rev Neurol* 2016;172:614–9. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.004
- Vandebrouck A., Domazetovska A., Mokbel N. et al. *In vitro* analysis of rod composition and actin dynamics in inherited myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:429–41. DOI: 10.1097/NEN.0b013e3181d892c6
- Nowak K.J., Sewry C.A., Navarro C. et al. Nemaline myopathy caused by absence of alpha-skeletal muscle actin. *Ann Neurol* 2007;61:175–84. DOI: 10.1002/ana.21035
- Laitila J., Wallgren-Pettersson C. Recent advances in nemaline myopathy. *Neuromusc Disord* 2021;31:955–67. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.012
- Zukosky K., Meilleur K., Traynor B.J. et al. Association of a novel *ACTA1* mutation with a dominant progressive scapulohumeral myopathy in an extended family. *JAMA Neurol* 2015;72:68–98. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.37
- O'Grady G.L., Best H.A., Oates E.C. et al. Recessive *ACTA1* variant causes congenital muscular dystrophy with rigid spine. *Eur J Hum Genet* 2015;23:883–6. DOI: 10.1038/ejhg.2014.169
- Castiglioni C., Cassandrini D., Fattori F. et al. Muscle magnetic resonance imaging and histopathology in *ACTA1*-related congenital nemaline myopathy. *Muscle Nerve* 2014;50:1011–6. DOI: 10.1002/mus.24353
- Hernandez-Lain A., Cantero D., Camacho-Salas A. et al. Autosomal dominant distal myopathy with nemaline rods due to p.Glu197Asp mutation in *ACTA1*. *Neuromusc Disord* 2019;29:247–50. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.001
- Gurgel-Giannetti J., Souza L.S., Yamamoto G.L. et al. Nemaline myopathy in Brazilian patients: molecular and clinical characterization. *Int J Mol Genet* 2022;23. DOI: 10.3390/ijms231911995
- Quinzii C.M., Hirano M. Primary and secondary CoQ(10) deficiencies in humans. *Biofactors* 2011;37:361–5. DOI: 10.1002/biof.155
- Quinzii C.M., Emmanuele V., Hirano M. Clinical presentations of coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency syndrome. *Mol Syndromol* 2014;5:141–6. DOI: 10.1159/000360490
- Salviati L., Trevisson E., Doimo M., Navas P. Primary coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency. In: *GeneReviews*. Seattle, 2017.
- Shalata A., Edery M., Habib C. et al. Primary coenzyme Q deficiency due to novel *ADCK3* variants: studies in fibroblasts and review of literature. *Neurochem Res* 2019;44:2372–84. DOI: 10.1007/s11064-019-02786-5
- Haghighi A., Alvandi Z., Nilipour Y. et al. Nemaline myopathy: reclassification of previously reported variants according to ACMG guidelines, and report of novel genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2023;31:1237–50. DOI: 10.1038/s41431-023-01378-w
- Garcia-Angarita N., Kirschner J., Heiliger M. et al. Severe nemaline myopathy associated with consecutive mutations E74D and H75Y on a single *ACTA1* allele. *Neuromusc Disord* 2009;19:481–4. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.05.001
- Laing N.G., Dye D.E., Wallgren-Pettersson C. et al. Mutations and polymorphisms of the skeletal muscle alpha-actin gene (*ACTA1*). *Hum Mutat* 2009;30:1267–77. DOI: 10.1002/humu.21059
- Aur K., Benoist J.F., Ogier de Baulny H. et al. Progression despite replacement of a myopathic form of coenzyme Q<sub>10</sub> defect. *Neurology* 2004;63:727–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000134607.76780.b2
- Mollet J., Delahodde A., Serre V. et al. *CACCI* gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008;82:623–30. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.12.022
- Meyer A.P., Yousfi S., Nicolau S. et al. Like father, like son: RNA-sequencing from a 30-year-old muscle biopsy identifies a novel splice variant in *ACTA1* as the cause of an attenuated nemaline myopathy phenotype. *Neuromusc Disord* 2025;52:105416. DOI: 10.1016/j.nmd.2025.105416
- Liewluck T., Sorenson E.J., Walkiewicz M.A. et al. Autosomal dominant distal myopathy due to a novel *ACTA1* mutation. *Neuromusc Disord* 2017;27:742–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.05.003
- Perry L., Stimpson G., Singh L. et al. Muscle magnetic resonance imaging involvement patterns in nemaline myopathies. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10:1219–29. DOI: 10.1002/actn.3.51816
- Garibaldi M., Fattori F., Pennisi E.M. et al. Novel *ACTA1* mutation causes late-presenting nemaline myopathy with unusual dark cores. *Neuromusc Disord* 2021;31:139–48. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.11.012
- Jungbluth H., Sewry C.A., Counsell S. et al. Magnetic resonance imaging of muscle in nemaline myopathy. *Neuromusc Disord* 2004;14:779–84. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.08.005
- Quijano-Roy S., Carlier R.Y., Fischer D. Muscle imaging in congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:221–9. DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.003
- Saito Y., Komaki H., Hattori A. et al. Extramuscular manifestations in children with severe congenital myopathy due to *ACTA1* gene mutations. *Neuromusc Disord* 2011;21:489–93. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.03.004
- Ueda K., Serajee F., Huq A.M. A mutation in the *ACTA1* gene manifesting nemaline myopathy with central nervous system lesions. *J Clin Neurol (Seoul, Korea)* 2017;13:300–2. DOI: 10.3988/jcn.2017.13.3.300
- Shmueli O., Horn-Saban S., Chalifa-Caspi V. et al. GeneNote: whole genome expression profiles in normal human tissues. *C R Biol* 2003;326:1067–72. DOI: 10.1016/j.crv.2003.09.012
- D'Amico A., Graziano C., Pacileo G. et al. Fatal hypertrophic cardiomyopathy and nemaline myopathy associated with *ACTA1* K336E mutation. *Neuromusc Disord* 2006;16:548–52. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.07.005
- Zambon A.A., Abel F., Linnane B. et al. Troponin-T type 1 (*TNNT1*)-related nemaline myopathy: unique respiratory

- phenotype and muscle pathology findings. *Neuromusc Disord* 2022;32:245–54. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.01.014
39. Wallgren-Pettersson C. Congenital nemaline myopathy. A clinical follow-up of twelve patients. *J Neurol Sci* 1989;89:1–14. DOI: 10.1016/0022-510x(89)90002-6
  40. Ryan M.M., Ilkovski B., Strickland C.D. et al. Clinical course correlates poorly with muscle pathology in nemaline myopathy. *Neurology* 2003;60:665–73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000046585.81304.bc
  41. Marttila M., Lehtokari V.L., Marston S. et al. Mutation update and genotype-phenotype correlations of novel and previously described mutations in *TPM2* and *TPM3* causing congenital myopathies. *Hum Mutat* 2014;35:779–90. DOI: 10.1002/humu.22554
  42. Malfatti E., Lehtokari V.L., Böhm J. et al. Muscle histopathology in nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:44. DOI: 10.1186/2051-5960-2-44
  43. Romero N.B., Sandaradura S.A., Clarke N.F. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Op Neurol* 2013;26:519–26. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328364d681
  44. Tajsharghi H., Ohlsson M., Palm L., Oldfors A. Myopathies associated with  $\beta$ -tropomyosin mutations. *Neuromusc Disord* 2012;22:923–33. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.05.018
  45. Maggi L., Scoto M., Cirak S., et al. Congenital myopathies – clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromusc Disord* 2013;23:195–205. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.01.004
  46. Clarke N.F., North K.N. Congenital fiber type disproportion – 30 years on. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:977–89. DOI: 10.1093/jnen/62.10.977
  47. Donkervoort S., Chan S.H.S., Hayes L.H. et al. Cytoplasmic body pathology in severe *ACTA1*-related myopathy in the absence of typical nemaline rods. *Neuromusc Disord* 2017;27:531–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.02.012
  48. Traschütz A., Schirinzi T., Laugwitz L. et al. Clinico-genetic, imaging and molecular delineation of *COQ8A*-ataxia: a multicenter study of 59 patients. *Ann Neurol* 2020;88:251–63. DOI: 10.1002/ana.25751
  49. Lagier-Tourenne C., Tazir M., López L.C. et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency. *Am J Hum Genet* 2008;82:661–72. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.12.024
  50. Nair P., Lama M., El-Hayek S. et al. *COQ8A* and *MED25* mutations in a child with intellectual disability, microcephaly, seizures, and spastic ataxia: synergistic effect of digenic variants? *Mol Syndromol* 2019;9:319–23. DOI: 10.1159/000494465

#### Вклад авторов

Минь Дык Чан: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 С.Н. Бардаков, А.М. Емелин, А.А. Титова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 И.В. Дмитроченко, В.А. Царгуш, Д.О. Биннатова: получение данных для анализа;  
 И.А. Яковлев, А.А. Исаев: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 Р.В. Деев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

Minh Duc Tran: study design development, analysis of the obtained data, review of the literature relevant to the topic of the article, manuscript drafting;  
 S.N. Bardakov, A.M. Emelin, A.A. Titova: study design development, acquisition of data for analysis, analysis of the obtained data, manuscript drafting;  
 I.V. Dmitrochenko, V.A. Tsargush, D.O. Binnatova: acquisition of data for analysis;  
 I.A. Yakovlev, A.A. Isaev: analysis of the obtained data, review of the literature relevant to the topic of the article, manuscript drafting;  
 R.V. Deev: study design development, analysis of the obtained data, manuscript drafting.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Минь Дык Чан / Minh Duc Tran: <https://orcid.org/0000-0002-3146-0822>  
 С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>  
 А.М. Емелин / A.M. Emelin: <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>  
 А.А. Титова / A.A. Titova: <https://orcid.org/0000-0002-5608-7809>  
 И.В. Дмитроченко / I.V. Dmitrochenko: <https://orcid.org/0000-0002-2903-9107>  
 В.А. Царгуш / V.A. Tsargush: <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>  
 Д.О. Биннатова / D.O. Binnatova: <https://orcid.org/0009-0006-8863-1158>  
 И.А. Яковлев / I.A. Yakovlev: <https://orcid.org/0000-0001-8127-4078>  
 А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>  
 Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № 125021201974-2 (ФУРГ-2025-0050).

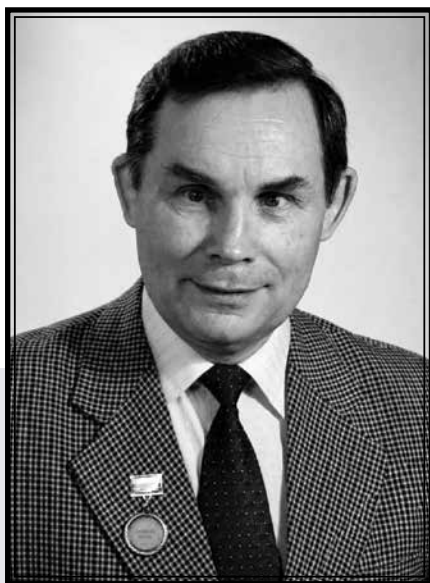
**Funding.** The work was performed within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russia, state registration number 125021201974-2 (FURG-2025-0050).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациента подписали информированное согласие на проведение исследований.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient's parents signed informed consent for the research.

**Статья поступила:** 13.04.2026. **Принята к публикации:** 18.05.2026. **Опубликована онлайн:** 19.06.2026.

**Article submitted:** 13.04.2026. **Accepted for publication:** 18.05.2026. **Published online:** 19.06.2026.



## Памяти Валерия Павловича Федотова

(02.07.1949–06.02.2026)

In memory of Valery Pavlovich Fedotov

(02.07.1949–06.02.2026)

6 февраля 2026 г. ушел из жизни Валерий Павлович Федотов – врач, ученый и учитель, выдающийся российский специалист в области наследственных нервно-мышечных болезней, организатор здравоохранения, чье имя неразрывно связано с развитием медицинской генетики в России.

Профессиональная деятельность В.П. Федотова неразрывно связана с развитием неврологии и медицинской генетики в России. Ученик П.С. Бабкина (1921–2009), профессора кафедры неврологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, он продолжил традиции классической неврологической школы и принял активное участие в создании медико-генетической службы в Центрально-Черноземном регионе. В Воронежской областной клинической больнице № 1 он организовал медико-генетическую консультацию (МГК), которая быстро стала одним из значимых центров медицинской генетики в России, и руководил ею с 1991 по 2016 г., являясь также главным внештатным специалистом по генетике в регионе. В настоящее время МГК продолжает активно работать

под руководством Татьяны Валерьевны Федотовой, дочери Валерия Павловича.

На основании результатов клинико-генетического анализа наследственных полинейропатий в Воронежской области В.П. Федотов успешно защитил в 2002 г. кандидатскую диссертацию. Его исследования внесли значительный вклад в понимание распространенности и клинико-генетической структуры наследственных полинейропатий в регионе, показатели которых оказались сопоставимы с мировыми данными. Результатом работы стали картирование и идентификация генов, ассоциированных с болезнью Шарко–Мари–Тута 2-го типа, в семье жителей села Пески Воронежской области. Впервые в мире описанный ген в 2001 г. был включен в международную базу OMIM (<https://www.omim.org/entry/606595>).

По инициативе Валерия Павловича в разных регионах России проводились научно-исследовательские экспедиции, в которых участвовали А.В. Поляков, Е.Л. Дадали и О.А. Щагина, сотрудники Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. В результате совместных исследований были уточнены сведения по эпидемиологии наследственных болезней и получены многочисленные клинико-генетические наблюдения.

Уникальность Валерия Павловича как специалиста заключалась в сочетании глубоких знаний в неврологии, нейрофизиологии и клинической генетике. Блестящий клиницист, он самостоятельно выполнял любые электродиагностические исследования, формулировал задачи перед лабораторными генетиками и в конечном итоге устанавливал



Участники экспедиции. Слева направо: И.В. Мерсиянова, Л.М. Старых, Е.Л. Дадали, В.П. Федотов, А.В. Поляков; сидит Даша Полякова. Самара, 2002 г.

Expedition participants. From left to right: I.V. Mersyanova, L.M. Starykh, E.L. Dadali, V.P. Fedotov, A.V. Polyakov; sitting: Dasha Polyakova. Samara, 2002



*В.П. Федотов у постера, получившего грант от Европейского общества генетики человека. Нюрнберг (Германия), 2010 г.*

*V.P. Fedotov by the poster that received a grant from the European Society of Human Genetics. Nuremberg (Germany), 2010*

диагноз и проводил генетическое консультирование семьи. Отличительная научная честность и убежденность в полученных результатах исследований позволили В.П. Федотову блестяще парировать критику ведущих клинических нейрофизиологов того времени, которые долго не обращали должного внимания на ныне общепризнанные электродиагностические феномены, внедряемые им в практику.

В сферу научных интересов В.П. Федотова, помимо наследственных нейропатий, также входили скелетные каналопатии и наследственные болезни мышц. В 2015 г. в составе исследовательской группы Института стволовых клеток человека (ПАО «АртГен») Валерий Павлович в непростых условиях высокогорья Республики Дагестан обследовал пациентов с дисферлинопатиями и другими формами миопатий. В результате совместных исследований впервые в Российской Федерации был выявлен семей-



*Осмотр пациента с поясно-конечностной мышечной дистрофией типа R2. Республика Дагестан, 2015 г.*

*Examination of a patient with limb-girdle muscular dystrophy R2. Republic of Dagestan, 2015*

ный случай поясно-конечностной мышечной дистрофии типа R17 (2Q).

Увлеченность и профессионализм Валерия Павловича стали образцом для неврологов Республики Дагестан, выбравших специализацию в области нервно-мышечной патологии: З.Р. Умахано-



*Генетическая консультация совместно с неврологами. Справа Р.В. Деев, стоят: Р.М. Магомедова, К.Ю. Моллаева, П.Г. Ахмедова. Республика Дагестан, 2015 г.*

*Genetic counseling in collaboration with neurologists. R.V. Deev is on the right; standing: R.M. Magomedova, K. Yu. Mollaeva, P.G. Akhmedova. Republic of Dagestan, 2015*

вой, К.Ю. Моллаевой, П.Г. Ахмедовой и Р.М. Магомедовой.

Валерий Павлович постоянно выступал с докладами и лекциями на международных и российских конференциях, его научные проекты неоднократно становились победителями грантов Европейского общества генетики человека. В.П. Федотов был активным участником мероприятий, проводимых Обществом специалистов по нервно-мышечным болезням, членом редколлегии журнала «Нервно-мышечные болезни», автором и соавтором более 200 научных публикаций.

Педагогический талант и научная увлеченность Валерия Павловича сформировали круг последователей, которые продолжили развивать его идеи, когда его настиг тяжелый недуг. Создание регистров пациентов с наследственными болезнями, описание новых фенотипов осуществляет С.А. Курбатов, консультации и исследования проводят сотрудники МГК: Д.А. Калядин, М.И. Климова и Е.В. Колпакова. Углубленные исследования первично-мышечных болезней, начатые В.П. Федотовым, продолжают С.Н. Бардаков, А.В. Царгуш и коллектив морфологов под руководством Р.В. Деева.