

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Клинико-генетические
и инструментальные особенности
врожденного миастенического
синдрома 11-го типа**

**Независимое сочетание болезней
в нейрогенетике**

**Роботизированный экзоскелет
Remotion в амбулаторной реабилитации
ходьбы у молодых взрослых пациентов
с детским церебральным параличом**

**К 100-летию открытия российскими
учеными периодических явлений
и фазовой активности движений глаз
во время сна**

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
ОРГАНИЗАЦИЯ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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 .

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

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

Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Выпускающий редактор А.В. Лукина
Корректоры: Н.А. Виленкина,
Т.Н. Помилуйко
Дизайн и верстка Е.В. Степанова
Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru
Руководитель проекта
Т. Павлова, +7 (499) 929-96-19,
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. № 2. 1–100.
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>

2 ^{ТОМ 16}
'26

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)

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

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

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



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

nmb.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

2^{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
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com
Managing Editor A.V. Lukina
Proofreaders: N.A. Vilenkina,
T.N. Pomiluyko
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. ΦC77-44264
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. 2. 1–100.
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

- А.Е. Слотина, А.С. Глухов, А.Н. Островский, К.А. Саргсян, Л.А. Савин,
Е.С. Иконникова, О.А. Кириченко, С.Н. Иллариошкин,
И.В. Михалёв, Н.А. Супонева*
**Роботизированный экзоскелет Remotion в амбулаторной реабилитации
ходьбы у молодых взрослых пациентов с детским церебральным параличом . . . 10**
- Д.С. Царегородцев, Д.Г. Юсупова, С.Н. Морозова, Д.А. Гришина,
А.Б. Зайцев, А.А. Зимин, Н.В. Полехина, Р. Стокли,
М.В. Кротенкова, Н.А. Супонева*
**Валидационное исследование шкалы общей оценки ограничений
при нейропатии (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS) в России 21**
- Е.А. Мельник, С.Н. Бардаков, С.С. Никитин, П.А. Чаусова, З.Р. Умаханова,
К.Ю. Моллаева, Л.М. Абдуллаева, А.Ф. Муртазина, И.В. Шаркова,
Д.А. Саушев, Д.О. Таштанбаева, Е.Л. Дадали*
**Клинико-генетические и инструментальные особенности врожденного
миастенического синдрома 11-го типа 32**
- А.А. Агафонова, С.Б. Артемьева, Д.В. Влодавец, Л.М. Кузенкова,
Л.И. Минайчева, С.В. Михайлова, Е.Ю. Петлина, Т.В. Подклетнова,
С.Г. Попович, Г.Н. Сеитова, Е.В. Увакина*
**Клинический опыт лечения 28 пациентов с прогрессирующей мышечной
дистрофией Дюшенна препаратом для пропуска 45-го экзона касимерсеном . . . 49**

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- О.А. Тихонова, Е.С. Дружинина, Ш.Р. Набиев*
**Гломусные опухоли и параганглиомы в практике невролога: клинические
маски, диагностические ошибки и пути их преодоления 60**
- Р.Т. Гайфутдинов, С.Р. Айзатуллов, А.А. Александрова*
Л.О. Даркшевич и его вклад в изучение нервно-мышечных заболеваний 74
- А.Л. Калинин*
**К 100-летию открытия российскими учеными периодических явлений
и фазовой активности движений глаз во время сна 81**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Г.Е. Руденская, А.С. Кучина, Е.А. Мельник, И.В. Шаркова, Т.С. Нагорнова,
В.В. Мусатова, П.А. Чаусова, А.А. Степанова, Ф.М. Бостанова,
Е.Л. Дадали, Л.А. Бессонова, Д.М. Гусева, К.Г. Забудская,
Е.Н. Солодовникова, О.А. Щагина, А.Ф. Муртазина, О.П. Рыжкова*
**Независимое сочетание болезней в нейрогенетике:
клинические наблюдения и обзор литературы 86**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

Contents

ORIGINAL REPORTS

- A.E. Slotina, A.S. Glukhov, A.N. Ostrovskiy, K.A. Sargsyan, L.A. Savin,
E.S. Ikonnikova, O.A. Kirichenko, S.N. Illarioshkin, I.V. Mikhalyov, N.A. Suponeva*
**Robotic exoskeleton Remotion in outpatient gait rehabilitation
for young adult patients with cerebral palsy**10
- D.S. Tsaregorodtsev, D.G. Yusupova, S.N. Morozova, D.A. Grishina, A.B. Zaytsev,
A.A. Zimin, N.V. Polekhina, R. Stockley, M.V. Krotenkova, N.A. Suponeva*
**Validation study of the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)
in Russia.**21
- E.A. Melnik, S.N. Bardakov, S.S. Nikitin, P.A. Chausova, Z.R. Umakhanova,
K.Yu. Mollaeva, L.M. Abdullaeva, A.F. Murtazina, I.V. Sharkova
D.A. Saushev, D.O. Tashtanbaeva, E.L. Dadali*
**Clinical, genetic, and instrumental features of congenital myasthenic
syndrome type 11**32
- A.A. Agafonova, S.B. Artemyeva, D.V. Vlodavets, L.M. Kuzenkova,
L.I. Minaycheva, S.V. Mikhaylova, E.Yu. Petlina, T.V. Podkletnova,
S.G. Popovich, G.N. Seitova, E.V. Uvakina*
**Clinical experience of treating 28 patients with Duchenne muscular dystrophy
with the exon 45 skipping drug casimersen**49

LECTURES AND REVIEWS

- O.A. Tikhonova, E.S. Druzhinina, Sh.R. Nabiev*
**Glomus tumors and paragangliomas in neurological practice: clinical mimics,
diagnostic pitfalls, and strategies for overcoming them**60
- R.T. Gayfutdinov, S.R. Ayzatullov, A.A. Aleksandrova*
L.O. Darkshevich and his contribution to the study of neuromuscular diseases.74
- A.L. Kalinkin*
**On the 100th anniversary of the discovery by Russian scientists of periodic
phenomena and the phase activity of eye movements during sleep**81

CLINICAL CASE

- G.E. Rudenskaya, A.S. Kuchina, E.A. Melnik, I.V. Sharkova, T.S. Nagornova,
V.V. Musatova, P.A. Chausova, A.A. Stepanova, F.M. Bostanova, E.L. Dadali,
L.A. Bessonova, D.M. Guseva, K.G. Zabudskaya, E.N. Solodovnikova,
O.A. Shchagina, A.F. Murtazina, O.P. Ryzhkova*
**Independent coexistence of diseases in neurogenetics: case reports
and literature review**86

INFORMATION FOR AUTHORS. 100

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-10-20>

Роботизированный экзоскелет Remotion в амбулаторной реабилитации ходьбы у молодых взрослых пациентов с детским церебральным параличом

А.Е. Слотина¹, А.С. Глухов¹, А.Н. Островский², К.А. Саргсян³, Л.А. Савин⁴, Е.С. Иконникова¹, О.А. Кириченко¹, С.Н. Иллариошкин^{1, 4}, И.В. Михалёв², Н.А. Супонева¹

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

²ФГБОУ ИВО «Российский государственный университет социальных технологий»; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 49;

³Больница Центросоюза Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 39;

⁴ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4

Контакты: Анастасия Евгеньевна Слотина slotina@neurology.ru

Введение. Несмотря на то что проблеме реабилитации пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) посвящено большое количество исследований, вопросы применения восстановительного лечения для взрослого контингента пациентов с данной патологией остаются малоизученными. Высокотехнологичная роботизированная реабилитация с применением экзоскелетных комплексов для восстановления функции ходьбы хорошо зарекомендовала себя при различных неврологических заболеваниях, в том числе при реабилитации детей с ДЦП. Однако вопросы применения данных методов у взрослых пациентов требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования – изучить влияние роботизированной циклической тренировки в экзоскелете в амбулаторных условиях на мобильность, скорость и биомеханику ходьбы у взрослых пациентов с ДЦП (студентов инклюзивного высшего учебного заведения), определив целесообразность (выполнимость и эффективность) высокотехнологичной амбулаторной двигательной реабилитации для данной категории больных.

Материалы и методы. В исследование было включено 11 пациентов со спастической формой ДЦП (спастическая диплегия), II–III уровнем по функциональной классификации Gross Motor Function Classification System. Всем пациентам проводилось 10 тренировок на роботизированном экзоскелетном комплексе Remotion (АО «Волжский электромеханический завод», Российская Федерация) 1 раз в день, 5 дней в неделю. Для клинической оценки были использованы тест «Встань и иди» и тест на прохождение 10 м. Для объективизации данных клинической оценки проводилась оценка биомеханики циклической ходьбы на системе «Биомеханика Неврокор» (ООО «Неврокор», Российская Федерация).

Результаты. Показано клинически значимое увеличение мобильности по тесту «Встань и иди» ($p < 0,05$) и скорости быстрой ходьбы по тесту на прохождение 10 м ($p < 0,05$). При анализе биомеханики ходьбы пациенты были разделены на 2 группы: группу симметричной ходьбы ($n = 5$) и группу асимметричной ходьбы ($n = 5$). В группе асимметричной ходьбы наблюдалось статистически значимое улучшение симметрии фаз шага после курса реабилитации на экзоскелетном комплексе Remotion. Данные изменения происходили за счет уменьшения компенсаторных движений в тазобедренном суставе, а также нормализации фазовых характеристик углов сгибания/разгибания суставов нижних конечностей.

Выводы. Проведенное исследование позволило подтвердить, что амбулаторная двигательная реабилитация у взрослых пациентов с ранее установленным диагнозом ДЦП с применением роботизированной терапии на экзоскелетном комплексе, продолжающих обучение в высшем учебном заведении, возможна, целесообразна и эффективна.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, реабилитация, экзоскелет, ходьба, взрослый возраст

Для цитирования: Слотина А.Е., Глухов А.С., Островский А.Н. и др. Роботизированный экзоскелет Remotion в амбулаторной реабилитации ходьбы у молодых взрослых пациентов с детским церебральным параличом. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):10–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-10-20>

Robotic exoskeleton Remotion in outpatient gait rehabilitation for young adult patients with cerebral palsy

A.E. Slotina¹, A.S. Glukhov¹, A.N. Ostrovskiy², K.A. Sargsyan³, L.A. Savin⁴, E.S. Ikonnikova¹, O.A. Kirichenko¹, S.N. Illarioshkin^{1, 4}, I.V. Mikhalyov², N.A. Suponeva¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²Russian State University of Social Technologies; 49 Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

³Hospital of the Centrosyuz of the Russian Federation; 39 Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

⁴Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia

Contacts: Anastasiya Evgenyevna Slotina slotina@neurology.ru

Background. Although a significant number of studies have focused on the rehabilitation of children patients with cerebral palsy (CP), the use of restorative treatment in the adult population with this pathology remains understudied. High-technology robot-assisted rehabilitation using exoskeleton systems for gait restoration has proven effective in various neurological disorders, including the rehabilitation of children with CP. However, questions concerning the application of these methods in adult patients require further clarification.

Aim. To investigate the effect of robot-assisted gait training in an exoskeleton in an outpatient setting on mobility, gait speed, and gait biomechanics in adult patients with CP (students of an inclusive university), and to determine the feasibility and effectiveness (i.e., the appropriateness) of outpatient motor rehabilitation using such training for this patient population.

Materials and methods. The study included 11 patients with spastic CP (spastic diplegia), classified as Gross Motor Function Classification System levels II–III. All patients underwent 10 training sessions on the Remotion robotic exoskeleton system (JSC "Volzhsky Electromechanical Plant", Russian Federation) once a day, 5 days a week. Clinical assessment included the timed up and go test and the 10-meter walk test. To objectify the clinical assessment data, biomechanical analysis of cyclic walking was performed using the Biomekhanika Nevrokor system (LLC Nevrokor, Russian Federation).

Results. The study demonstrated a clinically significant improvement in mobility as assessed by the timed up and go test ($p < 0.05$) and in fast walking speed measured by the 10-meter walk test ($p < 0.05$). Based on the gait biomechanics analysis, the patients were divided into two groups: a symmetric gait group ($n = 5$) and an asymmetric gait group ($n = 5$). In the asymmetric gait group, a statistically significant improvement in step phase symmetry was observed after the rehabilitation course using the Remotion exoskeleton system. These changes occurred due to a reduction in compensatory movements at the hip joint and normalization of the phase characteristics of the flexion/extension angles of the lower limb joints.

Conclusion. The present study confirmed that outpatient motor rehabilitation using robot-assisted therapy with an exoskeleton system is feasible, appropriate, and effective in adult patients with a previously established diagnosis of CP who are continuing their higher education.

Keywords: cerebral palsy, rehabilitation, exoskeleton, gait, adult

For citation: Slotina A.E., Glukhov A.S., Ostrovskiy A.N. et al. Robotic exoskeleton Remotion in outpatient gait rehabilitation for young adult patients with cerebral palsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2026;16(2):10–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-10-20>

Введение

Проблеме изучения эффективности различных методов реабилитации пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) уделяется большое внимание в отечественных и зарубежных исследованиях. В Российской Федерации действуют клинические рекомендации по ведению пациентов с ДЦП, которые включают методы реабилитации с уровнем их доказательности [1]. При спастических формах, в том числе спастической диплегии, среди реабилитационных методик, которые показывают наибольший уровень достоверности доказательств по классификации GRADE, выделяют ботулинотерапию (1A) и физическую реабилитацию (1B) [1]. К базовым методам физической терапии (реабилитации), чаще всего применяемым у пациентов с ДЦП,

относятся лечебная гимнастика, механотерапия и роботизированная терапия [2]. Несмотря на то что проблема реабилитации при ДЦП достаточно хорошо изучена, сохраняются трудности с ведением пациентов старшего возраста (после 18 лет). Как показывает анализ литературы, в настоящее время не разработано единых стандартов по оказанию реабилитационной помощи взрослым пациентам с ДЦП, при этом отмечается несомненная важность данной проблемы [3]. В зарубежных систематических обзорах также отмечается ограниченное количество исследований по применению физической реабилитации у взрослых пациентов с ДЦП [4], однако имеющиеся данные указывают на то, что различные силовые тренировки положительно влияют на функцию ходьбы [5, 6].

Роботизированная терапия ходьбы уже достаточно давно зарекомендовала себя в качестве метода реабилитации у пациентов с различными неврологическими заболеваниями [7–10]. Данная методика весьма успешно применяется с целью реабилитации детей с ДЦП [11–13] и включена в клинические рекомендации в Российской Федерации [1]. Несмотря на хорошую эффективность у детей, количество исследований на взрослых пациентах с ДЦП весьма ограничено. Как показывают отдельные исследования у взрослых пациентов, получающих роботизированную тренировку на комплексе Lokomat, наблюдается клинически значимое улучшение функции ходьбы в сравнении с традиционной реабилитацией, более того, эффект подобной тренировки сохраняется и через 3–4 мес после курса [14].

Следует также учитывать, что у взрослых пациентов с ДЦП возрастает актуальность амбулаторной реабилитации, встроенной в режим их обычной жизни, без отрыва от учебы или работы. Реализация такого подхода в нашей стране ограничена, так как 3-й этап реабилитации еще находится на стадии формирования. Однако потенциал подобных тренировок достаточно высок. Так, было показано повышение скорости ходьбы, длины шага и частоты шагов при использовании носимых экзоскелетов (HAL) в качестве метода реабилитации у взрослых пациентов с ДЦП [15].

Биомеханический анализ движений — объективный метод анализа, позволяющий зафиксировать изменения цикла шага и кинематических параметров движений суставов после тренировки. Он позволяет подробно анализировать походку в условиях патологии, выявлять механизмы нарушений и их компенсации, а также отслеживать динамику. В литературе имеется только 1 публикация клинического случая 52-летней пациентки с ДЦП, описывающая изменения биомеханических параметров ходьбы на фоне роботизированной тренировки [16]. Таким образом, изучение влияния роботизированных механотерапевтических тренировок в экзоскелете для нижних конечностей на клинические и биомеханические параметры функции ходьбы у взрослых пациентов с ДЦП является актуальной задачей.

Актуальность исследования по обоснованию возможности и эффективности применения роботизированного экзоскелета у взрослых пациентов, имеющих нарушения ходьбы вследствие ДЦП, обусловлена поиском действенных механизмов реализации реабилитационного процесса в период нахождения вне места прописки и непрерывного проведения мероприятий индивидуальной программы реабилитации или абилитации. Опыт Российского государственного университета социальных технологий — единственного в России университета, специализирующегося на работе с обучающимися с инвалидностью — показал, что студенты с ДЦП, приезжающие учиться из регионов, часто лишаются реабилитационной помощи и могут про-

ходить мероприятия индивидуальной программы реабилитации или абилитации исключительно в летние месяцы в период отпусков или практики. Российский центр неврологии и нейронаук совместно с кафедрой неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России начал системное сотрудничество с Российским государственным университетом социальных технологий в части поиска решений по восполнению представленного выше пробела в организации реабилитации студентов с инвалидностью с применением нейротехнологий. Первой частью данного исследовательского проекта стало использование роботизированного экзоскелета в амбулаторных условиях у студентов с ДЦП (с нарушениями ходьбы и мобильности). Полученные результаты предполагается использовать при разработке комплекса мер по реабилитации обучающихся с инвалидностью без отрыва от образовательного процесса.

Цель исследования — изучить влияние роботизированной циклической тренировки в экзоскелете в амбулаторных условиях на мобильность, скорость и биомеханику ходьбы у взрослых пациентов с ДЦП (студентов инклюзивного вуза), определив целесообразность (выполнимость и эффективность) амбулаторной двигательной реабилитации с применением таких тренировок для данной категории больных.

Материалы и методы

Скрининг пациентов для участия в программе высокотехнологичной реабилитации проводился на базе клинко-диагностического отделения Больницы Центросоюза Российской Федерации с участием врачей-неврологов больницы и сотрудников кафедры неврологии Российского университета медицины Минздрава России.

С целью отбора участников исследования были изучены амбулаторные карты прикрепленного контингента пациентов (112 амбулаторных карт студентов Российского государственного университета социальных технологий), из которых отобраны 32 пациента с ограничениями двигательных функций вследствие неврологических заболеваний (ДЦП, спинальная травма и др.).

В последующем на очном приеме в клинко-диагностическом отделении Больницы Центросоюза Российской Федерации студенту предлагалось принять участие в исследовании «Апробация технологий реабилитации для студентов с ограниченными возможностями здоровья», после чего проводились сбор анамнеза, стандартный неврологический осмотр, экспертная оценка показаний к тренировке на экзоскелете, измерение спастичности по шкале Эшворта, оценка равновесия по шкале баланса Берг, тест на прохождение 10 м, тест «Встань и иди».

В результате скринингового обследования из 32 пациентов в программу высокотехнологичной реабилитации были включены 11 пациентов со спастической формой ДЦП (спастическая диплегия), II–III уровнем по функциональной классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Возраст 10 студентов – 19 лет, 1 студента – 20 лет.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз ДЦП, II–III уровень по GMFCS;
- нарушение функции ходьбы от 1 до 3 баллов по Международной классификации функционирования;
- парез в мышцах нижних конечностей от 1 до 3 баллов по шкале Medical Research Council sum score (MRCss);
- спастичность в мышцах нижних конечностей от 1 до 2 баллов по шкале Эшворта.

Критерии не включения в исследование:

- невозможность самостоятельной ходьбы (с опорой или без);
- грубые нарушения зрения или слуха, которые не позволяют выполнять инструкции;
- масса тела <50 и >150 кг;
- рост <115 и >210 см;
- укорочение нижней конечности на 2 см и более;
- спастичность в мышцах нижних конечностей (3 балла и выше по шкале Эшворта);
- грубая деформация позвоночника (сколиотическая болезнь III–IV степени и т. д.);
- неконсолидированный перелом (любая локализация);
- остеопороз любой степени, а также остеопения в сочетании с переломами в анамнезе;
- патология суставов нижних конечностей (артроз III–IV степени, асептический некроз головки бедренной кости, дисплазии суставов (выраженные), контрактуры суставов различного вида и др.);
- артродезы суставов нижних конечностей;
- повреждения мягких тканей (незалеченные пролежни, дерматиты в области крепления манжет и др.);
- ортостатические реакции;
- венозная недостаточность нижних конечностей II степени, тромбоз вен нижних конечностей, отеки нижних конечностей;
- заболевания внутренних органов в стадии обострения или декомпенсации;
- выраженные и грубые когнитивные расстройства, не позволяющие выполнять инструкции;
- эпилепсия.

Критерии исключения из исследования:

- развитие в процессе реабилитации острых инфекционных заболеваний, декомпенсации соматической патологии или других острых состояний, требующих прерывания курса;
- отказ пациента от участия в исследовании.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании студентам-инвалидам проводился стандартный комплекс лабораторных и инструментальных исследований (общие анализы крови и мочи, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, а также рентгенография позвоночника, суставов по показаниям).

После исключения противопоказаний к реабилитационному лечению для определения переносимости тренировок пациентам было назначено 10 сеансов тренировки, 5 раз в неделю на роботизированном комплексе для реабилитации нижних конечностей и тренировки ходьбы Remotion (АО «Волжский электромеханический завод», Российская Федерация).

Роботизированный экзоскелет медицинского назначения Remotion представляет собой внешний металлический каркас с 4 управляемыми электроприводами, фиксируемый на теле пациента посредством мягких манжет, ремней и застежек. Модули экзоскелета включают модуль поясничный, модули бедра с электроприводом (левый и правый), модули голени с электроприводом (левый и правый), модули стопы (левый и правый), рукоятки, систему фиксации, систему электропитания (аккумуляторная батарея), пульт управления, зарядное устройство. Ключевой особенностью данной модели в отличие от большинства медицинских экзоскелетов, доступных для реабилитации, является модульный принцип конструкции. Система позволяет учитывать особенности реабилитации пациента, используя асимметричные конфигурации (например, при односторонних нарушениях). Конструкция дает возможность при необходимости снимать лишние элементы (модули) в зависимости от индивидуальных показаний и по мере улучшения двигательной активности пациента, позволяя задействовать именно те мышцы, которые необходимо. Помимо этого конструкция Remotion дает возможность подключать в случае необходимости модули электромиографии и функциональной электростимуляции. Роботизированный экзоскелет позволяет использовать следующие паттерны движения: режим «встать/сесть»; режим «идти/остановиться»; режим «поворот». Перед каждой тренировкой проводилась индивидуальная настройка экзоскелета в соответствии с антропометрическими параметрами пациента.

Длительность 1 тренировки составила 60 мин (включая время, необходимое для надевания экзоскелета). Тренировка проходила в циклическом режиме на беговой дорожке с индивидуальным подбором скорости ходьбы, в целях безопасности применялась страховка пациента при помощи подвешенного механизма. Преимуществом такой тренировки является возможность синхронизировать движения экзоскелета с наиболее комфортной для пациента скоростью, что в совокупности с разгрузкой веса способствует воспроизведению биомеханически правильного двигательного паттерна ходьбы.

Комфортная скорость устанавливалась от 0,8 до 1,2 м/с, субъективно, по ощущениям пациента во время тренировки.

В качестве клинических методов были выбраны 2 базовые шкалы оценки функции ходьбы и равновесия:

- тест «Встань и иди» — оценка мобильности при ходьбе [17]. Для определения степени нарушения мобильности при ходьбе применялось распределение пациентов по времени выполнения теста, основанное на данных, полученных при разработке настоящей шкалы [17]: выполнение теста менее чем за 10 с — отсутствие нарушения мобильности; 10–19 с — легкое нарушение мобильности; 20–29 с — умеренное нарушение мобильности; >30 с — тяжелое нарушение мобильности;
- тест на прохождение 10 м, который выполняли с целью определения скорости комфортной и максимальной ходьбы. В исследовании была использована модифицированная (сокращенная) версия, в которой испытуемому предлагается пройти дистанцию в 10 м с комфортной и максимальной скоростью, при этом из общего анализа вычитаются первые 2 м и финальные 2 м, которые относятся к фазам инициации и торможения при ходьбе [18].

С целью инструментальной оценки функции ходьбы, движений суставов и базовых характеристик шага применялась система анализа нервно-мышечной функции с отслеживанием движения «Биомеханика Неврокор» (ООО «Неврокор», Российская Федерация). Для диагностики использовалось 5 инерциальных датчиков, оснащенных акселерометром, магнетометром и гироскопом. Датчики располагались на поясничной области, на уровне бедра и голени с 2 сторон, что обеспечивало запись движений тазобедренного и коленного суставов, а также характеристик фаз шага. Функция ходьбы анализировалась в том же режиме, что и проводилась тренировка, — циклическом, на беговой дорожке с комфортной скоростью. Один пациент был исключен из анализа биомеханики ходьбы из-

за некорректной записи данных после курса реабилитации. Итоговое число пациентов, включенных в анализ биомеханики ходьбы, составило 10.

Статистическая обработка проводилась с помощью непараметрического метода — критерия Вилкоксона (при сравнении зависимых выборок). Описательная статистика результатов клинического исследования представлена в виде медианы, а также нижнего и верхнего квартилей, описательная статистика для показателей биомеханики движений — в виде средних значений со стандартным отклонением. Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p < 0,05$. Анализ данных проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 7.0.

Результаты

Оценка клинических эффектов влияния роботизированной терапии с применением экзоскелета Remotion на ходьбу взрослых пациентов с ДЦП. Первоначально нами были проанализированы данные оценки испытуемых по клиническим шкалам: тесту «Встань и иди» и тесту на прохождение 10 м (табл. 1).

При анализе данных клинических шкал нами было выявлено, что в результате курса физической реабилитации с применением роботизированного экзоскелетного комплекса Remotion у взрослых пациентов с ДЦП улучшились мобильность по тесту «Встань и иди» (рис. 1, а) и быстрая ходьба по тесту на прохождение 10 м (рис. 1, б). При этом в скорости комфортной ходьбы нами была получена только тенденция к изменению, что может быть связано с 2 факторами: малой выборкой исследования и минимально эффективным количеством тренировок в экзоскелете.

С целью понимания распределения пациентов по степени нарушений функции мобильности нами было проведено разделение их на подгруппы в соответствии с описанной в материалах исследования методикой (табл. 2).

Таблица 1. Результаты клинической оценки студентов с детским церебральным параличом до и после реабилитации с применением роботизированного экзоскелета Remotion

Table 1. Clinical assessment outcomes before and after rehabilitation using a robotic exoskeleton Remotion in students with cerebral palsy

Показатель Parameter	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Время прохождения дистанции в обуви с комфортной скоростью, с Time to complete the distance with comfortable speed in shoes, s	8,20 [4,43; 10,53]	7,17 [5,03; 9,95] $p = 0,051$ (тенденция) $p = 0,051$ (trend)
Время прохождения дистанции в обуви с максимальной скоростью, с Time to complete the distance with maximal speed in shoes, s	6,55 [3,33; 10,08]	5,68 [3,11; 8,44] $p = 0,02$
Тест «Встань и иди», с Time Up and Go test, s	9,59 [5,75; 13,08]	7,87 [3,86; 13,00] $p = 0,009$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: p — уровень значимости.

Note. Here and in tables 3, 4: p — the significance level.

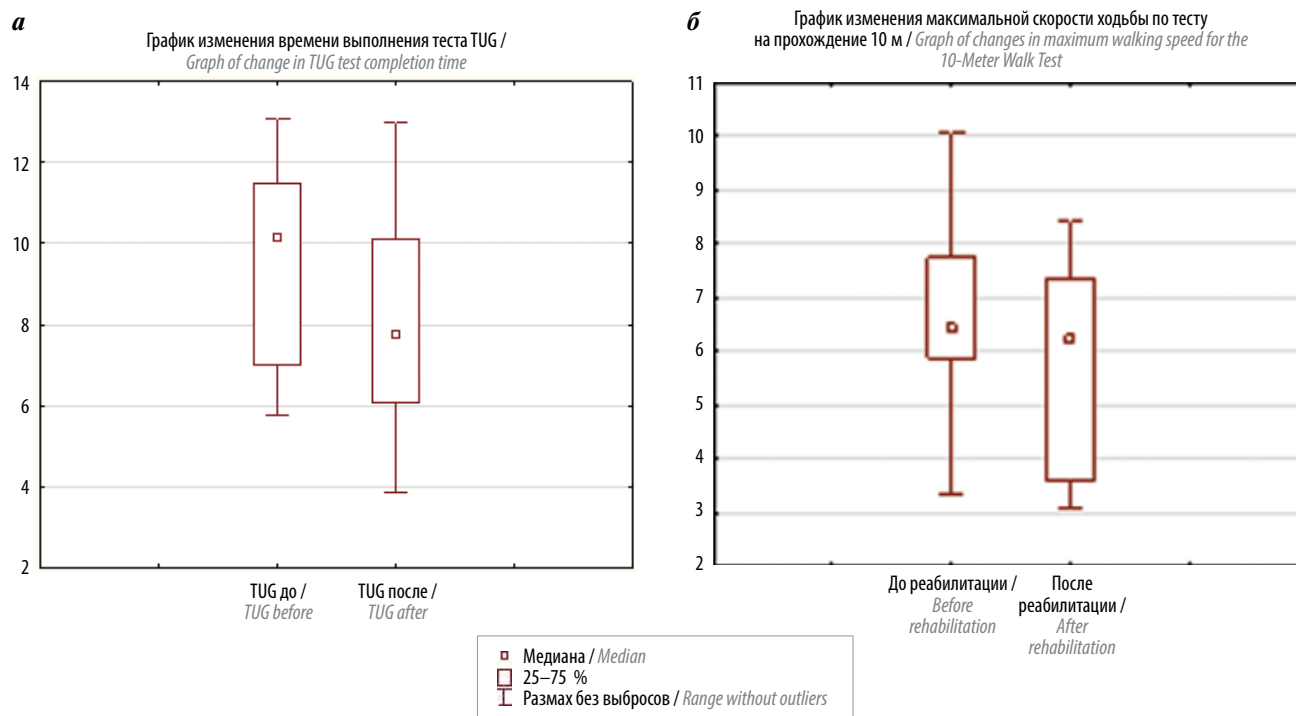


Рис. 1. Изменения мобильности по тесту «Встань и иди» (TUG) (а) и времени быстрой ходьбы по тесту на прохождение 10 м (б)

Fig. 1. Changes in mobility according to the Timed Up and Go (TUG) test (a) and fast walking time in the 10-Meter Walk Test (b)

Таблица 2. Распределение взрослых пациентов с детским церебральным параличом по степени выраженности нарушений мобильности, n (%)

Table 2. Distribution of adult patients with cerebral palsy by severity of mobility impairments, n (%)

Период Period	Нет нарушений No impairments	Легкие нарушения Mild impairments	Умеренные нарушения Moderate impairments	Тяжелые нарушения Severe impairments
До реабилитации Before rehabilitation	5 (45)	6 (55)	0	0
После реабилитации After rehabilitation	8 (73)	3 (27)	0	0

Таким образом, анализ распределения пациентов показал, что, несмотря на выраженные двигательные нарушения (II–III уровень по GMFCS), функция мобильности до начала реабилитационных мероприятий была нарушена в легкой степени. При этом после курса реабилитации с применением роботизированного экзоскелета пациенты значительно улучшили свою мобильность, и доля пациентов, выполняющих тест менее чем за 10 с, выросла с 45 до 73 %.

Биомеханический анализ особенностей влияния роботизированной терапии с применением экзоскелета Remotion на ходьбу взрослых пациентов с ДЦП. С целью объективизации данных, полученных в результате тестирования по клиническим шкалам, нами было проведено исследование биомеханики циклической ходь-

бы по беговой дорожке до и после реабилитации. Первичный анализ данных фазовых характеристик шага показал высокую вариабельность нарушений, что было связано с разными видами нарушений функции ходьбы и различными патологическими паттернами. Это не позволило получить достоверных изменений фаз шага при анализе всей группы. С целью выявления базовых различий по характеристикам шага проведены расчеты индекса асимметрии (ИАс) фаз между правой и левой ногой. В литературе описано >12 вариантов расчета симметричности показателей биомеханики ходьбы [19]. В данном случае выбран способ, наиболее применимый для анализа симметричности фаз шага при парезе [20]. Формула расчета ИАс (в процентах) была адаптирована под задачи исследования:

$$\text{ИАс (\%)} = [\text{ФО}_{\text{прав}} - \text{ФО}_{\text{лев}} / 0,5 \times (\text{ФО}_{\text{прав}} + \text{ФО}_{\text{лев}})] \times 100,$$

где $\text{ФО}_{\text{прав}}$ — фаза опоры в правой ноге, $\text{ФО}_{\text{лев}}$ — фаза опоры в левой ноге.

По данным литературы, значимой асимметрией в биомеханических показателях ходьбы между правой и левой ногой принято считать показатели $>10\%$ (или $<90\%$ симметрии) [19]. Именно поэтому показатель ИАс $>10\%$ был определен в настоящем исследовании как значимая асимметрия фаз шага — асимметричная ходьба. В результате проведенного расчета все испытуемые были разделены на 2 группы в зависимости от степени асимметрии фаз шага до начала тренировок на экзоскелете: группу симметричной ходьбы ($n = 5$) и группу асимметричной ходьбы ($n = 5$). Общий анализ изменений асимметрии фаз шага после реабилитации с использованием экзоскелета не показал статистической значимости. Анализ выделенных групп продемонстрировал, что в группе асимметричной ходьбы после тренировок на экзоскелете статистически значимо снижалась степень выраженности асимметрии, выделенной по фазам шага между правой и левой ногой: Ме ИАс (до реабилитации) — 18 [13; 23] %; Ме ИАс (после реабилитации) — 4 [1; 4] % ($p = 0,04$). Также стоит отметить, что ввиду наличия у испытуемых до начала реабилитации умеренных нарушений асимметрии фаз шага у большинства (4 пациента из 5) после курса отмечалась полная нормализация показателей (ИАс после реабилитации $<10\%$).

С учетом выявленных биомеханических изменений нами был проведен дополнительный анализ клинических показателей теста «Встань и иди» и теста на прохождение 10 м в группах симметричной и асимметричной ходьбы (табл. 3).

Проведенный анализ показал, что время выполнения теста «Встань и иди» в группе асимметричной ходьбы является единственным достоверно меняющимся клиническим показателем.

С целью определения кинематических параметров движений суставов, повлиявших на нормализацию асимметрии ходьбы у пациентов, нами был проведен анализ следующих параметров для правой и левой ноги:

1. Максимальный угол сгибания в тазобедренном суставе.
2. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла сгибания в тазобедренном суставе.
3. Максимальный угол разгибания в тазобедренном суставе.
4. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла разгибания в тазобедренном суставе.
5. Максимальный угол отведения в тазобедренном суставе.
6. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла отведения в тазобедренном суставе.
7. Максимальный угол приведения в тазобедренном суставе.
8. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла приведения в тазобедренном суставе.
9. Максимальный угол сгибания в коленном суставе.
10. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла сгибания в коленном суставе.
11. Максимальный угол разгибания в коленном суставе.

Таблица 3. Изменение клинических показателей в группах симметричной и асимметричной ходьбы после курса реабилитации с применением роботизированного экзоскелета у студентов с детским церебральным параличом

Table 3. Changes in clinical parameters in the symmetric and asymmetric gait groups after a rehabilitation course using a robotic exoskeleton in students with cerebral palsy

Показатель Parameter	Группа с симметричным шагом ($n = 5$) Symmetric gait group ($n = 5$)		Группа с асимметричным шагом ($n = 5$) Asymmetric gait group ($n = 5$)	
	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Время прохождения дистанции в обуви с комфортной скоростью, с Time to complete the distance with comfortable speed in shoes, s	9 [8,17; 9,07]	6,33 [5,78; 7,71] $p = 0,07$	7,52 [7,77; 8,55]	6,08 [5,2; 7,6] $p = 0,5$
Время прохождения дистанции в обуви с максимальной скоростью, с Time to complete the distance with maximal speed in shoes, s	6,13 [5,88; 6,58]	4,6 [4,33; 6,25] $p = 0,13$	6,38 [6,13; 7,75]	5,59 [3,61; 7,21] $p = 0,2$
Тест «Встань и иди», с Time Up and Go test, s	9,37 [8,88; 10,13]	6,5 [6,32; 7,78] $p = 0,13$	9,42 [7,0; 11,47]	7,35 [4,85; 9,67] $p = 0,04$

Таблица 4. Изменение показателей кинематики движений суставов после курса реабилитации с применением роботизированного экзоскелета у студентов с детским церебральным параличом и асимметрией ходьбы

Table 4. Changes in joint kinematics parameters after a rehabilitation course using a robotic exoskeleton in students with cerebral palsy and gait asymmetry

Показатель Parameter	До реабилитации Before rehabilitation	После реабилитации After rehabilitation
Максимальный угол отведения в правом тазобедренном суставе Maximum abduction angle in the right hip joint	7,00 ± 0,81	3,76 ± 1,07 $p = 0,04$
Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла сгибания в правом тазобедренном суставе Step phase at which the maximum flexion angle in the right hip joint is achieved	81,04 ± 10,34	91,3 ± 1,36 $p = 0,04$
Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла разгибания в левом тазобедренном суставе Step phase at which the maximum extension angle in the left hip joint is achieved	75,98 ± 16,69	58,02 ± 1,22 $p = 0,04$
Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла отведения в правом тазобедренном суставе Step phase at which the maximum abduction angle in the right hip joint is achieved	65,24 ± 8,99	72,56 ± 10 $p = 0,04$
Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла разгибания в правом коленном суставе Step phase at which the maximum extension angle in the right knee joint is achieved	53,84 ± 19,61	37,94 ± 16,15 $p = 0,04$

12. Фаза шага, в которую происходит достижение значения максимального угла разгибания в коленном суставе.

При анализе показателей в группе ходьбы с асимметричным шагом отмечено статистически значимое улучшение кинематики движений суставов после проведенного курса реабилитации (табл. 4).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, статистически значимо изменились кинематические параметры максимального отведения правого тазобедренного сустава (уменьшились более чем в 2 раза), что в первую очередь свидетельствует о снижении выраженности компенсаторных движений. Остальные изменения отмечались не в базовых кинематических характеристиках движений в суставах во время ходьбы, а реализовывались в виде нормализации фаз шага, в которые амплитуда движений в суставе достигала своего максимального значения.

Обсуждение

Несмотря на то что применению экзоскелетов в тренировке функции ходьбы у пациентов с ДЦП посвящено большое количество исследований, согласно данным крупного метаанализа, роботизированные тренировки не имеют драматического преимущества в восстановлении функциональных возможностей перед стандартным методом реабилитации — кинезотерапией [21]. Тем не менее роботизированная механотерапия — один из базовых методов реабилитации, применяемых при двигательных нарушениях, в том числе обусловленных спастическими парезами нижних конечностей. Ее эффективность доказана при инсульте,

болезни Паркинсона, спинальных поражениях [7, 9, 10]. Суждение о ее недостаточной эффективности при ДЦП объясняется малым числом хорошо спланированных, рандомизированных контролируемых исследований. Практический опыт указывает на то, что роботизированная механотерапия занимает важное место в двигательной реабилитации. Ее основное преимущество перед индивидуальной лечебной гимнастикой со специалистом по физической реабилитации заключается в том, что робот обеспечивает плавный равномерный паттерн движений ног и необходимую для переобучения амплитуду в суставах, а также позволяет дополнительно дозировать с помощью системы поддержки тела нагрузку при ходьбе по поверхности. Совмещение роботизированных тренировок с беговой дорожкой синхронизирует локомоцию с заданной скоростью в обеих ногах и оказывает внешнее дополнительное воздействие на костно-мышечный аппарат и проприорецепцию.

По данным систематического обзора с метаанализом, однозначно показано положительное влияние роботизированной тренировки ходьбы на скорость, выносливость и общую двигательную функцию при ДЦП [13]. Однако в данном метаанализе рассматривались исследования пациентов с ДЦП младше 18 лет. Достаточной доказательной базы в пользу эффективности высокотехнологичной роботизированной реабилитации ходьбы у взрослых пациентов с этим заболеванием пока не накоплено.

Полученные нами клинические данные показали, что у взрослых пациентов с ДЦП на фоне проведения тренировок в роботизированном экзоскелете наблю-

дается значимое повышение мобильности по тесту «Встань и иди» и скорости быстрой ходьбы. Эти данные сопоставимы с результатами рандомизированных клинических исследований по применению носимых экзоскелетов при реабилитации детей [12], однако степень улучшения у взрослых оказалась менее выраженной. Описано, что максимальное улучшение двигательной функции у пациентов с ДЦП наблюдается в период полового созревания, когда реализуется эффект ускоренного роста, за счет которого происходит изменение биомеханики ходьбы [14]. В свою очередь, пациенты старшего возраста за счет снижения процессов нейропластичности и завершения процессов роста считаются достигшими максимального уровня физического восстановления [22].

Тем не менее отсутствие физической активности, в том числе специализированной реабилитации у совершеннолетних пациентов с ДЦП, способствует ухудшению результатов восстановления, достигнутых в детском возрасте. По аналогии с низкой физической активностью у здоровых лиц, у взрослых с ДЦП такое регрессирование становится еще более выраженным за счет дефицита мышечной массы [23], имеющихся нарушений функции нервной системы [24] и других структурных и функциональных дефицитов, связанных с заболеванием. Как показывают исследования с применением менее технологичных тренировок, у взрослых с ДЦП дополнительная физическая активность, направленная на восстановление нарушенных функций, приводит к улучшению физического состояния и клинических показателей [25], однако полученные нами данные позволяют судить о том, что в основе изменений лежат более глубокие с точки зрения биомеханики процессы. Меньший прирост степени улучшения связан с описанными выше процессами пластичности центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата у взрослых, однако абсолютно не означает того, что высокотехнологичные тренировки не показаны данной категории пациентов.

Таким образом, в ходе клинической оценки было продемонстрировано положительное влияние применяемых тренировок на параметры ходьбы. Отдельной задачей было вычлнить вклад именно роботизированной механотерапевтической тренировки в экзоскелете. Для этого мы применили биомеханический анализ движений.

При первоначальной обработке данных биомеханики ходьбы у всех пациентов в нашем исследовании статистически значимых изменений на фоне тренировок получено не было. Таким образом, стандартный подход к анализу ходьбы не позволил нам объяснить клинические эффекты роботизированных тренировок. Поэтому мы провели углубленный анализ литературы, что позволило обнаружить дополнительный биомеханический признак, на который чаще всего оказывает влияние роботизированная терапия ходьбы, — асим-

метрию фаз шага и движений суставов нижних конечностей, выражаемую в виде индекса [26–28].

Расчет показателя асимметрии фаз шага позволил разделить наших пациентов на 2 группы: с выраженной асимметрией шага (коэффициент >10) и без асимметрии шага (коэффициент <10). При оценке изменений параметров биомеханики было выявлено, что у пациентов с исходно выраженной асимметрией фазы шага на фоне проведения роботизированной механотерапии в экзоскелете отмечалось статистически значимое ее снижение, что сочеталось с улучшением фазовых характеристик сгибания, разгибания и отведения в тазобедренных суставах. Схожие изменения в кинематике движений тазобедренного сустава были продемонстрированы в описании клинического случая взрослого пациента с ДЦП и реабилитацией в экзоскелете [16].

Таким образом, нам удалось выявить биомеханические изменения, лежащие в основе положительной динамики клинических параметров ходьбы (в частности, уменьшения длины и увеличения частоты шага). Полученные данные доказывают эффективность курса реабилитации студентов с ДЦП с применением экзоскелета, синхронизированного с беговой дорожкой, которая выражается в гармонизации походки за счет сглаживания асимметрии. Такие же результаты были ранее получены в исследовании эффективности тренировок в экзоскелете у аналогичной группы испытуемых [15], однако исключительно по результатам клинической оценки. Полученные результаты изменения биомеханики движений подтверждают, что взрослым пациентам с ДЦП рекомендуется использование по показаниям (асимметрия шага) таких высокотехнологичных методов реабилитации, как роботизированная тренировка ходьбы на экзоскелетном комплексе Remotion. Это подтверждается статистически значимыми изменениями клинических характеристик (тест «Встань и иди»), полученными в группе асимметричной ходьбы. Ограниченность выборки нуждается в последующем увеличении числа испытуемых для подтверждения положительного влияния тренировки на клинические показатели в группе симметричной ходьбы.

Таким образом, проведенное нами исследование у взрослых пациентов (студентов Российского государственного университета социальных технологий) с ДЦП позволило не только продемонстрировать клиническую эффективность тренировок в носимых экзоскелетах (на примере Remotion), но и дополнительно выделить целевую группу пациентов с точки зрения изменений биомеханики ходьбы, имеющих значимую асимметрию фаз шага, персонализируя применение высокотехнологичной реабилитации.

Выводы

В результате проведенного исследования было показано, что высокотехнологичная реабилитация функции ходьбы на роботизированном экзоскелетном ком-

плексе эффективна даже на хронических стадиях ДЦП. Такие тренировки приводят к повышению мобильности и скорости ходьбы. Анализ биомеханики показал, что данные изменения обусловлены восстановлением симметрии фаз шага при исходной асимметрии. Оценка ИАс позволяет повысить эффективность высокотехнологичной реабилитации и персонализировать тренировки для молодых взрослых пациентов с ДЦП с клинически выраженной асимметрией фаз шага. Амбулаторная двигательная реабилитация у молодых взрослых пациентов с ДЦП на примере студентов выс-

шего учебного заведения возможна, целесообразна и эффективна.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является малый размер группы реабилитации в экзоскелете, что связано с большим количеством противопоказаний к применению роботизированной тренировки ходьбы. Однако полученные данные позволяют определить основные направления для продолжения настоящего исследования по применению высокотехнологичных тренировок у взрослых пациентов с ДЦП.

Л и т е р а т у р а / References

1. Детский церебральный паралич (ДЦП). Клинические рекомендации. Вестник восстановительной медицины 2017;16(3):91–114. Cerebral palsy. Clinical recommendations. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation 2017;16(3):91–114. (In Russ.).
2. Demont A., Gedda M., Lager C. et al. Implementable motor rehabilitation guidelines for individuals with cerebral palsy. Neurology 2022;16:99(7):283–97. DOI: 10.1212/WNL.17.09.2026200936
3. Шулындин А.В., Антипенко Е.А. Детский церебральный паралич у взрослых: современное состояние проблемы. Неврологический вестник 2017;XLIX(3):64–70. DOI: 10.17816/nb14089 Shulyndin A.V., Antipenko E.A. Cerebral palsy in adults. Current state of the problem. Nevrologicheskiy vestnik = Neurology Bulletin 2017;XLIX(3):64–70. (In Russ.). DOI: 10.17816/nb14089
4. Jeglinsky I., Surakka J., Carlberg E.B. et al. Evidence on physiotherapeutic interventions for adults with cerebral palsy is sparse: a systematic review. Clin Rehabil 2010;24(9):771–88. DOI: 10.1177/0269215510367969
5. Andersson C., Grooten W., Hellsten M. et al. Adults with cerebral palsy: walking ability after progressive strength training. Dev Med Child Neurol 2003;45:220–8. DOI: 10.1017/s0012162203000446
6. Eagleton M., Iams A., McDowell J. et al. The effects of strength training on gait in adolescents with cerebral palsy. Pediatr Phys Ther 2004;16:22–30. DOI: 10.1097/01.ppt.0000116781.00415.8e
7. Mehrholz J., Thomas S., Werner C. et al. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. Cochrane Database Syst Rev 2017;5(5):CD006185. DOI: 10.1002/14651858.CD006185.pub4
8. Mekki M., Delgado A.D., Fry A. et al. Robotic rehabilitation and spinal cord injury: a narrative review. neurotherapeutics 2018;15(3):604–17. DOI: 10.1007/s13311-018-0642-3
9. Furnari A., Calabro R.S., De Cola M.C. et al. Robotic-assisted gait training in Parkinson's disease: a three-month follow-up randomized clinical trial. Int J Neurosci 2017;127(11):996–1004. DOI: 10.1080/00207454.2017.1288623
10. Russo M., Dattola V., De Cola M.C. et al. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. Int J Rehabil Res 2018;41(2):166–72. DOI: 10.1097/MRR.17.09.2026000270
11. Pool D., Valentine J., Taylor N.F. et al. Locomotor and robotic assistive gait training for children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2021;63(3):328–35. DOI: 10.1111/dmcn.14746
12. Choi J.Y., Kim S.K., Hong J. et al. Overground gait training with a wearable robot in children with cerebral palsy: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2024;7(7):e2422625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.22625
13. Carvalho I., Pinto S.M., Chagas D.D.V. et al. Robotic gait training for individuals with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2017;98(11):2332–44. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.06.018
14. Klobucká S., Klobucký R., Kollár B. Effect of robot-assisted gait training on motor functions in adolescent and young adult patients with bilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial. Neurorehabilitation 2020;47(4):495–508. DOI: 10.3233/NRE-203102
15. Ueno T., Watanabe H., Kawamoto H. et al. Feasibility and safety of Robot Suit HAL treatment for adolescents and adults with cerebral palsy. J Clin Neurosci 2019;68:101–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.026
16. Patritti B.L., Straudi S., Deming L.C. et al. Robotic gait training in an adult with cerebral palsy: a case report. PMR 2010;2(1):71–5. DOI: 10.1016/j.pmrj.2009.10.012
17. Podsiadlo D., Richardson S.. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991;39(2):142–8. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
18. De Baptista C.R.J.A., Vicente A.M., Souza M.A. et al. Methods of 10-meter walk test and repercussions for reliability obtained in typically developing children. Rehabil Res Pract 2020;2020:4209812. DOI: 10.1155/2020/4209812
19. Parkinson A.O., Apps C.L., Morris J.G. et al. The calculation, thresholds and reporting of inter-limb strength asymmetry: a systematic review. J Sports Sci Med 2021;20(4):594–617. DOI: 10.52082/jssm.2021.594
20. Patterson K.K., Gage W.H., Brooks D. et al. Evaluation of gait symmetry after stroke: a comparison of current methods and recommendations for standardization. Gait Posture 2010;31(2):241–6. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2009.10.014
21. Conner B.C., Remec N.M., Lerner Z.F. Is robotic gait training effective for individuals with cerebral palsy? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rehabil 2022;36(7):873–82. DOI: 10.1177/02692155221087084
22. Turk M.A. Health, mortality, and wellness issues in adults with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2009;51(4):24–9. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03429.x
23. Shortland A. Muscle deficits in cerebral palsy and early loss of mobility: can we learn something from our elders? Dev Med Child Neurol 2009;51(4):59–63. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03434.x
24. Rose J., McGill K.C. Neuromuscular activation and motor-unit firing characteristics in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2005;47:329–36. DOI: 10.1017/s0012162205000629
25. Peterson M.D., Lukasik L., Muth T. et al. Recumbent cross-training is a feasible and safe mode of physical activity for significantly motor-impaired adults with cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 2013;94(2):401–7. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.09.027
26. Tanaka H., Nankaku M., Nishikawa T. et al. Spatiotemporal gait characteristic changes with gait training using the hybrid assistive limb for chronic stroke patients. Gait Posture 2019;71:205–10. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.05.003

27. Seo J.S., Yang H.S., Jung S. et al. Effect of reducing assistance during robot-assisted gait training on step length asymmetry in patients with hemiplegic stroke: a randomized controlled pilot trial. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(33):e11792. DOI: 10.1097/MD.17.09.2026011792
28. Nedergard H., Arumugam A., Sandlund M. et al. Effect of robotic-assisted gait training on objective biomechanical measures of gait in persons post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil* 2021;18(1):64. DOI: 10.1186/s12984-021-00857-9

Вклад авторов

А.Е. Слотина: разработка дизайна исследования, клиническая и биомеханическая оценка пациентов, статистический анализ данных, разработка плана и концепции статьи, анализ литературы, написание и редактирование текста рукописи;
 А.С. Глухов: проведение тренировок на роботизированном экзоскелетном комплексе Remotion;
 А.Н. Островский: отбор пациентов в исследование, курация исследования в Российском государственном университете социальных технологий;
 К.А. Саргсян, Л.А. Савин: отбор и клиническое обследование пациентов для выявления противопоказаний к применению роботизированной терапии, редактирование рукописи;
 Е.С. Иконникова, О.А. Кириченко: написание текста рукописи;
 С.Н. Иллариошкин, И.В. Михалёв: курация исследования;
 Н.А. Супонева: разработка дизайна и плана исследования, курация исследования со стороны Российского центра неврологии и нейронаук, написание и редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

A.E. Slotina: research design development, statistical data analysis, development of the article's plan and concept, literature review and analysis, article writing and editing;
 A.S. Glukhov: training sessions on the Remotion robotic exoskeleton system;
 A.N. Ostrovskiy: patient recruitment for the study, study coordination at Russian State University of Social Technologies;
 K.A. Sargsyan, L.A. Savin: screening and clinical evaluation of patients to identify contraindications to robot-assisted therapy, article editing;
 E.S. Ikonnikova, O.A. Kirichenko: article writing;
 S.N. Illarioshkin, I.V. Mikhalyov: study coordination;
 N.A. Suponeva: research design development, study coordination at Russian Center of Neurology and Neurosciences, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Слотина / A.E. Slotina: <https://orcid.org/0000-0003-1395-6645>
 А.С. Глухов / A.S. Glukhov: <https://orcid.org/0009-0006-1033-9771>
 А.Н. Островский / A.N. Ostrovskiy: <https://orcid.org/0000-0001-5666-658X>
 К.А. Саргсян / K.A. Sargsyan: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2161>
 Л.А. Савин / L.A. Savin: <https://orcid.org/0000-0002-3557-8780>
 Е.С. Иконникова / E.S. Ikonnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6836-4386>
 О.А. Кириченко / O.A. Kirichenko: <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>
 С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>
 И.В. Михалёв / I.V. Mikhalyov: <https://orcid.org/0000-0002-1725-3114>
 Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

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. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (протокол № 9-4/25 от 20.10.2025). 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. 9-4/25 dated October 20, 2025). All patients provided their voluntary written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.06.2026. **Принята к публикации:** 15.07.2026. **Опубликована онлайн:** 17.09.2026.

Article submitted: 13.06.2026. **Accepted for publication:** 15.07.2026. **Published online:** 17.09.2026.

Валидационное исследование шкалы общей оценки ограничений при нейропатии (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS) в России

Д.С. Царегородцев¹, Д.Г. Юсупова¹, С.Н. Морозова¹, Д.А. Гришина¹, А.Б. Зайцев², А.А. Зимин¹, Н.В. Полехина¹, Р. Стокли³, М.В. Кротенкова¹, Н.А. Супонева¹

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

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

³Университет Ланкашира; Великобритания, PR1 2HE Престон, Файлд Роуд

Контакты: Дмитрий Сергеевич Царегородцев tsaregorodtsev.dmitri@yandex.ru

Введение. Полинейропатии представляют собой гетерогенную группу заболеваний периферической нервной системы, сопровождающихся сенсорными и двигательными нарушениями, нередко приводящими к инвалидизации. Для оценки степени функциональных ограничений необходимы валидированные шкалы. Шкала общей оценки ограничений при нейропатии (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS), несмотря на свое широкое международное применение, не валидирована на российской популяции.

Цель исследования – лингвокультурная адаптация оригинальной версии ONLS и оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с полинейропатиями: наследственной моторно-сенсорной нейропатией ($n = 30$), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией ($n = 15$) и диабетической полинейропатией ($n = 15$). Методика работы предусматривала лингвокультурную адаптацию шкалы (с участием 15 пациентов на пилотном этапе), а также анализ ее надежности, валидности и чувствительности к изменениям.

Результаты. В результате исследования разработана русскоязычная версия ONLS. Инструмент продемонстрировал высокую содержательную и критериальную валидность со шкалой INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) ($r = 0,99$), отличную межэкспертную согласованность и воспроизводимость (внутриклассовый коэффициент корреляции составил 0,97 и 0,99 соответственно), а также высокую чувствительность к изменениям у пациентов с хроническими воспалительными демиелинизирующими полинейропатиями (стандартизированное среднее изменение показателя = $-0,72$; $d = 0,83$).

Выводы. Русскоязычная версия ONLS обладает высокими психометрическими характеристиками и может быть рекомендована для оценки функциональных ограничений у пациентов с полинейропатиями различной этиологии в клинической и научной практике.

Ключевые слова: полинейропатия, шкала общей оценки ограничений при нейропатии, валидация, функциональные ограничения, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, наследственная моторно-сенсорная нейропатия, диабетическая полинейропатия

Для цитирования: Царегородцев Д.С., Юсупова Д.Г., Морозова С.Н. и др. Валидационное исследование шкалы общей оценки ограничений при нейропатии (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS) в России. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):21–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-21-31>

Validation study of the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) in Russia

D.S. Tsaregorodtsev¹, D.G. Yusupova¹, S.N. Morozova¹, D.A. Grishina¹, A.B. Zaytsev², A.A. Zimin¹, N.V. Polekhina¹, R. Stockley³, M.V. Krotenkova¹, N.A. Suponeva¹

¹Russian Center of Neurology and Neurosciences; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

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

³University of Lancashire; Fylde Road, Preston PR1 2HE, United Kingdom

Contacts: Dmitriy Sergeevich Tsaregorodtsev tsaregorodtsev.dmitri@yandex.ru

Background. Polyneuropathies are a heterogeneous group of peripheral nervous system disorders associated with sensory and motor impairment and often leading to disability. Validated assessment tools adapted to specific populations are required to evaluate functional limitations. Although the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) is widely used internationally, it has not been validated in a Russian-speaking population.

Aim. To perform cross-cultural adaptation of the original ONLS and to evaluate the psychometric properties of the developed Russian-language version.

Materials and methods. The study enrolled 60 patients with polyneuropathies: hereditary motor and sensory neuropathy (30 patients), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (15 patients), and diabetic polyneuropathy (15 patients). The methodology included cross-cultural adaptation of the scale (involving 15 patients in the pilot phase), as well as analysis of its reliability, validity, and sensitivity.

Results. A Russian-language version of the ONLS was developed. The tool demonstrated high content validity and criterion validity against the INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) scale ($r = 0.99$), excellent inter-rater reliability and test-retest reliability (intraclass correlation coefficient is 0.97 and 0.99, respectively), as well as high sensitivity in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies (standardized response mean -0.72 ; Cohen's $d = 0.83$).

Conclusion. The Russian-language version of the ONLS possesses strong psychometric properties and can be recommended for evaluating functional limitations in patients with polyneuropathies of various etiologies in both clinical and research settings.

Keywords: polyneuropathy, Overall Neuropathy Limitations Scale, validation, functional limitations, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, hereditary motor and sensory neuropathy, diabetic polyneuropathy

For citation: Tsaregorodtsev D.S., Yusupova D.G., Morozova S.N. et al. Validation study of the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2026;16(2):21–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-21-31>

Введение

Полинейропатии (ПНП) — это обширная группа заболеваний, отличающихся по этиологии и механизму развития, объединенных общим органом-мишенью — периферической нервной системой. Распространенность данной серьезной с точки зрения социального благополучия патологии в общей популяции варьирует, по разным данным, от 2 до 7 % [1, 2].

В зависимости от причины возникновения ПНП могут быть разделены на наследственные и приобретенные (на фоне соматических болезней, дефицитарные, воспалительные, токсические, инфекционные, паранеопластические, идиопатические и др.) [3].

Наиболее часто ПНП имеют типичный паттерн поражения — симметричное вовлечение дистальных отделов конечностей, который характерен как для приобретенных (в том числе хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и диабетической ПНП), так и наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН) [4]. Наиболее типичными проявлениями ПНП являются онемение, парестезия и боль, а также мышечная слабость, которые, постепенно прогрессируя, могут приводить к инвалидизации различной степени выраженности [5]. В связи с этим немаловажным в клинической практике врачей-неврологов является наличие инструмента-

рия для стандартизированной оценки выраженности инвалидизации. Для этих целей в отечественной и международной практике используются различные шкалы и опросники [6–8]. В настоящее время, несмотря на широкое применение международных шкал в отечественной медицине, лишь для части из них проводилось полноценное валидационное исследование на когорте российских пациентов. Так, в России валидированы шкалы Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT), Medical Research Council sum score (MRCss), Neuropathy Impairment Score (NIS), опросник Chronic Acquired Polyneuropathy — Patient-reported Index (CAP-PRI) для применения в оценке функциональных ограничений у пациентов с диагностированными ПНП дизиммунного генеза [9–12]. Однако оценка степени выраженности клинических проявлений ПНП, влияющих на повседневную активность пациентов, необходима и при первичном осмотре, когда точный генез заболевания еще не ясен. Зарубежными исследователями разработаны различные шкалы, которые способны помочь клиницисту в данном вопросе, одной из них является шкала общей оценки ограничений при нейропатии (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS). Ее применение целесообразно и для мониторинга прогрессирования заболевания, оценки эффективности лечения [13, 14]. По своей сути ONLS представляет

собой модификацию шкалы Overall Disability Sum Score (ODSS) и включает 2 компонента: оценку функции верхних конечностей (0–5 баллов) на основании способности пациента выполнять целенаправленные действия и оценку функции нижних конечностей (0–7 баллов) в зависимости от уровня двигательной активности, включая ходьбу, подъем по лестнице и бег.

Первоначальная валидация ONLS была проведена на выборке из 100 пациентов с ПНП различной этиологии, преимущественно дизиммунного генеза (ХВДП, синдром Гийена–Барре, парапротеинемическая ПНП) [15]. Результаты показали высокую корреляцию ONLS с другими клиническими шкалами и тестами, такими как шкалы ODSS и MRCss, тест 10-метровой ходьбы, опросник качества жизни SF-36. В дальнейшем эффективность применения ONLS была подтверждена в исследовании с более крупной когортой пациентов с НМСН [16].

В настоящее время накоплено достаточное количество клинических и научных данных, позволяющих утверждать, что ONLS может считаться валидированным инструментом для количественной оценки функциональных ограничений у пациентов с ПНП различного генеза [17, 18]. В связи с этим остается актуальным вопрос проведения валидационного исследования данной шкалы на российской популяции и дальнейшего использования ее в клинической практике и научных исследованиях.

Цель работы — лингвокультурная адаптация оригинальной версии ONLS и последующая оценка психометрических свойств разработанной русскоязычной версии шкалы.

Материалы и методы

Дизайн исследования был согласован с доктором Rachel C. Stockley, физиотерапевтом и доцентом в области восстановления и реабилитации после инсульта в Университете Ланкашира в Лондоне, одной из разработчиков оригинальной шкалы. Для проведения валидационного исследования была получена лицензия (№ 5992851277758) от издательства British Medical Journal, публикующего Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (протокол № 10-8/23 от 20.12.2023), все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании приняло участие 60 пациентов с хроническими ПНП различного генеза:

- 15 пациентов с генетически подтвержденной НМСН демиелинизирующего типа;
- 15 пациентов с генетически подтвержденной НМСН аксонального типа;
- 15 пациентов с ХВДП с полным соответствием диагностическим критериям Европейской акаде-

мии неврологии и Общества периферических нервов (EAN/PNS) от 2021 г., при длительности заболевания не более 5 лет и отсутствии спонтанной ремиссии;

- 15 пациентов с подтвержденной диабетической ПНП.

В случае отказа пациента от участия в исследовании или декомпенсации сопутствующих соматических патологий испытуемый исключался из дальнейших этапов исследования.

Исследование состояло из 2 этапов: лингвокультурной адаптации ONLS и последующей оценки психометрических свойств русскоязычной версии шкалы. Оба этапа проводились в соответствии с методологическими стандартами COSMIN (Consensus-based Standards for the Selection of Health Measurement Instruments), определяющими требования к процедурам перевода и адаптации медицинских измерительных инструментов, а также к оценке их надежности, валидности и чувствительности к изменениям [19].

Лингвокультурная адаптация выполнялась с целью приспособления оригинального текста к культурным и языковым особенностям русскоязычной популяции. В рамках данного этапа проводился прямой перевод оригинальной версии шкалы 2 независимыми медицинскими переводчиками. Полученные варианты в дальнейшем были согласованы между собой, после чего была создана промежуточная русскоязычная версия шкалы, представленная 2 носителям английского языка с профильным медицинским образованием для обратного перевода. Все полученные варианты были рассмотрены экспертной комиссией, в состав которой вошли медицинский переводчик — лингвист, неврологи, нейрофизиологи и медицинский статистик, по результатам заседания была утверждена предварительная русскоязычная версия шкалы для проведения пилотного тестирования.

Пилотное тестирование проводилось на 15 пациентах с хроническими ПНП (8 участников с НМСН 1-го типа и 7 — с ХВДП). Все участники были носителями русского языка. Оценка по шкале проводилась 2 независимыми исследователями с интервалом 30–40 мин. Сложностей при понимании и интерпретации шкалы у исследователей не возникло. В процессе пилотного тестирования текст шкалы не претерпел значимых изменений.

На 2-м этапе исследования оценивались психометрические показатели шкалы: надежность, валидность и чувствительность. Оценка по ONLS проводилась 2 исследователями, ее результаты в соответствии с хронологическим порядком обозначались как «A1» — исходная оценка 1-м исследователем, «B1» — исходная оценка 2-м исследователем, «A2» — 2-я оценка 1-м исследователем и «A3» — 3-я оценка 1-м исследователем. Первым исследователем также проводилась оценка по шкале INCAT, условно обозначенная как «A1b».

Анализируемые данные ONLS соответствовали нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова $D = 0,124$, $p = 0,26$), что позволило использовать параметрические методы статистического анализа.

Надежность — это свойства шкалы, характеризующие ее устойчивость к ошибкам измерения. В настоящем исследовании среди параметров надежности были оценены межэкспертная согласованность и воспроизводимость. Межэкспертная согласованность отражает сопоставимость результатов между 2 специалистами (A1–B1), а воспроизводимость позволяет определить корреляцию между результатами теста и ретеста, проведенного через определенное количество времени (A1–A2). В данном исследовании повторная оценка производилась через 2 ч. Для оценки параметров рассчитывался внутрикласовый коэффициент корреляции (Intraclass Correlation Coefficient, ICC).

Валидность — это способность шкалы оценивать именно те характеристики, для которых проводилась ее разработка. В рамках настоящего исследования были оценены содержательная и критериальная валидность ONLS. Под содержательной валидностью понимается соответствие пунктов шкалы содержательной компоненте; данный параметр подвергался экспертной оценке. Критериальная валидность, в свою очередь, предполагает наличие внешнего критерия, корреляция с которым определяет валидность шкалы. В данном исследовании проводилось определение корреляции результатов оценки степени инвалидизации по ONLS с результатами оценки по шкале INCAT (A1–A1b) с применением коэффициента корреляции Пирсона.

Чувствительность — характеристика шкалы, отражающая изменения состояния пациента в течение относительно длительного промежутка времени. В настоящем исследовании повторная оценка проводилась в пределах 3–6 мес после первичной оценки (A3–A1). С учетом отличающегося течения ПНП при различной этиологии и наличия патогенетического лечения в ходе исследования у части пациентов для корректной оценки чувствительности было принято решение о разделении единой выборки на подгруппы: НМСН ($n = 30$), ХВДП ($n = 15$) и диабетическая ПНП ($n = 15$).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics v.27.0 (IBM, США).

Результаты

По результатам пилотного тестирования на небольшой выборке пациентов ($n = 15$) и в ходе повторного заседания экспертной комиссии была утверждена итоговая русскоязычная версия ONLS (см. приложение).

При расчете репрезентативности (уровень мощности 0,8 и уровень статистической значимости $p < 0,05$) было показано, что объем выборки ($n = 60$) достаточен для проведения данного исследования.

Валидность. В ходе экспертной оценки, проведенной в рамках исследования содержательной валидности, получено высокое значение показателя — 8,4 балла из 10. Русскоязычная версия ONLS показала сильную положительную корреляцию с ранее валидированной русскоязычной версией шкалы INCAT ($r = 0,99$; $p < 0,001$), что подтверждает ее высокую критериальную валидность.

Надежность. Шкала показала отличную степень межэкспертной согласованности и воспроизводимости — ICC был равен 0,97 и 0,99 соответственно. Также была показана высокая степень корреляции между подшкалами ONLS для оценки функций верхних и нижних конечностей ($r = 0,87$; $p < 0,001$), что указывает на тесную связь функциональных ограничений в руках и ногах.

Чувствительность. Шкала продемонстрировала высокую чувствительность к изменениям у пациентов в группе ХВДП ($p = 0,014$; стандартизированное среднее изменение показателя (standardized response mean, SRM) = $-0,72$; $d = 0,83$), что указывает на хорошую способность выявлять клиническое улучшение на фоне проводимой терапии. Низкая чувствительность отмечена при оценке изменений у пациентов с НМСН ($p = 0,184$; SRM = $0,36$; $d = 0,4$) и диабетической ПНП ($p = 0,582$; SRM = $0,26$; $d = 0,46$), что коррелировало с данными клинического осмотра и, вероятно, было связано с относительно более стабильным течением ПНП при данных этиологических причинах.

Полученные в ходе исследования данные, отражающие психометрические показатели русскоязычной версии ONLS, представлены в табл. 1.

Обсуждение

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокие психометрические характеристики русскоязычной версии ONLS, что подтверждает возможность ее использования для оценки функциональных ограничений у пациентов с ПНП различной этиологии. Полученные результаты сопоставимы с данными оригинальных исследований и зарубежных работ по валидации.

В ходе исследования в рамках экспертной процедуры была подтверждена высокая содержательная валидность шкалы. Этот результат сопоставим с данными оригинальной работы R.C. Graham и R.A. Hughes, в которой 15 неврологов дали положительную оценку клинической применимости и содержательной валидности ONLS, отметив ее преимущества по сравнению с исходным инструментом — шкалой ODSS. В частности, было показано, что ONLS обладает лучшей содержательной валидностью и в меньшей степени подвержена эффекту «потолка» [15].

Русскоязычная версия ONLS продемонстрировала высокую критериальную валидность: коэффициент корреляции с ранее валидированной русскоязычной

Таблица 1. Психометрические показатели русскоязычной версии шкалы общей оценки ограничений при нейропатии
Table 1. Psychometric properties of the Russian-language version of the Overall Neuropathy Limitations Scale

Показатель Parameter	Элементы показателя Parameters elements	Метод оценки Evaluation method	Пороговое значение показателя Treshold value	Результат Result	
				Значение Value	<i>p</i>
Валидность Validity	Содержательная валидность Content validity	Экспертная оценка Expert assessment	≥7/10	8,4/10	
	Критериальная валидность (A1–A1b) Criterion validity (A1 – A1b)	Коэффициент корреляции Пирсона Pearson correlation coefficient	≥0,8	0,99	<0,001
Надежность Reliability	Межэкспертная согласованность (A1–B1) Interrater agreement (A1–B1)	Внутриклассовый коэффициент корреляции Intraclass correlation coefficient	≥0,7	0,97	<0,001
	Воспроизводимость (A1–A2) Test-retest reliability (A1–A2)	Внутриклассовый коэффициент корреляции Intraclass correlation coefficient	≥0,7	0,99	<0,001
Чувствительность Sensitivity	Чувствительность (A3–A1) Sensitivity (A3–A1)		Подгруппа Subgroup		
			НМСН HMSN	ХВДП CIDP	Диабетическая полинейропатия Diabetic polyneuropathy
		t-критерий t-test	0,184	0,014	0,582
		Стандартизированное среднее изменение показателя Standardized response mean	0,36	–0,72	0,26
		Размер эффекта d Коэна Cohen’s d effect size	0,4	0,83	0,46

Примечание. НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

Note. HMSN – hereditary motor and sensory neuropathy; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

версией шкалы INCAT составил $r = 0,99$ ($p < 0,001$), что закономерно, учитывая, что ONLS является прямой модификацией шкалы ODSS, разработанной группой INCAT. Это согласуется с данными литературы: в оригинальном исследовании R.C. Graham и R.A. Hughes была показана высокая корреляция между ONLS и ODSS ($r = 0,97$) [15]. Подшкала верхних конечностей в ONLS считается эквивалентной соответствующей подшкале INCAT, ключевое структурное отличие ONLS заключается в более детальной оценке функции нижних конечностей – шкала для них составляет от 0 до 7 баллов (против 0–5 баллов в INCAT). В частности, ONLS фиксирует способность к бегу и подъему по лестнице,

что обуславливает более высокую чувствительность шкалы к выявлению незначительных, но клинически значимых изменений. Кроме того, INCAT адаптирована и валидирована для оценки функциональных нарушений у пациентов с дизиммунными ПНП, тогда как ONLS изначально была валидирована на когорте пациентов с различными ПНП, как воспалительного, так и невоспалительного генеза. В настоящее время ONLS применяется в клинических исследованиях при НМСН, РОЕМС-синдроме, хронической идиопатической аксональной ПНП, наследственной транзитеритиновой амилоидной ПНП и др., однако специальной психометрической валидации в этих группах

в том объеме, в каком она была выполнена для групп пациентов с синдромом Гийена–Барре и ХВДП, не проводилось [16, 20–22]. Исключение составляет НМСН, при которой была отдельно оценена надежность ONLS [16]. При остальных нозологиях шкала используется на основании ее концептуальной применимости ко всем ПНП. Таким образом, структурные особенности ONLS и накопленный клинический опыт делают ее более пригодной для динамического наблюдения в рутинной клинической практике при ПНП различной этиологии. Шкала INCAT в то же время сохраняет преимущество в клинических исследованиях дисиммунных ПНП благодаря обширной доказательной базе и стандартизованному порогу минимально значимого изменения.

Шкала ONLS продемонстрировала высокую межэкспертную согласованность и воспроизводимость: ICC = 0,97 и 0,99 соответственно. Полученные значения согласуются с данными оригинального исследования, в котором 2 независимых эксперта также достигли практически идеального согласия (ICC = 0,97), при этом расхождение в оценках зафиксировано лишь в 1 из 20 случаев [15].

Помимо этого была выявлена высокая степень корреляции между подшкалами ONLS для оценки функции верхних и нижних конечностей ($r = 0,87$; $p < 0,001$), что указывает на то, что функциональные ограничения в руках и ногах тесно связаны и выражены примерно в равной степени. Эти данные согласуются с результатами исследования Y.A. Rajabally и соавт., которые при анализе порога минимально значимого изменения показали, что пороговое значение изменения для ONLS составляет 1 балл, что также отражает унитарную природу конструктора шкалы [23]. Тем не менее следует учитывать, что подшкалы ONLS обладают разными диапазонами баллов (0–5 для верхних конечностей и 0–7 для нижних конечностей), кроме того, при различных видах ПНП возможно неравномерное вовлечение конечностей в патологический процесс, поэтому получаемые результаты должны интерпретироваться с осторожностью.

Шкала ONLS продемонстрировала высокую чувствительность к изменениям у пациентов с ХВДП, что указывает на хорошую способность выявлять клиническое улучшение на фоне проводимой терапии. Величина стандартизованного среднего изменения показателя (SRM = $-0,72$) у пациентов с ХВДП приближается к значению высокой чувствительности (SRM $\geq 0,8$). Отрицательное значение коэффициента обусловлено направленностью изменений (снижение баллов соответствует улучшению состояния пациентов). По абсолютной величине данный показатель сопоставим с результатами оригинального исследования (SRM = $0,76$); отличие в направленности изменений может быть обусловлено более этиологически однородной выборкой и более ранним повторным обследо-

ванием пациентов в нашем исследовании [15]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, в которых ONLS и родственные ей шкалы успешно применялись для оценки ответа на лечение у пациентов с ХВДП, получавших иммуноглобулины и глюкокортикостероиды [24].

В систематическом анализе клинической практики, проведенном Y.A. Rajabally и соавт., установлено, что среднее время до достижения максимального эффекта лечения у пациентов с ХВДП составляет 12,1 (1–36) мес, что свидетельствует о динамичности заболевания, которую ONLS должна быть способна отражать [24]. Полученные нами данные подтверждают, что русскоязычная версия ONLS справляется с этой задачей.

В то же время при НМСН и диабетической ПНП чувствительность шкалы к изменениям оказалась низкой, что может быть обусловлено особенностями течения данных нейропатий. Так, НМСН характеризуется медленным прогрессированием. В клинических исследованиях, изучавших влияния различных препаратов на течение заболевания у пациентов с НМСН 1А-типа, было показано, что большинство шкал демонстрируют низкую чувствительность даже в течение 2-летнего периода наблюдения [14, 25]. Аналогично при диабетической ПНП прогрессирование заболевания весьма медленное: данные Рочестерского исследования диабетической нейропатии (RDNS) показали, что в среднем у пациентов с диабетической ПНП отмечается ухудшение лишь на 0,85 балла по шкале NIS(LL)+7 в год [26]. Принимая во внимание тот факт, что у большинства пациентов с диабетической ПНП применяется преимущественно симптоматическое лечение, которое не влияет на патогенез заболевания, низкую чувствительность ONLS в этой группе следует рассматривать не как недостаток шкалы, а как отражение реального, стабильного клинического течения болезни.

Несмотря на полученные результаты, подтверждающие высокие психометрические характеристики русскоязычной версии ONLS, следует признать, что оригинальная версия ONLS имеет ряд общих для подобных инструментов ограничений: она не оценивает такие важные параметры, как чувство усталости, выраженность болевого синдрома и вегетативных нарушений, что снижает степень полноты оценки состояния пациентов с ПНП. Ряд авторов указывает на это как на принципиальное ограничение шкал данного класса [27].

Выводы

Наличие простых и универсальных инструментов оценки функциональных ограничений, ассоциированных с ПНП, позволяет объективизировать получаемые клинические данные и тем самым улучшить преемственность в оказании медицинской помощи. Результаты нашего исследования подтверждают, что русскоязычная версия ONLS обладает высокими валидностью и надежностью, а у пациентов с ХВДП — и хорошей

чувствительностью к изменениям. Низкая чувствительность к изменениям при НМСН и диабетической ПНП обусловлена, по всей видимости, медленным и стабильным течением этих нейропатий, что не является

специфическим недостатком инструмента. Результаты проведенного валидационного исследования обосновывают применение русскоязычной версии ONLS в отечественных клинической и научной практике.

Приложение
Supplement

Русскоязычная версия шкалы общей оценки ограничений при нейропатии
(Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS)
Russian-language version of the Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

Инструкция: для проведения оценки исследователь должен не только задать вопросы пациенту, но и понаблюдать за ним. Следует обращать внимание не только на те нарушения, которые вызваны полинейропатией, ограничивающей функции, но и на нарушения, вызванные иными заболеваниями.

Instructions: to perform the assessment, the investigator should not only question the patient, but also observe them. Attention should be paid not only to impairments caused by polyneuropathy that limit function, but also to impairments resulting from other conditions.

Оценка функции верхних конечностей Arm scale			
Есть ли у пациента симптомы в руках, например: покалывание, онемение или слабость? (Если нет, переходите к оценке функции нижних конечностей.) Does the patient have any symptoms in their hands or arms, e. g. tingling, numbness or weakness? (If no, go to legs section.)	Да Yes	Нет No	
Может ли пациент: Is the patient affected in their ability to:	Ограничений нет Not affected	Ограничения есть, но функция сохраняется Affected but not prevented	Не может Prevented
Мыть и расчесывать волосы Wash and brush their hair	☐	☐	☐
Поворачивать ключ в замке Turn a key in a lock	☐	☐	☐
Пользоваться ножом и вилок одновременно (или ложкой, если нож и вилка не используются) Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	☐	☐	☐
Застегивать/расстегивать пуговицы или молнии Do or undo buttons or zips	☐	☐	☐
Надевать одежду без пуговиц или молний на верхнюю часть тела Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	☐	☐	☐
Если выполнение всех этих действий нарушено, может ли пациент выполнять целенаправленные движения руками? If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms?	Да Yes	Нет No	Неприменимо Not applicable

Баллы для оценки функции верхних конечностей

Arms grade score

0 = Норма

0 = Normal

1 = Незначительные симптомы в одной руке или обеих руках, не влияющие на выполнение любого из перечисленных действий

1 = Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed

2 = Нарушения в одной руке или обеих руках, влияющие на выполнение любого из перечисленных действий, но не препятствующие его выполнению

2 = Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed

- 3 = Нарушения в одной руке или обеих руках, препятствующие выполнению по крайней мере одного из (но не всех) перечисленных действий
 3 = Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed
 4 = Нарушения в обеих руках, препятствующие выполнению всех перечисленных действий; выполнение целенаправленных движений все еще возможно
 4 = Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible
 5 = Нарушения в обеих руках, препятствующие выполнению любых целенаправленных движений
 5 = Disability in both arms preventing all purposeful movements

Оценка функции нижних конечностей Legs scale			
	Да Yes	Нет No	Неприменимо Not applicable
Пациенту трудно подниматься по лестнице или бегать? Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	☐	☐	☐
Испытывает ли пациент трудности при ходьбе? Does the patient have difficulty with walking?	☐	☐	☐
Выглядит ли походка пациента измененной? Does their gait look abnormal?	☐	☐	☐
Каким образом пациент передвигается на расстояние около 10 м? How do they mobilise for about 10 metres (i. e. 33 feet)?			
Без помощи Without aid	☐	☐	☐
С односторонней опорой на трость/костыль или держась за руку/локоть другого человека With one stick or crutch or holding to someone's arm	☐	☐	☐
С двухсторонней опорой на трости/костыли или с опорой на одну трость/один костыль, а с другой стороны с поддержкой человека либо опорой на ходунки With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	☐	☐	☐
С использованием инвалидного кресла With a wheelchair	☐	☐	☐
Если пациент использует инвалидное кресло, может ли он встать и пройти 1 м с посторонней помощью одного человека? If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 meter with the help of one person?	☐	☐	☐
Если пациент не может выполнять вышеуказанные действия, способен ли он производить целенаправленные движения ногами, например, менять положение ног в постели? If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, e. g. reposition legs in bed?	☐	☐	☐
Использует ли пациент ортезы/бандажи голеностопного сустава? (Если да, укажите, для какой ноги: правой или левой.) Does the patient use ankle foot orthoses/braces? (If yes, please indicate, right or left.)	☐	☐	☐

Баллы для оценки функции нижних конечностей
Legs grade score

- 0 = Ходьба/подъем по лестнице/бег не нарушены
 0 = Walking/climbing stairs/running not affected
 1 = Ходьба/подъем по лестнице/бег нарушены, но походка не выглядит измененной
 1 = Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal
 2 = Ходит самостоятельно, но походка изменена
 2 = Walks independently but gait looks abnormal
 3 = Для прохождения 10 м требуется односторонняя опора (трость, костыль или опора на одну руку другого человека)
 3 = Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)

- 4 = Для прохождения 10 м требуется двусторонняя опора (две трости, костыли, трость и опора на руку другого человека или ходунки)
4 = Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)
5 = Для перемещения на 10 м требуется инвалидное кресло, но пациент может встать и пройти 1 м с помощью другого человека
5 = Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person
6 = Прикован к инвалидному креслу, не может пройти 1 м даже с помощью другого человека, но может осуществлять целенаправленные движения ногами
6 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements
7 = Большую часть времени прикован к инвалидному креслу или кровати, не может осуществлять какие-либо целенаправленные движения ногами
7 = Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

Есть ли у пациента какое-либо заболевание, кроме полинейропатии, которое оказывает влияние на выше-указанные функции? Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions?	Да Yes	Нет No
Если есть, пожалуйста, опишите: If yes, please describe:		
Баллы по шкале ONLS Overall Neuropathy Limitation Scale score		
Оценка функции рук (от 0 до 5 баллов) Arm scale score (0 to 5) /5	+	Оценка функции ног (от 0 до 7 баллов) Leg scale score (0 to 7) /7
Диапазон: от 0 (отсутствие инвалидизации) до 12 (максимальная инвалидизация) Range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability)		
Итоговая сумма баллов по ONLS: Total ONLS score:	/12	

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

- England J.D., Gronseth G.S., Franklin G. et al. American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64(2):199–207. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA
- Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A. et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1):5–20. DOI: 10.1007/s10654-015-0094-6
- England J.D., Asbury A.K. Peripheral neuropathy. *Lancet* 2004;363(9427):2151–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2
- Callaghan B.C., Price R.S., Feldman E.L. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA* 2015;314(20):2172–81. DOI: 10.1001/jama.2015.13611
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. М.: Горячая линия – Телеком, 2019. 248 с.
Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polineuropathies: Diagnostic and Treatment Algorithms. Moscow: Goryachaya Liniya – Telekom, 2019. 248 p. (In Russ.).
- Van Nes S.I., Vanhoutte E.K., van Doorn P.A. et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011;76(4):337–45. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318208824b
- Breiner A., Barnett C., Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve* 2014;50(2):164–9. DOI: 10.1002/mus.24207
- Bhandari V., Abraham A., Lovblom L.E. et al. Single simple question in axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2024;70(4):824–30. DOI: 10.1002/mus.28209
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
- Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(4):26–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
- Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
- Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74

11. Супонева Н.А., Мельник Е.А., Арестова А.С. и др. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с хронической приобретенной полинейропатией (Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index, CAP-PRi) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(3):17–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25
- Suponeva N.A., Melnik E.A., Arestova A.S. et al. Validation Chronic Acquired Polyneuropathy – Patient Reported Index (CAP-PRi) in Russia for CIDP patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-17-25
12. Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы степени невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(4):29–39. DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-29-39
- Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Neuropathy Impairment Score (NIS) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(4):29–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-29-39
13. Rajabally YA, Ghasemi M. Comparative value and determinants of suitability of outcome measures in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2020;61(2):182–6. DOI: 10.1002/mus.26747
14. Mandel J., Bertrand V., Leher P. et al. A meta-analysis of randomized double-blind clinical trials in CMT1A to assess the change from baseline in CMTNS and ONLS scales after one year of treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:74. DOI: 10.1186/s13023-015-0293-y
15. Graham R.C., Hughes R.A. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):973–6. DOI: 10.1136/jnnp.2005.081547
16. Solari A., Laura M., Salsano E. et al. Reliability of clinical outcome measures in Charcot–Marie–Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2008;18(1):19–26. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.09.006
17. Niu H.X., Wang R.H., Xu H.L. et al. Nine-hole peg test and ten-meter walk test for evaluating functional loss in Chinese Charcot–Marie–Tooth disease. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(15):1773–8. DOI: 10.4103/0366-6999.211550
18. Zis P., Hadjivassiliou M., Rao D.G. et al. Electrophysiological determinants of the clinical severity of axonal peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 2019;59(4):491–3. DOI: 10.1002/mus.26425
19. Mokkink L.B., Elsman E.B.M., Terwee C.B. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures version 2.0. *Qual Life Res* 2024;33(11):2929–39. DOI: 10.1007/s11136-024-03761-6
20. Keddie S., Foldes D., Caimari F. et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2020;95(3):e268–79. DOI: 10.1212/WNL.17.09.2026009940
21. Zis P., Sarrigiannis P.G., Rao D.G. et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: Prevalence of pain and impact on quality of life. *Brain Behav* 2019;9(1):e01171. DOI: 10.1002/brb3.1171
22. Alcantara M., Mannan S., de la Cruz J. et al. Value of multi-modality small fiber assessments in a genotypically diverse cohort of transthyretin-related amyloidosis in the early stages of disease. *Med Clin (Barc)* 2024;162(12):e64–9. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.02.012
23. Rajabally Y.A., Nazeer K.K., Min Y.G. Minimal clinically important differences in measuring treatment effects in CIDP: history, current use, limitations, and prospects. *Muscle Nerve* 2025;72(5):1042–51. DOI: 10.1002/mus.28478
24. Rajabally Y.A., Min Y.G., Nazeer K.K. et al. Treatment response amplitude and timing in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with routine care: study of a UK cohort. *Eur J Neurol* 2024;31(10):e16399. DOI: 10.1111/ene.16399
25. Pareyson D., Reilly M.M., Schenone A. et al. Ascorbic acid in Charcot–Marie–Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10(4):320–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70025-4
26. Dyck P.J., Davies J.L., Litchy W.J. et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997;49(1):229–39. DOI: 10.1212/wnl.49.1.229
27. Vanhoutte E.K., Faber C.G., Merkies I.S., PeriNomS study group. 196th ENMC international workshop: outcome measures in inflammatory peripheral neuropathies. 8–10 February 2013, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013;23(11):924–33. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.06.006

Вклад авторов

Д.С. Царегородцев: разработка дизайна исследования, курирование данных, анализ полученных данных, проведение исследования, подготовка текста рукописи;

Д.Г. Юсупова: разработка дизайна исследования, организация и координация исследования, руководство научно-исследовательской работой, редактирование текста рукописи;

А.Б. Зайцев, А.А. Зимин, Н.В. Полежаева: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

Р. Стокли: проведение оригинального исследования, консультирование по вопросам дизайна настоящего исследования;

М.В. Кротенкова, Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, С.Н. Морозова: руководство научно-исследовательской работой, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

D.S. Tsaregorodtsev: development of research design, data curation, analysis of obtained data, research implementation, preparation of manuscript;

D.G. Yusupova: development of research design, organization and coordination of research, management of research work, editing of manuscript;

A.B. Zaytsev, A.A. Zimin, N.V. Polekhina: analysis of the obtained data, editing of the manuscript;

R. Stokley: conducting original research, consulting on the design of this study;

M.V. Krotchenkova, N.A. Suponeva, D.A. Grishina, S.N. Morozova: supervision of research work, editing of manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Царегородцев / D.S. Tsaregorodtsev: <https://orcid.org/0009-0009-4851-9649>

Д.Г. Юсупова / D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

С.Н. Морозова / S.N. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-9093-344X>

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

А.Б. Зайцев / A.B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

А.А. Зимин / A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

Н.В. Полежаева / N.V. Polekhina: <https://orcid.org/0000-0002-4364-5947>

Р. Стокли / R. Stokley: <https://orcid.org/0000-0003-4441-6860>

М.В. Кротенкова / M.V. Krotenkova: <https://orcid.org/0000-0003-3820-4554>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (протокол № 10-8/23 от 20.12.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 10-8/23 dated December 20, 2023). All patients signed written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-32-48>

Клинико-генетические и инструментальные особенности врожденного миастенического синдрома 11-го типа

Е.А. Мельник¹, С.Н. Бардаков², С.С. Никитин¹, П.А. Чаусова¹, З.Р. Умаханова³, К.Ю. Моллаева³, Л.М. Абдуллаева⁴, А.Ф. Муртазина¹, И.В. Шаркова¹, Д.А. Саушев¹, Д.О. Таштанбаева¹, Е.Л. Дадали¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Дагестан, 367005 Махачкала, площадь Ленина, 1;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Евгения Александровна Мельник evmel88@gmail.com

Введение. Врожденный миастенический синдром (ВМС) 11-го типа, обусловленный патогенными биаллельными вариантами в гене *RAPSN*, является одной из самых частых форм ВМС у пациентов европейского происхождения. Заболевание отличается значительной клинической гетерогенностью, что в сочетании с вариабельностью электрофизиологических проявлений приводит к диагностическим трудностям. Установление точного диагноза определяет тактику ведения пациента с возможностью симптоматической терапии и улучшением функциональных возможностей.

Цель исследования – на основании клинико-инструментального обследования когорты пациентов с биаллельными вариантами в гене *RAPSN* охарактеризовать фенотипический спектр ВМС 11-го типа и оценить генотип-фенотипические особенности.

Материалы и методы. В исследование включено 6 пациентов (из них 4 – женского пола) из 5 семей с диагнозом ВМС 11-го типа. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование: во всех случаях – полное секвенирование экзона, в 1 случае потребовалось проведение полного секвенирования генома по таргетной панели генов, ответственных за развитие миопатий и миастений, с последующей валидацией выявленных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру. Патогенность вариантов оценивалась в соответствии с критериями ACMG/AMP (2015). Всем пациентам были проведены клинико-генеалогический анализ, лабораторные исследования (определение уровней креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, миоглобина). Электродиагностическое исследование у 5 пациентов включало тестирование нервно-мышечной передачи 3 Гц и игольчатую электромиографию скелетных мышц, в 2 случаях протокол был расширен: у одного пациента применялась стимуляция 10 Гц, у другого – 50 Гц. Трем пациентам проведена магнитно-резонансная томография мышц.

Результаты. По результатам молекулярно-генетических исследований у всех пациентов выявлен рекуррентный вариант в гене *RAPSN* (NM_005055.5) с.264C>A, р.(Asn88Lys): у 4 пациентов – в гомозиготном состоянии, у 2 – в компаунд-гетерозиготном состоянии в сочетании с вариантами с.61C>T, р.(Gln21Ter) и с.149_153delins24, р.(Val50GluTrp114). У пациентов с вариантом с.264C>A в гомозиготном состоянии заболевание манифестировало в детском или подростковом возрасте и отличалось относительно легким течением: блефароптозом, глазодвигательными нарушениями, преимущественно поясно-конечностным распределением патологической мышечной утомляемости и слабости, при отсутствии бульбарных и дыхательных нарушений. У пациентов с вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии заболевание манифестировало в неонатальном периоде с развития дыхательной недостаточности (которая потребовала искусственной вентиляции легких), диффузной мышечной гипотонии и бульбарных нарушений, сопровождалось задержкой моторного развития, повторными эпизодами дыхательной недостаточности и ранним формированием ортопедических осложнений. При ритмической стимуляции 3 Гц выявлен декремент амплитуды М-волны >30 % у 1 из 5 обследованных пациентов, применение прекондиционирования физической нагрузкой позволило верифицировать декремент величиной 10–16 % еще у 2 пациентов. У всех 5 пациентов при игольчатой электромиографии выявлена первично-мышечная перестройка потенциалов двигательных единиц. По данным магнитно-резонансной томографии мышц в 3 случаях определялась минимальная жировая инфильтрация преимущественно задних групп мышц бедер и голеней в сочетании с диффузными отеками изменениями задней группы мышц голеней. Все пациенты с рекуррентным вариантом в гомозиготном состоянии

и 1 пациент с вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии получали терапию пиридостигмина бромидом с положительным клиническим эффектом.

Выводы. ВМС 11-го типа характеризуется широким фенотипическим спектром: от мягкого поясно-конечностного фенотипа с экстраокулярными проявлениями и дебютом в детском возрасте до тяжелых форм с неонатальной манифестацией и дыхательными нарушениями. Тяжесть болезни определяется зиготностью варианта с.264C>A: в гомозиготном состоянии он ассоциирован с мягким поздним фенотипом, тогда как в компаунд-гетерозиготном с другим патогенным аллелем – с неонатальной манифестацией и тяжелым течением. Первично-мышечная перестройка потенциалов двигательных единиц при игольчатой электромиографии в сочетании с отсутствием декремента при ритмической стимуляции 3 Гц и минимальными изменениями по результатам магнитно-резонансной томографии мышц не должна исключать ВМС из круга дифференциальной диагностики с врожденными миопатиями. Своевременная молекулярно-генетическая верификация ВМС определяет возможность назначения симптоматической терапии и имеет принципиальное значение для прогноза и тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: врожденный миастенический синдром, врожденный миастенический синдром 11-го типа, ген *RAPSN*, рапсин, нервно-мышечная передача, пиридостигмин

Для цитирования: Мельник Е.А., Бардаков С.Н., Никитин С.С. и др. Клинико-генетические и инструментальные особенности врожденного миастенического синдрома 11-го типа. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):32–48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-32-48>

Clinical, genetic, and instrumental features of congenital myasthenic syndrome type 11

E.A. Melnik¹, S.N. Bardakov², S.S. Nikitin¹, P.A. Chausova¹, Z.R. Umakhanova³, K.Yu. Mollaeva³, L.M. Abdullaeva⁴, A.F. Murtazina¹, I.V. Sharkova¹, D.A. Saushev¹, D.O. Tashtanbaeva¹, E.L. Dadali¹

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

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

³Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshchad Lenina, Makhachkala 367005, Republic of Dagestan;

⁴National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Evgeniya Aleksandrovna Melnik evmel88@gmail.com

Background. Congenital myasthenic syndrome (CMS) type 11, caused by pathogenic biallelic variants in the *RAPSN* gene, is one of the most common forms of CMS in patients of European origin. The disease is characterized by significant clinical heterogeneity, which, combined with the variability of electrophysiological findings, leads to diagnostic challenges. Accurate diagnosis determines the management strategy, enabling symptomatic treatment and improvement of functional outcomes.

Aim. To characterize the phenotypic spectrum of CMS type 11 and evaluate genotype–phenotype features based on clinical and instrumental examination of a cohort of patients with biallelic variants in the *RAPSN* gene.

Materials and methods. The study included 6 patients (4 female) from 5 families with a verified diagnosis of CMS type 11. All patients underwent molecular genetic testing: whole exome sequencing in all cases; in one case, whole genome sequencing using a targeted gene panel for myopathies and myasthenic syndromes was additionally performed, followed by Sanger sequencing validation of identified variants. Variant pathogenicity was assessed according to ACMG/APM (2015) criteria. All patients underwent clinical and genealogical analysis and laboratory testing (creatine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, myoglobin). Electrodiagnostic evaluation in 5 patients included neuromuscular transmission testing at 3 Hz repetitive nerve stimulation and needle electromyography of skeletal muscles; in two cases the protocol was extended – one patient underwent stimulation at 10 Hz and another at 50 Hz. Muscle magnetic resonance imaging was performed in 3 patients.

Results. Molecular genetic analysis identified the recurrent variant in *RAPSN* (NM_005055.5): c.264C>A, p.(Asn88Lys) in all patients: in homozygous state in 4 patients, and in compound heterozygous state in 2 patients – in combination with c.61C>T, p.(Gln21Ter) and c.149_153delins24, p.(Val50GluTer114). In patients with the homozygous c.264C>A variant, the disease manifested in childhood or adolescence and followed a relatively mild course, presenting with blepharoptosis, oculomotor disturbances, and predominantly limb-girdle distribution of pathological muscle fatigability and weakness, without bulbar or respiratory involvement. In patients with compound heterozygous variants, the disease manifested in the neonatal period with respiratory failure requiring mechanical ventilation, diffuse muscular hypotonia, and bulbar dysfunction, and was accompanied by delayed motor development, recurrent episodes of respiratory failure, and early orthopedic complications. Repetitive nerve stimulation at 3 Hz revealed a decremental response exceeding 30 % in 1 of 5 examined patients; preconditioning with physical exercise allowed verification of a decrement of 10–16 % in 2 additional patients. Needle electromyography in all 5 patients demonstrated a myopathic pattern of motor unit potential remodeling. Muscle magnetic resonance imaging in 3 patients revealed minimal fatty infiltration predominantly in the posterior muscle groups of the thighs and legs, combined with diffuse edematous changes in the posterior leg muscles. All patients with the homozygous recurrent variant and one patient with compound heterozygous variants received pyridostigmine bromide therapy with a positive clinical response.

Conclusion. CMS type 11 is characterized by a wide phenotypic spectrum – from a mild limb-girdle phenotype with extraocular involvement and childhood onset to severe forms with neonatal manifestation and respiratory failure. Disease severity is determined by the zygosity of the c.264C>A variant: in homozygous state it is associated with a mild late-onset phenotype, whereas in compound heterozygous combination with another pathogenic allele it is associated with neonatal manifestation and severe course. A myopathic pattern of motor unit potential remodeling on needle electromyography, combined with absent decrement on 3 Hz repetitive stimulation and minimal muscle magnetic resonance imaging changes, should not exclude CMS from the differential diagnosis with congenital myopathies. Timely molecular genetic verification of CMS determines the feasibility of symptomatic treatment and is of critical importance for prognosis and patient management.

Keywords: congenital myasthenic syndrome, congenital myasthenic syndrome type 11, *RAPSN* gene, rapsyn, neuromuscular transmission, pyridostigmine

For citation: Melnik E.A., Bardakov S.N., Nikitin S.S. et al. Clinical, genetic, and instrumental features of congenital myasthenic syndrome type 11. *Nervno-myshechnye bolezni* = *Neuromuscular Diseases* 2026;16(2):32–48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-32-48>

Введение

Врожденные миастенические синдромы (ВМС) представляют собой группу редких наследственных генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных нарушением нервно-мышечной передачи. К настоящему времени идентифицировано >40 генов, ассоциированных с развитием ВМС. В зависимости от локализации белковых продуктов в структуре нервно-мышечного синапса выделяют пресинаптические, синаптические и постсинаптические варианты ВМС. Распространенность ВМС составляет 1,8–3,1 случая на 1 млн населения, однако истинная частота заболевания, по всей видимости, недооценена вследствие значительного фенотипического разнообразия и диагностических трудностей, характерных для большинства форм [1–6].

В европейских популяциях чаще встречаются постсинаптические варианты ВМС, связанные с дефектом субъединиц и нарушением кинетики каналов ацетилхолиновых рецепторов (АХР), а также рапсина – белка, обеспечивающего кластеризацию и закрепление АХР на постсинаптической мембране мышечного волокна [4–7]. Рапсин – продукт гена *RAPSN* – включает 412 аминокислотных остатков, организованных в несколько функционально значимых доменов. N-концевой участок белка обеспечивает его взаимодействие с постсинаптической мембраной. Семь тетрапептидных повторов (ТПП) опосредуют самоассоциацию рапсина и его взаимодействие с мышечной протеинкиназой, что необходимо для кластеризации АХР. Спиральный СС-домен непосредственно участвует в агрегации АХР, тогда как С-концевой домен RING-H2 связывает постсинаптическую мембрану с цитоплазматическими белками мышечного волокна [8, 9]. Патогенные варианты в гене *RAPSN* служат причиной аутосомно-рецессивного ВМС 11-го типа (OMIM: 616326), впервые описанного в 2002 г. [10]. К настоящему времени в гене *RAPSN* идентифицировано >65 патогенных вариантов, около половины из которых локализованы в ТПП-доменах. У большинства пациентов выявляется рекуррентный вариант с.264C>A,

р.(Asn88Lys) в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Высокая частота этого варианта в европейских популяциях, по мнению ряда авторов, обусловлена эффектом основателя – общего предка из древней индоевропейской популяции [11–13].

Врожденный миастенический синдром 11-го типа отличается выраженной клинической гетерогенностью, включающей широкий диапазон возраста манифестации, разную степень выраженности и распределения патологической мышечной утомляемости и слабости. Описаны 2 основных фенотипа: 1) ранний, манифестирующий при рождении или в младенческом возрасте, характеризующийся диффузной мышечной слабостью, гипотонией, дыхательными и бульбарными нарушениями, часто в сочетании с артрогрипозом; 2) поздний, который развивается в детском или более старшем возрасте и проявляется слабостью и патологической утомляемостью преимущественно в проксимальных мышцах, а также экстраокулярными нарушениями [14–16]. Вариабельность клинической картины существенно затрудняет своевременную диагностику, что имеет принципиальное значение с учетом наличия эффективной симптоматической терапии: при обоих фенотипах, как правило, отмечается положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) [14–18].

Несмотря на имеющиеся представления о клинико-электрофизиологических особенностях ВМС 11-го типа, в литературе встречаются единичные описания когорт пациентов с детальным анализом фенотипических различий в зависимости от генотипа, в первую очередь между гомозиготным и компаунд-гетерозиготным состоянием рекуррентного варианта с.264C>A в гене *RAPSN*. Особую сложность представляет интерпретация результатов электрофизиологического исследования, вариабельность которых при данном заболевании часто становится источником диагностических ошибок [14–16].

Цель исследования – представить фенотипический спектр и генотип-фенотипические особенности у паци-

ентов с BMC 11-го типа на основании результатов комплексного клиничко-инструментального обследования.

Материалы и методы

В исследование включено 6 пациентов с BMC 11-го типа, обусловленным биаллельными вариантами в гене *RAPSN*. Всем пациентам проведен клиничко-генетический анализ, лабораторные исследования (определение уровней креатинфосфокиназы (КФК), аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, миоглобина). Электродиагностическое исследование нервно-мышечной передачи при ритмической стимуляции 3 Гц, игольчатая электромиография (ЭМГ) скелетных мышц проведены 5 пациентам, в отдельных случаях протокол включал ритмическую стимуляцию 10 Гц (1 пациент) и 50 Гц (1 пациент). Трем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц. Всем участникам проводилось полное секвенирование экзона в референсных лабораториях (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Genetico и ООО «Геномед»); 1 пациенту с целью идентификации второго варианта в гене *RAPSN* дополнительно проведено полное секвенирование генома по таргетной панели генов, ответственных за развитие миопатий и миастений (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, ООО «Биотек кампус»). Валидация выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у пробандов и генотипирование родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу производителя на приборе ABI3130 Genetic Analyser. Последовательности праймеров подобраны согласно референсной последовательности целевых участков гена *RAPSN* (NM_005055.5). Во всех случаях подтверждено трансположение выявленных вариантов нуклеотидной последовательности. Для комплексной оценки патогенности вариантов использовались критерии Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG/AMP, 2015) [19].

У родителей пробандов получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Выборка включала 6 пациентов (из них 4 — женского пола) из 5 семей, в 1 случае семья была инбредная, в остальных случаях пациенты являлись единственными заболевшими в предположительно неинбредных семьях. Пациенты принадлежали к разным этническим группам (русские, чеченцы, аварцы). Возраст на момент финального обследования варьировал от 9 до 41 года. Клинические характеристики всех пациентов представлены в табл. 1.

По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентов всей выборки выявлены 3 варианта нуклеотидной последовательности (далее — вариант) в гене *RAPSN*, ранее классифицированные как патогенные в соответствии с критериями ACMG/AMP (2015) [10–16, 19]. Молекулярные данные пациентов представлены в табл. 2. У 4 пациентов вариант с.264C>A, p.(Asn88Lys) выявлен в гомозиготном состоянии (пациенты P1.1, P1.2, P2 и P3), у 2 (пациенты P4 и P5) — в компаунд-гетерозиготном: в одном случае в сочетании с вариантом с.61C>T, p.(Gln21Ter), в другом — с.149_153delins24, p.(Val50GlufsTer114).

Клиническая характеристика пациентов с вариантом с.264C>A в гене *RAPSN* в гомозиготном состоянии. Во всех 4 случаях (пациенты P1.1, P1.2, P2 и P3) заболевание манифестировало в возрасте с 6 до 18 лет с блефароптозом, патологической мышечной утомляемостью. У сибсов (P1.1 и P1.2), рожденных от близкородственного брака, дебют пришелся на возраст 6 и 7 лет соответственно: первыми проявлениями стали симметричный блефароптоз и парез конвергенции, с присоединением в последующем прогрессирующей патологической утомляемости в мышцах бедра, разгибателях стоп и мышцах плечевого пояса. Патологическая утомляемость длительное время расценивалась как мышечная слабость, что послужило основанием для проведения дифференциальной диагностики с врожденными миопатиями. У пациента P2 патологическая мышечная утомляемость длительно интерпретировалась как следствие перинатального поражения центральной нервной системы.

К моменту последнего обследования у 3 пациентов (P1.1, P1.2, P3) выявлен постоянный блефароптоз легкой или средней степени тяжести, а также парез конвергенции с преимущественным поражением медиальных прямых мышц глаз (рис. 1).

У всех пациентов отмечена слабость мимической мускулатуры и мышц шеи от легкой до умеренной степени, при отсутствии бульбарных и дыхательных нарушений. Все пациенты сохраняли способность к самостоятельному передвижению. У всех пациентов сохранялась патологическая мышечная утомляемость, также выявлялась слабость скелетных мышц с распределением преимущественно по поясно-конечностному типу, причем 3 пациента демонстрировали приемы Говерса при вставании с корточек, трудности при подъеме по лестнице и походку Трентеленбурга; у 2 сибсов (P1.1 и P1.2) дополнительно отмечено вовлечение передней группы мышц голени. Ни в одном случае не было контрактур и деформаций позвоночника. Фенотип пациентки P1.2 представлен на рис. 2.

Уровень КФК у всех пациентов находился в пределах референсных значений (30–195 Ед/л), у пациентов P1.2 и P2 отмечено эпизодическое повышение уровня КФК относительно референсного диапазона — 199–208 Ед/л.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с врожденным миастеническим синдромом 11-го типа, обусловленным биаλληльными вариантами в гене RAPSIN
Table 1. Clinical characteristics of patients with congenital myasthenic syndrome type 11 caused by biallelic variants in the RAPSIN gene

Показатель Parameter	Пациент Patient					
	P1.1	P1.2	P2	P3	P4	P5
Пол Sex	Женский Female	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Женский Female
Возраст дебюта, лет Age of onset, years	6	7	17	18	С рождения At birth	С рождения At birth
Первые признаки First signs	Птоз Ptosis	Птоз Ptosis	Слабость в ногах Weakness in the legs	Патологическая утомляемость Pathological fatigability	Дыхательная недостаточность, бульбарные нарушения, диффузная гипотония, блефароптоз Respiratory failure, bulbar dysfunction, diffuse hypotonia, blepharoptosis	Дыхательная недостаточность, бульбарные нарушения, диффузная гипотония, блефароптоз, слабость мимических мышц Respiratory failure, bulbar dysfunction, diffuse hypotonia, blepharoptosis, facial muscle weakness
Первоначальный диагноз First diagnosis	Врожденная мышечная дистрофия Congenital muscular dystrophy	Врожденная мышечная дистрофия Congenital muscular dystrophy	Последствия перинатального поражения центральной нервной системы Perinatal central nervous system sequelae	Миастения Myastenia	Последствия раннего органического поражения центральной нервной системы Sequelae of early organic central nervous system damage	Врожденный менингоэнцефалит Congenital meningoencephalitis
Возраст последнего осмотра, лет Age at last examination, years	15	24	23	41	17	9
Птоз Ptosis	+	+	—	+	+	+
Страбизм Strabism	+	+	—	+	+	+

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Пациент Patient					
	P1.1	P1.2	P2	P3	P4	P5
Слабость мимических мышц Facial weakness	+	+	+	+	+	+
Дисфония, дизартрия Dysphonia, dysarthria	—	—	—	—	+	+
Дисфагия Dysphagia	—	—	—	—	—	—
Слабость мышц шеи* Neck weakness*	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5
Слабость аксиальных мышц* Axial muscles weakness*	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	4/5
Слабость проксимальных мышц рук* Weakness of the proximal arm muscles*	5/5	5/5	5/5	4/5	3/5	4/5
Слабость дистальных мышц рук* Weakness of the distal arm muscles*	4/5	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5
Слабость проксимальных мышц ног* Weakness of the proximal leg muscles*	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	4/5
Слабость дистальных мышц ног* Weakness of the distal leg muscles*	4/5	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Показатель Parameter	Пациент Patient					
	P1.1	P1.2	P2	P3	P4	P5
Атрофия/гипотрофия мышц Muscle hypo/atrophy	Гипотрофия перисcapулярных мышц и медиальных головок икроножных мышц Hypotrophy of the periscapular muscles and medial heads of the gastrocnemius muscles	Гипотрофия перисcapулярных мышц и медиаль- ных головок икроножных мышц Hypotrophy of the periscapular muscles and medial heads of the gastrocnemius muscles	—	—	—	—
Типо-/арефлексия Hypo-/areflexia	—	—	—	—	—	—
Нарушение походки Gait pattern	Походка Тренделенбурга Trendelenburg gait	Походка Тренделенбурга Trendelenburg gait	Походка Тренделенбурга Trendelenburg gait	—	+	—
Возможность самостоятельной ходьбы Independent ambulation	+	+	+	+	+	+
Патологическая мышечная утомляемость Pathological muscle fatigability	++	++	++	++	+++	+++
Деформация позвоночника, сколиоз Spine deformity, scoliosis	—	—	—	—	Грудно- поясничный сколиоз IV степени Thoracolumbar scoliosis grade 4	Кифосколиоз, поясничный гиперлордоз Kyphoscoliosis, lumbar hyperlordosis
Контрактуры Contractures	—	—	—	—	Лучезапястных и локтевых суставов Wrist and elbow joints	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Пациент Patient					
	P1.1	P1.2	P2	P3	P4	P5
Дыхательные нарушения Respiratory involvement	–	–	–	–	+	–
Уровень КФК в сыворотке крови, Ед/л (норма <195 Ед/л) Serum CPK level, U/L (normal <195 U/L)	76	126	81	NA	NA	79
ЭНМГ: декремент, % ENMG: decrement, %	<i>m. tibialis anterior</i> до 16 % только после физической нагрузки <i>m. tibialis anterior</i> decrement up to 16 % post-exercise only	<i>m. tibialis anterior</i> до 11 % только после физической нагрузки <i>m. tibialis anterior</i> decrement up to 11 % post-exercise only	Не обнаружен Not identified	<i>m.deltoideus</i> до 32 % <i>m. deltoideus</i> decrement up to 32 % at rest	Обнаружен Identified	NA
МРТ мышц Muscle MRI	Минимальное жировое замещение мышц бедра и голени I степени Minimal fatty infiltration of thigh and leg muscles, grade 1	Минимальное жировое замещение <i>m. gluteus maximus</i> , мышц бедра и задней группы мышц голени I степени Minimal fatty infiltration of <i>m. gluteus maximus</i> , thigh muscles and posterior leg muscles, grade 1	Минимальное жировое замещение <i>m. soleus</i> I степени Minimal fatty infiltration of <i>m. soleus</i> , grade 1	NA	NA	NA
Ответ на ИАХЭ AChEI response	+	+	+	+	+	NA

* Мышечная сила оценена с помощью шкалы MRC (Muscle Research Council).
Примечание. КФК – креатинфосфокиназа; NA – не определен; ЭНМГ – электронейромиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИАХЭ – ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

*Muscle weakness was assessed using the MRC (Muscle Research Council) scale.
Note. CK – creatine kinase; NA – not assessed; ENMG – electroneuromyography; MRI – magnetic resonance imaging; AChEI – acetylcholinesterase inhibitors.

Таблица 2. Молекулярные данные пациентов с врожденным миастеническим синдромом 11-го типа, обусловленным биаллельными вариантами в гене *RAPSN* (NM_005055.5)

Table 2. Molecular data of patients with congenital myasthenic syndrome type 11 caused by biallelic variants in the *RAPSN* gene (NM_005055.5)

Пациент Patient	кДНК cDNA	Белок Protein	Генотип Genotype	Критерии Criteria	Оценка патогенности Assessment of pathogenicity
P1.1	c.264C>T	p.(Asn88Lys)	Гомозигота Homozygous	Описан как патогенный [10, 11] Described as pathogenic [10, 11]	Патогенный Pathogenic
P1.2					
P2					
P3	c.61C>T	p.(Gln21Ter)	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygous	Описан как патогенный [17, 20] Described as pathogenic [17, 20]	Патогенный Pathogenic
P4					
P4	c.264C>T	p.(Asn88Lys)	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygous	Описан как патогенный [10, 11] Described as pathogenic [10, 11]	Патогенный Pathogenic
P5	c.149_153delins24	p.(Val50GlufsTer114)		PM2, PVS1, PM3	Патогенный Pathogenic
	c.264C>T	p.(Asn88Lys)	Компаунд-гетерозигота Compound heterozygous	Описан как патогенный [10, 11] Described as pathogenic [10, 11]	Патогенный Pathogenic

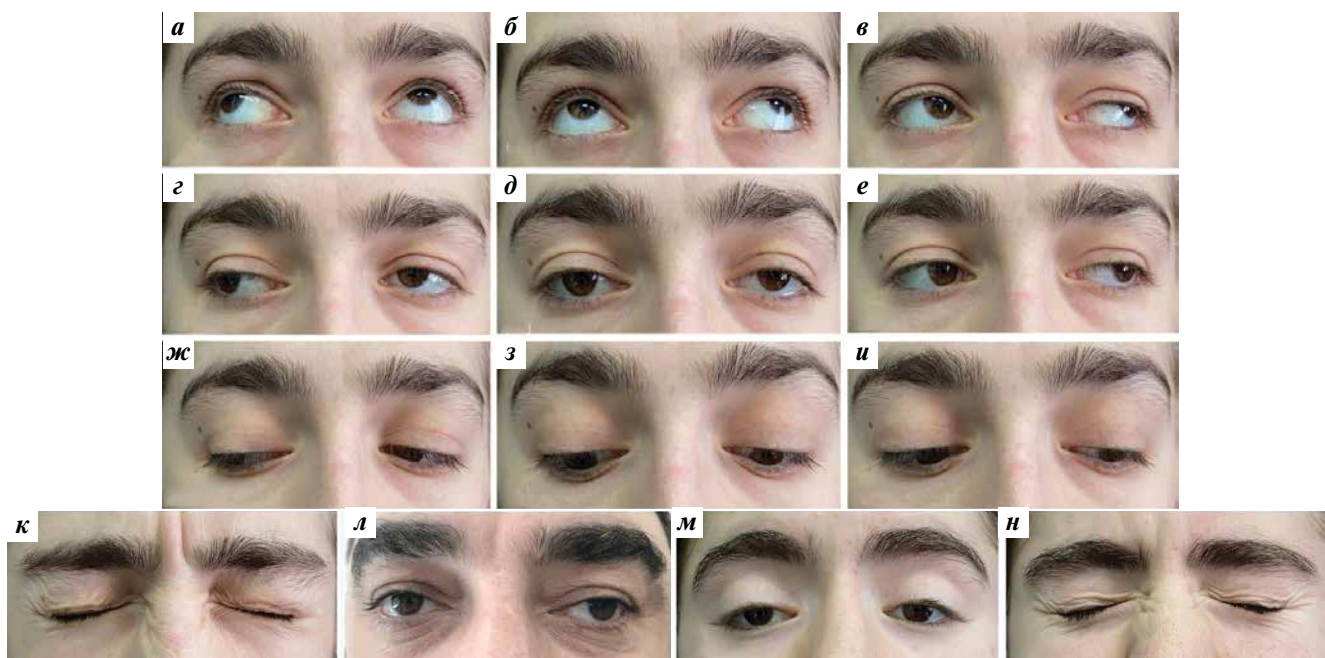


Рис. 1. Экстраокулярные проявления врожденного миастенического синдрома 11-го типа: P1.2 (а–к) — расходящееся паралитическое косоглазие, синдром V, парез конвергенции, блефароптоз легкой степени тяжести (а — взгляд вверх — вправо; б — взгляд вверх; в — взгляд вверх — влево; г — взгляд вправо; д — взгляд вперед; е — взгляд влево; ж — взгляд вниз — вправо; з — взгляд вниз; и — взгляд вниз — влево; к — симптом «ресниц» при смыкании век с усилием); P3 (л) — взгляд вперед, парез конвергенции; P1.1 (м, н) — блефароптоз (м — блефароптоз средней степени тяжести; н — симптом «ресниц» при максимальном зажмуривании)

Fig. 1. Extraocular manifestations of congenital myasthenic syndrome type 11: P1.2 (a–k) — divergent paralytic strabismus, V-pattern, convergence palsy, mild blepharoptosis (a — upgaze right; б — upgaze; в — upgaze left; г — right gaze; д — primary position; е — left gaze; ж — downgaze right; з — downgaze; и — downgaze left; к — “eyelash sign” on forced eyelid closure); P3 (л) — primary position, convergence palsy; P1.1 (м, н) — blepharoptosis (м — moderate blepharoptosis; н — “eyelash sign” when squeezing the eyes shut)



Рис. 2. Фенотип пациентки P1.2, 24 лет. Гипотрофия перискапулярных мышц и медиальных головок икроножных мышц. Вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп. Отсутствие контрактур

Fig. 2. Phenotype of patient P1.2, age 24 years. Hypotrophy of the periscapular muscles and medial heads of the gastrocnemius muscles. Valgus deformity of the knee joints, flatfoot with valgus deformity. Absence of contractures

Стандартная ЭМГ периферических нервов не выявила отклонений от нормы скорости проведения и амплитуды вызванных М-волн. При ритмической стимуляции 3 Гц у всех пациентов в *m. orbicularis oculi* и *m. nasalis*, *m. digastricus v. anterior* не выявлено декремента амплитуды М-волны. У пациента P3 декремент М-волны регистрировался в *m. deltoideus* до 32 %, у пациентов P1.1 и P1.2 – в *m. tibialis anterior* до 16 и 11 % только после дополнительной физической нагрузки (двукратный подъем по лестнице) (рис. 3). У пациента P2 декремент не выявлен ни в мышцах лица и *m. deltoideus* при стимуляции 3 Гц, ни в *m. tibialis anterior* при стимуляции 10 Гц.

Высокочастотная ритмическая стимуляция 50 Гц *m. abductor digiti minimi* продемонстрировала увеличение декремента до 52 % у пациента P3 при исходной величине декремента 7 % на стимуляцию 3 Гц.

Наблюдаемые декрементные кривые при ритмической стимуляции 3 Гц в сериях из 5 и 10 стимулов соответствовали постсинаптическому регрессивному типу (соотношение позднего декремента (1–9) к раннему (1–4) составило 69–87 %).

Исследование методом ЭМГ игольчатым электродом у пациентов P1.1, P1.2, P2, P3 в *m. deltoideus*,

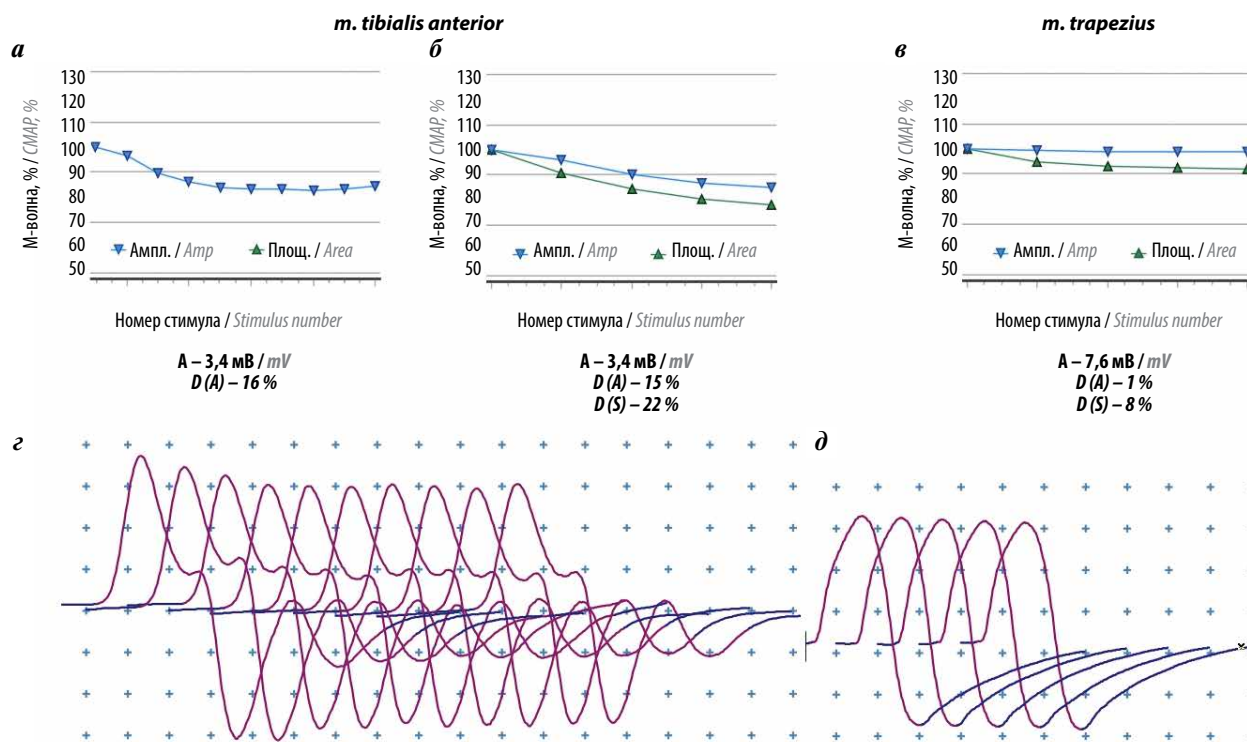


Рис. 3. Ритмическая стимуляция 3 Гц в сериях из 10 (а, з) и 5 (б, в, д) стимулов с *m. tibialis anterior* (а, б, з) и *m. trapezius* (в, д) у пациентки P1.2. Декремент амплитуды М-волны при частоте стимуляции 3 Гц в *m. tibialis anterior* составил 15–16 % в сериях после физической нагрузки. Физиологический уровень декремента, наблюдаемый в *m. trapezius*

Fig. 3. Repetitive nerve stimulation at 3 Hz in trains of 10 (a, z) and 5 (б, в, д) stimuli from *m. tibialis anterior* (а, б, з) and *m. trapezius* (в, д) in patient P1.2. A 15–16 % decrement of the M-wave amplitude at 3 Hz stimulation in *m. tibialis anterior* was recorded in post-exercise trains. Physiological level of decrement observed in *m. trapezius*

m. vastus lateralis, *m. tibialis anterior* выявило уменьшение средней длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) на 13–32 % (норма до 12 %) и сниженной амплитуды на 30–42 % при отсутствии спонтанной активности мышечных волокон и увеличения числа полифазных потенциалов. С учетом наличия первично-мышечной перестройки ПДЕ и периодического повышения уровня КФК в рамках дифференциальной диагностики с врожденными миопатиями пациентам P1.1, P1.2, P3 была проведена МРТ мышц всего тела. Обнаружена минимальная жировая инфильтрация в задней и медиальной группах мышц бедер I степени (по E. Mercuri), а также в мышцах задней группы голени, при этом минимальные диффузные отежные изменения отмечены в задних группах мышц голени на всем протяжении у пациентов P1.1, P1.2, P2, с асимметричным вовлечением передней группы мышц голени у пациента P1.2 (рис. 4). В остальных мышцах тела отежных и трофических изменений не выявлено.

У всех пациентов отмечен положительный ответ на терапию ИАХЭ (пиридостигмина бромид до 300 мг/сут), однако коррекция паретического косоглазия у пациентов P1.1, P1.2 и P3 в полном объеме не достигнута.

Таким образом, для представленной когорты пациентов с манифестацией болезни в детском и подростковом возрасте характерно сочетание блефароптоза, глазодвигательных нарушений с преимущественно по-

ясно-конечностным распределением мышечной утомляемости и слабости, относительно благоприятное течение с сохранением амбулаторного статуса, отсутствие бульбарных и дыхательных нарушений, а также положительный ответ на терапию ИАХЭ. При ритмической стимуляции 3 Гц патологический декремент выявлен у 2 пациентов только после прекондиционирования физической нагрузкой, у 1 пациента после прекондиционирования стимуляцией 10 Гц в течение 5 мин патологический декремент не регистрировался. По результатам МРТ мышц наблюдалась минимальная жировая инфильтрация преимущественно задних групп мышц бедер и голени.

Клиническая характеристика пациентов с вариантами в гене *RAPSN* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Пациент P4. У пациентки 17 лет ВМС 11-го типа, обусловленный вариантами с.264C>A и с.61C>T в гене *RAPSN*, манифестировал с рождения с дыхательной недостаточности, бульбарных нарушений, диффузной мышечной гипотонии и блефароптоза. В неонатальном периоде потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 4 сут. Раннее моторное развитие протекало с задержкой: контроль головы сформировался к 6 мес, самостоятельное сидение — к 9 мес, самостоятельная ходьба — после 2 лет. С раннего возраста отмечались генерализованная мышечная слабость с вовлечением мышц шеи и конечностей,

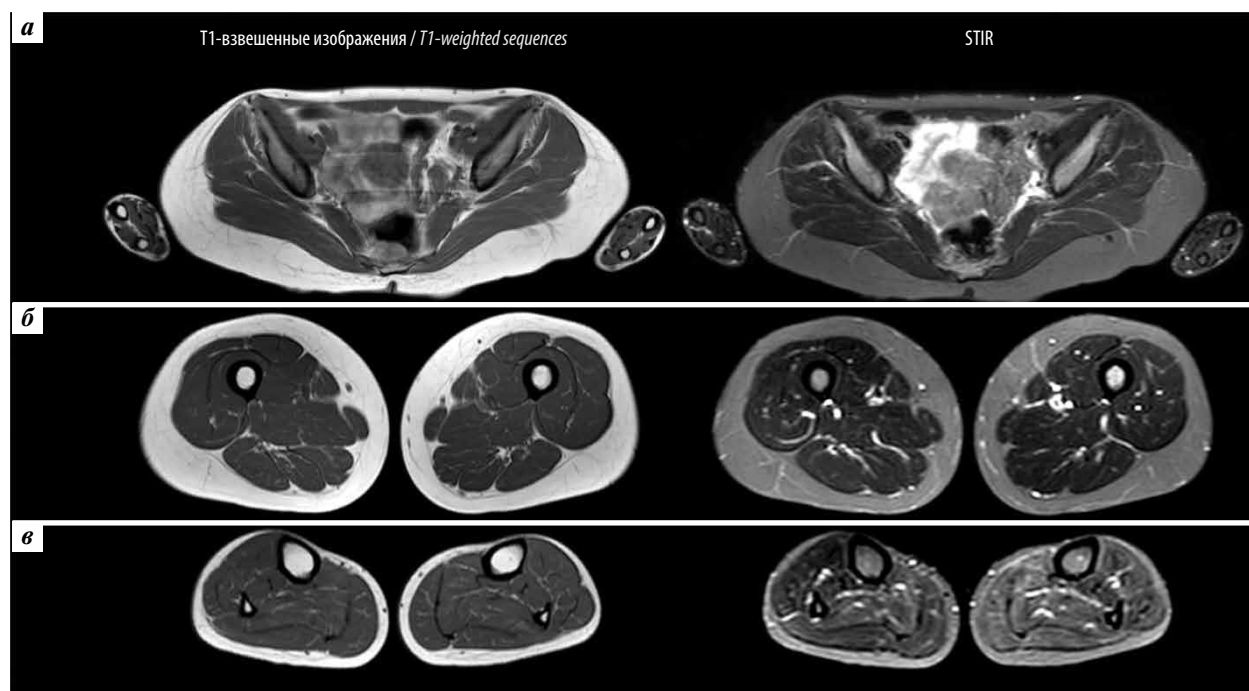


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография мышц в режимах T1-взвешенных изображений и STIR пациента P1.2 (24 лет): таза (а), средней трети бедер (б), средней трети голени (в). Минимальная жировая инфильтрация в задней и медиальной группах мышц бедер I степени (по E. Mercuri), мышцах задней группы голени. Минимально выраженные диффузные отежные изменения в задних группах мышц голени

Fig. 4. Muscle magnetic resonance imaging in T1-weighted and STIR sequences in patient P1.2 (age 24 years): pelvis (a), mid-thigh level (b), mid-leg level (c). Minimal fatty infiltration of grade 1 (according to E. Mercuri) in the posterior and medial muscle groups of the thighs and posterior leg muscles. Mild diffuse edematous changes in the posterior leg muscle groups

патологическая мышечная утомляемость. В возрасте до 2 лет пациентка перенесла 2 эпизода тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью и необходимостью длительной респираторной поддержки в условиях реанимации. С 3 лет отмечена относительная стабилизация состояния. Длительное время наблюдалась с диагнозом последствий раннего органического поражения центральной нервной системы. По данным МРТ головного мозга определялись признаки умеренной наружной и внутренней гидроцефалии. В раннем возрасте диагностирована дисплазия тазобедренных суставов; в 8 лет проведено оперативное лечение подвывиха левого тазобедренного сустава, а в 9 лет — деторсионно-варизирующая остеотомия бедра справа с последующим удалением металлоконструкций. После 10 лет отмечено формирование деформации позвоночника с прогрессированием до грудопоясничного сколиоза IV степени. Постепенно на фоне слабости мышц и ограничения объема движений сформировались контрактуры лучезапястных и локтевых суставов.

В возрасте 15 лет на фоне двусторонней пневмонии с дыхательной недостаточностью отмечены выраженное ухудшение состояния с нарастанием слабости мимических и бульбарных мышц, генерализованная мышечная слабость вплоть до утраты способности к самостоятельному передвижению. При кардиореспираторном мониторинге регистрировались частые эпизоды длительной десатурации продолжительностью до 24 с. В этот период впервые предположен диагноз миастении. При тестировании надежности нервно-мышечной передачи (3 Гц) в *m. abductor digiti minimi* выявлен декремент М-волны постсинаптического типа; прозерина проба — с четким положительным эффектом. С учетом раннего дебюта заболевания с эпизодами респираторных нарушений и отсутствием антител к АХР и мышечной специфической тирозинкиназе был установлен диагноз ВМС с последующей молекулярно-генетической верификацией.

К моменту последнего обследования в возрасте 17 лет пациентка сохраняла амбулаторный статус на фоне постоянного приема пиридостигмина бромида (до 150 мг/сут). В неврологическом статусе определялись генерализованная мышечная слабость с преимущественным вовлечением мышц шеи, аксиальной мускулатуры и мышц проксимальных отделов конечностей (до 3,0–3,5 балла по шкале Medical Research Council (MRC) [21]), двусторонний блефароптоз легкой степени, расходящееся косоглазие, офтальмопарез, слабость мимической мускулатуры, речевые нарушения (дисфония, дизартрия) и снижение глоточных рефлексов. Признаки дыхательных нарушений были представлены снижением жизненной емкости легких и эпизодами десатурации.

Пациентка Р5. У пациентки 9 лет ВМС 11-го типа, обусловленный вариантами с.264C>A и с.149_153delins24 в гене *RAPSN*, дебютировал с рождения с развития

дыхательной недостаточности, диффузной мышечной гипотонии, бульбарных нарушений, слабости мимических мышц и блефароптоза. В неонатальном периоде потребовалось проведение ИВЛ в течение 6 сут, диагностирован врожденный менингоэнцефалит, были зафиксированы симптоматические приступы, что впоследствии расценивалось как эпилепсия. В дальнейшем сохранялись признаки слабости мимической и бульбарной мускулатуры (трудности вскармливания, гиперсаливация, отсутствие крика). Раннее моторное развитие протекало с задержкой: самостоятельное сидение сформировалось к возрасту 1,5 года, самостоятельная ходьба — к 2 годам.

В возрасте 10 мес ребенок перенес аспирационную пневмонию тяжелой степени, требовавшую длительной респираторной поддержки, осложнившуюся острой гипоксической энцефалопатией и судорожным синдромом. По данным электроэнцефалографии выявлялась эпилептиформная активность, в связи с чем назначена противосудорожная терапия (препарат вальпроевой кислоты с пролонгированным высвобождением). В последующем в течение жизни эпилептических приступов не было, а в возрасте 5 лет препарат вальпроевой кислоты заменен на левитирацетам с сохранением положительной динамики. Респираторные заболевания отмечались редко. С течением времени определялась положительная динамика в виде регресса нарушений глотания и улучшения походки на фоне сохранения повышенной мышечной утомляемости и слабости. Пациентка наблюдалась с диагнозом энцефалопатии гипоксически-ишемического генеза, предполагалось наличие митохондриального заболевания, уровень КФК был в пределах референсных значений.

К моменту последнего обследования в 9 лет пациентка сохраняла амбулаторный статус (рис. 5). В неврологическом статусе определялись блефароптоз средней степени, альтернирующее косоглазие, слабость круговой мышцы глаза (до 3 баллов по шкале MRC). Выявлялись умеренная слабость мимических мышц, слабость сгибателей шеи (до 3 баллов по MRC). Отмечались лицевые дизморфии: широкое переносье, приоткрытый рот, пухлые губы, высокое нёбо, нарушение прикуса, прогнатия; наблюдалась дисфония по типу нозолалии (при этом мягкое нёбо при фонации подтягивалось), а также лингвальная дизартрия. Глоточный рефлекс был снижен. Сила в мышцах верхних и нижних конечностей была сохранена, однако при нагрузке отмечалась отчетливая патологическая утомляемость в мышцах бедер. Атрофий мышц не выявлялось. Сухожильные рефлексы были диффузно оживлены, с наличием клонусов стоп при отсутствии патологических стопных знаков. Из ортопедических нарушений выявлены кифосколиоз, поясничный гиперлордоз, легкие сгибательные контрактуры коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп и гипермобильность дистальных фаланг.

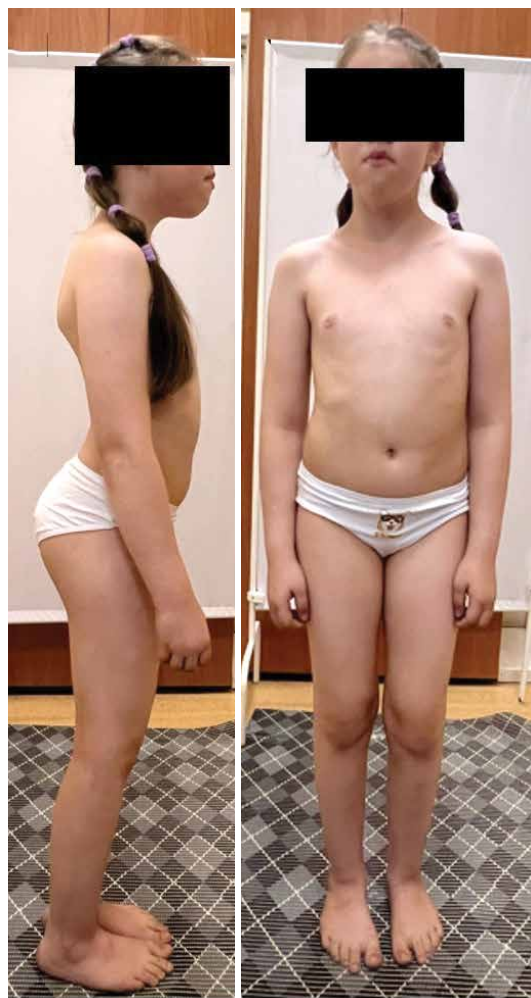


Рис. 5. Фенотип пациентки P5. Прогнатия. Кифосколиоз, поясничный гиперлордоз, легкие сгибательные контрактуры коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп, сандалевидная щель

Fig. 5. Phenotype of patient P5. Mandibular prognathism. Kyphoscoliosis, lumbar hyperlordosis, mild flexion contractures of the knee joints, flatfoot with valgus deformity, sandal gap deformity

Таким образом, в обоих случаях заболевание манифестировало в неонатальном периоде с развития дыхательной недостаточности (потребовавшей ИВЛ), диффузной мышечной гипотонии, бульбарных нарушений и блефароптоза. Для описанных случаев характерно утяжеление состояния на фоне интеркуррентных респираторных инфекций с развитием эпизодов острой дыхательной недостаточности. У обеих пациенток отмечались задержка моторного развития, раннее формирование патологической мышечной утомляемости, выраженное вовлечение краниобульбарных мышц и ортопедические осложнения. Вместе с тем случаи различались по степени тяжести и характеру течения. У пациентки P4 генерализованная мышечная слабость была выражена больше и сопровождалась стойкими дыхательными нарушениями и прогрессирующими ортопедическими деформациями. Прием пиридостиг-

мина бромид обеспечил восстановление амбулаторного статуса после тяжелого декомпенсированного эпизода в возрасте 15 лет и позволил поддерживать удовлетворительный функциональный статус на момент последнего наблюдения. У пациентки P5 отмечалось относительно более благоприятное течение болезни с регрессом ряда симптомов и сохранением амбулаторного статуса до назначения ИАХЭ.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены клинико-генетические характеристики когорты из 6 пациентов с биаллельными вариантами в гене *RAPSN*. Во всех наблюдаемых случаях был выявлен рекуррентный вариант с.264C>A: у 4 пациентов в гомозиготном состоянии, у 2 — в компаунд-гетерозиготном. В одном случае он сочетался с нонсенс-вариантом с.61C>T, приводящим к преждевременной термации трансляции, в другом случае с вариантом с.149_153delins24, обуславливающим сдвиг рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона через 114 аминокислотных остатков. Полученные нами данные позволяют не только подтвердить известную клиническую вариабельность ВМС 11-го типа, но и продемонстрировать различия фенотипа в зависимости от генотипа в рамках одной когорты. У пациентов с вариантом с.264C>A в гомозиготном состоянии заболевание манифестировало в детском или подростковом возрасте и характеризовалось относительно мягким течением с сохранением амбулаторного статуса, преимущественно поясно-конечностным паттерном мышечной утомляемости и слабости при отсутствии бульбарных и дыхательных нарушений. В большинстве случаев развивались блефароптоз и глазодвигательные нарушения. Клиническая картина соответствовала описанному в литературе позднему фенотипу ВМС 11-го типа [14–16].

Значительно более тяжелое течение болезни наблюдалось у 2 пациентов с вариантами в гене *RAPSN* в компаунд-гетерозиготном состоянии. В обоих случаях заболевание манифестировало в неонатальном периоде с развития дыхательной недостаточности (потребовавшей ИВЛ), диффузной мышечной гипотонии и бульбарных нарушений, сопровождалось задержкой моторного развития, повторными эпизодами дыхательной недостаточности на фоне интеркуррентных инфекций и ранним формированием ортопедических осложнений. Несмотря на последующую стабилизацию состояния, течение болезни оставалось значительно более тяжелым по сравнению с пациентами с рекуррентным вариантом в гомозиготном состоянии. При этом ответ на терапию ИАХЭ различался: у пациентки P4 назначение пиридостигмина бромид обеспечило восстановление амбулаторного статуса и значимое улучшение функционального состояния, тогда как пациентка P5 сохраняла свой амбулаторный статус до установления диагноза и назначения терапии.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, в которых показано, что вариант с.264C>A в гомозиготном состоянии чаще ассоциирован с более легким течением болезни, тогда как его сочетание с другим патогенным аллелем, особенно с вариантом, приводящим к полной потере функции белка, может обуславливать более раннюю манифестацию и тяжелый фенотип [15, 16, 22, 23]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что вариант с.264C>A приводит преимущественно к снижению количества и стабильности кластеров АХР, тогда как наличие второго, более «тяжелого» аллеля, может существенно усиливать функциональный дефицит [24]. Вместе с тем строгой генотип-фенотип-корреляции при ВМС 11-го типа не установлено: описаны как случаи тяжелого течения у пациентов с рекуррентным вариантом в гомозиготном состоянии, так и относительно мягкий фенотип – в компаунд-гетерозиготном состоянии, что указывает на возможную роль дополнительных генетических и средовых модифицирующих факторов [14–16].

Описанные случаи также демонстрируют типичные диагностические трудности при ВМС 11-го типа. У ряда пациентов заболевание длительное время расценивалось как врожденная миопатия, митохондриальное заболевание, последствия перинатального поражения центральной нервной системы, гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Во всех случаях электрофизиологическое исследование оказалось ключевым в диагностическом поиске. Вместе с тем интерпретация его результатов при ВМС 11-го типа часто сопряжена со значительными сложностями: выявляемость декремента амплитуды М-волн при низкочастотной ритмической стимуляции 3 Гц варьирует в широких пределах – от нормальных значений при легких клинических фенотипах (изолированном блефароптозе, страбизме, фациобульбарной патологической утомляемости) до значительного декремента постсинаптического типа у пациентов с генерализованной мышечной утомляемостью, неотличимого от такового при аутоиммунной миастении [25, 26]. Однако следует отметить, что патологический декремент может отсутствовать даже при выраженных клинических проявлениях (невозможность бега, подъема из глубокого приседа, выраженный птоз) [10] и, напротив, регистрироваться у пациентов с единственным симптомом в виде блефароптоза [11]. По данным литературы, декремент при стандартной низкочастотной стимуляции выявляется в 62 [51; 73] % случаев в когортах пациентов с патогенными вариантами в гене *RAPSN*, большинство из которых имеют вариант с.264C>A в гомозиготном состоянии [10–16, 26].

В исследуемой нами группе при первичном обследовании патологический декремент при стимуляции 3 Гц был верифицирован только у пациента Р3 (41 года) в *m. deltoideus* до 32 %. У пациентов Р1.1 и Р1.2 декремент в мимических и глоточных мышцах не выявлялся,

устойчивый воспроизводимый декремент в *m. tibialis anterior* (до 16 и 11 % соответственно) был зарегистрирован лишь после предварительной физической нагрузки. У пациента Р2 декремент не выявлен при стандартном исследовании ни в одной из анализируемых мышц, включая *m. tibialis anterior* и *m. deltoideus*, а также при высокочастотной стимуляции 10 Гц *m. tibialis anterior*.

Эти данные согласуются с представлением о том, что сравнительно низкая частота обнаружения декремента у данной когорты пациентов обусловлена как исследованием ограниченного числа мышц, так и отсутствием целостного представления о паттерне его распределения при ВМС 11-го типа. В работе Т. Stojkovic и соавт. показано преобладание декремента при стимуляции лучевого нерва (в среднем – $34,6 \pm 15,7$ %) по сравнению с малоберцовым и добавочным нервами в группе пациентов с вариантами в генах *RAPSN*, *CHRNE* и *CHRNA* [27]. Кроме того, есть данные об увеличении декремента с возрастом. Так, В.Л. Banwell и соавт. описали пациента, у которого в 6 лет декремент выявлялся только после физической нагрузки, тогда как в 14 лет он достигал уже 30–40 % в покое [28]. Также существуют сообщения о регистрации декремента только в период клинического обострения при отсутствии изменений в межприступный период [14].

Применение методов прекондиционирования (физическая нагрузка или ритмическая стимуляция 10 Гц в течение 5 мин) непосредственно перед низкочастотной стимуляцией повышает вероятность выявления декремента амплитуды М-волны и увеличивает совокупную чувствительность метода до 70 (60–80) % [10, 15, 25]. В представленных наблюдениях при отсутствии декремента в покое у пациентов Р1.1 и Р1.2 прекондиционирование физической нагрузкой дало возможность верифицировать воспроизводимый устойчивый декремент и избежать ложного заключения по первому тесту. В связи с этим следует подчеркнуть, что при клиническом подозрении на ВМС отсутствие декремента или его малая величина (до 10 %) при стандартной ЭМГ не должно служить основанием для заключения об отсутствии синаптических нарушений без обязательного расширения исследования с прекондиционированием или постизометрическим/посттетаническим истощением. Это существенно повышает диагностическую чувствительность исследования при ВМС 11-го типа. Ранее у пациентов с данным заболеванием было показано постактивационное истощение в виде нарастания декремента после изометрического напряжения с 6,5 до 12,3 %, а также постактивационное облегчение по декременту [29].

Высокочастотная ритмическая стимуляция 50 Гц, примененная у пациента Р3, позволила наглядно подтвердить значимость нарушения нервно-мышечной передачи: декремент возрастал с 7 % при стимуляции 3 Гц до 52 % в ответ на стимуляцию 50 Гц. В литературе описано аналогичное частотно-зависимое нарастание

декремента у пациента с вариантом с.264C>A в гомозиготном состоянии: с 6,5 % при 3 Гц до 29,9 % при 15 Гц [29]. Регрессивный тип декрементной кривой в сериях из 15 стимулов, декремент при тетанизации, постактивационное истощение в постизометрических и посттетанических сериях в совокупности свидетельствуют о постсинаптическом характере поражения при ВМС 11-го типа, что подтверждено данными микроэлектродной техники и ультраструктурной микроскопии [10, 25].

При игольчатой ЭМГ у всех обследованных пациентов (P1.1, P1.2, P2, P3) выявлена перестройки ПДЕ по первично-мышечному типу, что в сочетании с отсутствием декремента амплитуды М-волны при стандартной стимуляции и ранним дебютом болезни часто служит основанием для ошибочного заключения о врожденной миопатии [14, 15, 29, 30]. Это дополнительно подкрепляется преобладанием мышечных волокон I типа при патоморфологическом исследовании, характерным как для ВМС 11-го типа [31], так и для других форм ВМС [32]. В большинстве описанных в литературе случаев для окончательной верификации нарушения нервно-мышечной передачи применялась ЭМГ одиночного мышечного волокна, подтверждающая синаптический дефект [10, 15].

По данным МРТ мышц у пациентов с ВМС 11-го типа степень изменений варьирует от отсутствия до минимального жирового замещения I степени, преимущественно в икроножных мышцах, в единичных случаях описана умеренная жировая инфильтрация *m. semitendinosus* до IIb степени. При этом показано, что выраженность жировой инфильтрации нарастает с увеличением продолжительности болезни [33]. Полученные нами данные согласуются с этими наблюдениями: у пациентов P1.1, P1.2 и P2 выявлена минимальная жировая инфильтрация задней и медиальной групп мышц бедер I степени и мышц задней группы голени, тогда как у пациента P1.2 дополнительно отмечалось асимметричное вовлечение передней группы мышц голени. Наряду с жировой инфильтрацией у пациентов P1.1, P1.2 и P2 выявлены диффузные отечные изменения по всей длине задней группы мышц голени, что является характерным МРТ-признаком разных форм ВМС и отличает их от контрольных субъектов, у которых отечные изменения ограничены дистальными отделами либо представлены минимально по типу «центральной полосы» в медиальных головках икроножных мышц.

Все пациенты с вариантом с.264C>A в гомозиготном состоянии, а также пациентка P4 с компаунд-гетерозиготным состоянием варианта получали терапию пиридостигмина бромидом в дозе 150–300 мг/сут с положительным клиническим эффектом. У пациентов с гомозиготным состоянием варианта на фоне лечения отмечались уменьшение патологической мышечной утомляемости и улучшение двигательных функций. Вместе с тем коррекция паретического косоглазия у пациентов P1.1, P1.2 и P3 не достигнута в полном

объеме. У пациентки P4 назначение пиридостигмина бромидом обеспечило восстановление амбулаторного статуса после тяжелого декомпенсированного эпизода в возрасте 15 лет, однако на момент последнего наблюдения сохранялись генерализованная мышечная слабость и дыхательные нарушения, но меньшей степени выраженности. В литературе показан дополнительный положительный эффект 3,4-диаминопиридина (3,4-DAP) у пациентов с ВМС 11-го типа [10]: если монотерапия пиридостигмина бромидом обеспечивает умеренное улучшение, то добавление 3,4-DAP способно существенно усилить терапевтический ответ [28]. В ряде случаев применяется комбинированная терапия либо эпизодическое добавление 3,4-DAP к базисному приему пиридостигмина бромидом [25, 30]. Описанные нами пациенты не получали 3,4-DAP, что открывает перспективу оптимизации терапии, прежде всего у пациентки P4 с сохраняющимися на фоне монотерапии дыхательными нарушениями и генерализованной мышечной слабостью.

Выводы

Результаты настоящего исследования демонстрируют широкий спектр клинических проявлений ВМС 11-го типа: от относительно мягкого поясно-конечностного фенотипа с дебютом в детском возрасте и сохранением амбулаторного статуса до тяжелых форм с неонатальной манифестацией, дыхательной недостаточностью и бульбарными нарушениями. Полученные данные подтверждают модифицирующую роль второго патогенного аллеля в формировании тяжести заболевания и подчеркивают необходимость учета генотипа при интерпретации клинической картины и выборе терапевтической тактики.

Настороженность в отношении ВМС 11-го типа оправдана в 2 различных клинических контекстах. При позднем фенотипе диагноз следует рассматривать у пациентов с патологической мышечной утомляемостью и слабостью преимущественно поясно-конечностного и фациобульбарного распределения, экстраокулярными проявлениями и нормальным или минимально повышенным уровнем КФК — в первую очередь в случаях, ошибочно расцениваемых как врожденная миопатия. При раннем фенотипе ВМС 11-го типа необходимо включать в дифференциально-диагностический перечень у детей с диффузной мышечной гипотонией, бульбарными и респираторными нарушениями с неонатального или раннего детского возраста, когда клиническая картина нередко интерпретируется как гипоксически-ишемическая энцефалопатия, митохондриальное заболевание или врожденная миопатия.

Существенную помощь в диагностике оказывает электрофизиологическое исследование с обязательным проведением нагрузочных проб, способов прекондиционирования и ЭМГ одиночного мышечного волокна, поскольку патологический декремент при стандартной

низкочастотной стимуляции может отсутствовать даже при выраженных клинических проявлениях. Сочетание минимальных МРТ-признаков поражения мышц с ясно-конечностным распределением патологической утомляемости и слабости, первично-мышечным характером перестройки ПДЕ при игольчатой ЭМГ и отсутствием декремента при низкочастотной ритми-

ческой стимуляции не должно исключать ВМС из круга дифференциального диагноза. Своевременная верификация диагноза открывает возможность симптоматической терапии ИАХЭ, улучшающей функциональный статус пациента, что в ряде случаев позволяет восстановить амбулаторность пациента после тяжелых декомпенсированных эпизодов.

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

- Engel A.G. Congenital myasthenic syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(8):46. DOI: 10.1007/s11910-018-0852-4
- Ohno K., Ohkawara B., Shen X.M. et al. Clinical and pathologic features of congenital myasthenic syndromes caused by 35 genes – a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2023;24(4):3730. DOI: 10.3390/ijms24043730
- Ohno K., Ito M., Ohkawara B. Review of 40 genes causing congenital myasthenic syndromes. *J Hum Genet* 2025. DOI: 10.1038/s10038-025-01355-9
- Natera-de Benito D., Töpf A., Vilchez J.J. et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord* 2017;27(12):1087–98. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.08.003
- Troha Gergeli A., Neubauer D., Golli T. et al. Prevalence and genetic subtypes of congenital myasthenic syndromes in the pediatric population of Slovenia. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;26:34–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2020.02.002
- Krenn M., Sener M., Rath J. et al. The clinical and molecular landscape of congenital myasthenic syndromes in Austria: a nationwide study. *J Neurol* 2023;270(2):909–16. DOI: 10.1007/s00415-022-11440-0
- Abicht A., Dusl M., Gallenmüller C. et al. Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. *Hum Mutat* 2012;33(10):1474–84. DOI: 10.1002/humu.22130
- Liao X., Wang Y., Lai X., Wang S. The role of Rapsyn in neuromuscular junction and congenital myasthenic syndrome. *Biomol Biomed* 2023;23(5):772–84. DOI: 10.17305/bb.2022.8641
- Xing G., Xiong W.C., Mei L. Rapsyn as a signaling and scaffolding molecule in neuromuscular junction formation and maintenance. *Neurosci Lett* 2020;731:135013. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135013
- Ohno K., Engel A.G., Shen X.M. et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):875–85.
- Müller J.S., Mildner G., Müller-Felber W. et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of congenital myasthenic syndromes in European patients. *Neurology* 2003;60(11):1805–10. DOI: 10.1212/01.wnl.0000072262.14931.80
- Richard P., Gaudon K., Andreux F. et al. Possible founder effect of rapsyn N88K mutation and identification of novel rapsyn mutations in congenital myasthenic syndromes. *J Med Genet* 2003;40(6):e81. DOI: 10.1136/jmg.40.6.e81
- Dunne V., Maselli R.A. Common founder effect of rapsyn N88K studied using intragenic markers. *J Hum Genet* 2004;49(7):366–9. DOI: 10.1007/s10038-004-0159-y
- Natera-de Benito D., Bestué M., Vilchez J.J. et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to *RAPSN* mutations. *Neuromuscul Disord* 2016;26(2):153–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.10.013
- Milone M., Shen X.M., Selcen D. et al. Myasthenic syndrome due to defects in Rapsyn: clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009;73(3):228–35. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7cbc
- Burke G., Cossins J., Maxwell S. et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003;61(6):826–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000085865.55513.ae
- Estéphan E.P., Zambon A.A., Thompson R. et al. Congenital myasthenic syndrome: correlation between clinical features and molecular diagnosis. *Eur J Neurol* 2022;29(3):833–42. DOI: 10.1111/ene.15173
- Engel A.G., Shen X.M., Selcen D., Sine S.M. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015;14(4):420–34. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70201-7
- Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- Müller J.S., Mihaylova V., Abicht A., Lochmüller H. Congenital myasthenic syndromes: spotlight on genetic defects of neuromuscular transmission. *Expert Rev Mol Med* 2007;9(22):1–20. DOI: 10.1017/S1462399407000427
- Супонева Н.А., Арестова А.С., Мельник Е.А. и др. Валидация шкалы суммарной оценки мышечной силы (MRC sum score) для использования у русскоязычных пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2023;13(1):68–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
- Suponeva N.A., Arestova A.S., Melnik E.A. et al. Validation of the Medical Research Council sum score (MRCss) for use in Russian-speaking patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(1):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-68-74
- Ios C., Barois A., Richard P. et al. Congenital myasthenic syndrome due to rapsyn deficiency: three cases with arthrogryposis and bulbar symptoms. *Neuropediatrics* 2004;35(4):246–9. DOI: 10.1055/s-2004-820993
- Leshinsky-Silver E., Shapira D., Yosovitz K. et al. A novel mutation in the TPR6 domain of the *RAPSN* gene associated with congenital myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 2012;316(1–2):112–5. DOI: 10.1016/j.jns.2012.01.012
- Cossins J., Burke G., Maxwell S. et al. Diverse molecular mechanisms involved in AChR deficiency due to rapsyn mutations. *Brain* 2006;129(Pt 10):2773–83. DOI: 10.1093/brain/awl219
- Maselli R.A., Dunne V., Pascual-Pascual S.I. et al. Rapsyn mutations in myasthenic syndrome due to impaired receptor clustering. *Muscle Nerve* 2003;28(3):293–301. DOI: 10.1002/mus.10433
- Maselli R.A. Electrodiagnostic Evaluation of Congenital Myasthenic Syndromes. *Muscle Nerve* 2026;73(5):731–45. DOI: 10.1002/mus.70085
- Stojkovic T., Masingue M., Turmel H. et al. Diagnostic yield of a practical electrodiagnostic protocol discriminating between different congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord* 2022;32(11–12):870–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.10.001

28. Banwell B.L., Ohno K., Sieb J.P., Engel A.G. Novel truncating *RAPSN* mutations causing congenital myasthenic syndrome responsive to 3,4-diaminopyridine. *Neuromuscul Disord* 2004;14(3):202–7. DOI: 10.1016/j.nmd.2003.11.004
29. LoRusso S.J., Iyadurai S.J. Decrement with high frequency repetitive nerve stimulation in a *RAPSN* congenital myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2018;57(3):E106–8. DOI: 10.1002/mus.25995
30. Visser A.C., Laughlin R.S., Litchy W.J. et al. Rapsyn congenital myasthenic syndrome worsened by fluoxetine. *Muscle Nerve* 2017;55(1):131–5. DOI: 10.1002/mus.25244
31. Saito M., Ogasawara M., Inaba Y. et al. Successful treatment of congenital myasthenic syndrome caused by a novel compound heterozygous variant in *RAPSN*. *Brain Dev* 2022;44(1):50–5. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.09.001
32. Kinali M., Beeson D., Pitt M.C. et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 2008;201–202:6–12. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.026
33. Finlayson S., Morrow J.M., Rodriguez Cruz P.M. et al. Muscle magnetic resonance imaging in congenital myasthenic syndromes. *Muscle Nerve* 2016;54(2):211–9. DOI: 10.1002/mus.25035

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, Russian Federation).

Вклад авторов

Е.А. Мельник, С.Н. Бардаков: сбор и анализ литературы, написание статьи, клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных;

С.С. Никитин: клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных, написание статьи;

П.А. Чаусова: молекулярно-генетическое обследование пациентов/семей;

З.Р. Умаханова, К.Ю. Моллаева, Л.М. Абдуллаева, А.Ф. Муртазина, И.В. Шаркова, Д.А. Саушев: клиническое обследование пациентов, анализ полученных данных;

Д.О. Таштанбаева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

Е.Л. Дадали: сбор и анализ литературы, написание статьи.

Authors' contributions

E.A. Melnik, S.N. Bardakov: literature search and analysis, manuscript writing, clinical examination of patients, data analysis;

S.S. Nikitin: clinical examination of patients, data analysis, manuscript writing;

P.A. Chausova: molecular genetic testing of patients and families;

Z.R. Umakhanova, K.Yu. Mollaeva, L.M. Abdullaeva, A.F. Murtazina, I.V. Sharkova, D.A. Saushev: clinical examination of patients, data analysis;

D.O. Tashtanbaeva: data analysis, literature review;

E.L. Dadali: literature search and analysis, manuscript writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

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

П.А. Чаусова / P.A. Chausova: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>

З.Р. Умаханова / Z.R. Umakhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7084-0572>

К.Ю. Моллаева / K.Yu. Mollaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3812-0126>

Л.М. Абдуллаева / L.M. Abdullaeva: <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

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

Д.А. Саушев / D.A. Saushev: <https://orcid.org/0000-0002-4936-3481>

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

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

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 the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

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

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Centre for Medical Genetics. The patients' parents signed informed consent for the publication of their clinical data and photographs.

Статья поступила: 24.06.2026. **Принята к публикации:** 21.07.2026. **Опубликована онлайн:** 17.09.2026.

Article submitted: 24.06.2026. **Accepted for publication:** 21.07.2026. **Published online:** 17.09.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-49-59>

Клинический опыт лечения 28 пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна препаратом для пропуска 45-го экзона касимерсеном

А.А. Агафонова¹, С.Б. Артемьева², Д.В. Влодавец², Л.М. Кузенкова³, Л.И. Минайчева¹, С.В. Михайлова⁴, Е.Ю. Петлина¹, Т.В. Подклетнова³, С.Г. Попович³, Г.Н. Сеитова¹, Е.В. Увакина³

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10;

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

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

⁴Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117

Контакты: Дмитрий Владимирович Влодавец mityaus@gmail.com

Введение. Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна – необратимое смертельное генетическое заболевание, обусловленное отсутствием полноценного белка дистрофина в мышцах из-за мутаций в гене *DMD*. Патогенетическая терапия ПМД Дюшенна методом экзон-скиппинга (пропуска определенных экзонов) направлена на увеличение количества функционально активного дистрофина. Препарат для пропуска 45-го экзона касимерсен показан пациентам с определенными локализациями делеций. Клинические исследования подтвердили увеличение количества дистрофина и улучшение двигательной активности у пациентов с ПМД Дюшенна на фоне терапии касимерсеном.

Цель исследования – представить опыт лечения пациентов с ПМД Дюшенна, подходящих для терапии методом пропуска 45-го экзона.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 28 пациентов с ПМД Дюшенна, получавшие терапию методом пропуска 45-го экзона. Всем пациентам проводилась оценка функционального состояния, динамики показателей двигательных тестов (6-минутной ходьбы и теста «Северная звезда»), респираторной функции с оценкой функциональной жизненной емкости легких в динамике.

Результаты. У большинства амбулаторных пациентов отмечались стабилизация состояния с сохранением способности к самостоятельному передвижению, улучшение или стабилизация показателей функциональных (теста 6-минутной ходьбы и теста «Северная звезда») и временных тестов, а у неамбулаторных пациентов – стабилизация функции верхних конечностей и отсутствие прогрессирования снижения респираторной функции.

Выводы. Безопасность и переносимость терапии касимерсеном в целом были хорошими у всех пациентов с ПМД в нашей выборке. Все пациенты, начавшие терапию касимерсеном на ранней амбулаторной стадии, сохранили этот статус на дату анализа.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, дистрофин, делеция экзонов, экзон-скиппинг, антисмысловые олигонуклеотиды, касимерсен, функциональный тест

Для цитирования: Агафонова А.А., Артемьева С.Б., Влодавец Д.В. и др. Клинический опыт лечения 28 пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна препаратом для пропуска 45-го экзона касимерсеном. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):49–59.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-49-59>

Clinical experience of treating 28 patients with Duchenne muscular dystrophy with the exon 45 skipping drug casimersen

A.A. Agafonova¹, S.B. Artemyeva², D.V. Vlodavets², L.M. Kuzenkova³, L.I. Minaycheva¹, S.V. Mikhaylova⁴, E. Yu. Petlina¹, T.V. Podkletnova³, S.G. Popovich³, G.N. Seitova¹, E.V. Uvakina³

¹Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Center of the Russian Academy of Sciences; 10 Naberezhnaya reki Ushayki St., Tomsk 634050, Russia;

²Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

³National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119296, Russia;

⁴Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Vlodavets mityaus@gmail.com

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an irreversible, progressive fatal genetic disorder caused by the absence of functional dystrophin protein in muscle due to mutations in the *DMD* gene. Exon-skipping therapy for DMD aims to increase the amount of functionally active protein dystrophin. Casimersen, a drug for skipping exon 45, is indicated for patients with certain deletions. Clinical studies have confirmed an increase in dystrophin levels and improved motor activity in patients with DMD treated with casimersen.

Aim. To present the experience of treating patients with DMD who were eligible for exon 45 skipping therapy.

Materials and methods. Twenty-eight patients with DMD who received exon 45 skipping therapy were observed. Patients were assessed for functional status, motor tests (Six-Minute Walk Test, North Star Ambulatory Assessment) dynamics, and respiratory function with dynamic assessment of functional vital capacity.

Results. Most outpatients showed stabilization of their condition with preservation of the ability to move independently, improvement or stability in functional (Six-Minute Walk Test, North Star Ambulatory Assessment) and timed test indicators, as well as stabilization of upper limb function and absence of progression of respiratory function decline in non-ambulatory patients.

Conclusion. The safety and tolerability of casimersen therapy were generally good in all patients with DMD in our sample. All patients who initiated casimersen therapy in the early outpatient stage remained in this stage at the analysis date.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin, exon deletion, exon skipping, antisense oligonucleotides, casimersen, functional test

For citation: Agafonova A.A., Artemyeva S.B., Vlodavets D.V. et al. Clinical experience of treating 28 patients with Duchenne muscular dystrophy with the exon 45 skipping drug casimersen. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2026;16(2):49–59. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-49-59>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — необратимое смертельное генетическое заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу и характеризующееся неуклонно прогрессирующей дистрофией мышечной ткани из-за модификаций гена *DMD* (делетий или дупликаций экзонов, различных точечных мутаций: нонсенс-мутаций, дефектов сайта сплайсинга и глубоких интронных мутаций), которые приводят к отсутствию полноценного белка дистрофина — важнейшего структурного элемента и функционального компонента мышечных волокон, способствующего сохранению миоцитов от разрушения при сокращении мышц. В гене *DMD* в настоящее время описано более 4 тыс. мутаций, приводящих к отсутствию экспрессии белка дистрофина у пациентов с ПМД Дюшенна [1–4].

Помимо ПМД Дюшенна, имеется более доброкачественная форма миодистрофии с более поздним на-

чалом и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости, а также более поздней утратой способности самостоятельно передвигаться — ПМД Беккера. При ПМД Беккера мутации в гене *DMD* приводят к восстановлению рамки считывания и синтезу несколько укороченного, но тем не менее функционального белка дистрофина [1, 2].

По данным литературы, ПМД Дюшенна встречается с частотой ~1 случай на 5 тыс. новорожденных мальчиков, ПМД Беккера — 1 случай на 20 тыс. новорожденных мальчиков. Точные показатели заболеваемости ПМД Дюшенна в Российской Федерации неизвестны. По расчетным данным, в России имеется ~3,5 тыс. пациентов с ПМД Дюшенна и ПМД Беккера [1, 2, 4].

Этиология и патогенез. При ПМД Дюшенна ведущим патогенетическим звеном является прогрессирование утраты мышечных функций. Клинически у детей с ПМД Дюшенна вследствие отсутствия дистрофина

первоначально наблюдаются слабость проксимальных отделов мышц, изменение походки по типу «утиной» и псевдогипертрофия икроножных мышц в возрасте от 3 до 5 лет. Далее у пациентов с ПМД Дюшенна отмечается прогрессирующее истощение мышечной ткани, приводящее к полной утрате самостоятельного передвижения (потере амбулаторности) в возрасте 8–12 лет, а затем к снижению и потере функций верхних конечностей. Нарастающая слабость дыхательных мышц приводит к нарушению респираторной функции вплоть до необходимости искусственной вентиляции легких. Это способствует развитию вторичных инфекций дыхательных путей и вносит дополнительный вклад в ограничение продолжительности жизни таких пациентов. Также характерно формирование контрактур суставов, в том числе позвоночника, что сочетается с нарушением функций других органов и систем за счет гиподинамии, механической деформации внутренних полостей, повышенного уровня продуктов распада мышечной ткани. Летальный исход наступает в возрасте от 20 до 30 лет, как правило, из-за осложнений кардиомиопатии, а также прогрессирующей сердечной и дыхательной недостаточности [1, 2].

При назначении терапии необходимо учитывать косвенные затраты на лечение, реабилитацию и поддержание качества жизни пациентов с ПМД Дюшенна. Это является важной особенностью данного состояния, равно как и тот факт, что бремя затрат на душу населения увеличивается по мере прогрессирования заболевания [1, 2].

Базовой терапией ПМД Дюшенна являются глюкокортикостероиды. Их применение позволяет отсрочить утрату способности к самостоятельному передвижению, а также достоверно дольше сохранять функцию верхних конечностей и витальные функции респираторных мышц и миокарда [1, 2, 4].

Патогенетическая терапия ПМД Дюшенна методом экзон-скиппинга. В течение последних лет быстро развивается патогенетическая терапия ПМД Дюшенна, нацеленная на увеличение синтеза белка дистрофина. Разработка эффективных подходов привела к появлению ряда препаратов, одобренных для патогенетического лечения данного заболевания в разных странах в ускоренном порядке. Однако, к сожалению, ни один из существующих методов пока не способен восстановить постоянную экспрессию полноразмерного дистрофина [3].

Терапия ПМД Дюшенна методом пропуска экзонов (экзон-скиппинга) позволяет восстанавливать рамку считывания при синтезе белка дистрофина и тем самым переводить заболевание в фенотипически более мягкую форму — ПМД Беккера. Результатом пропуска экзона на молекулярном уровне является возобновление синтеза укороченного, но функционально активного дистрофина. Благодаря сохранению С-терминального домена дистрофин связывается с сарколеммой миоци-

та, формируя дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс. Антисмысловые олигонуклеотиды, представляющие собой фосфородиамидат-морфолиновые олигомеры, восстанавливают рамку считывания за счет специфического связывания с целевым экзоном во время сплайсинга предшественника матричной РНК. Вследствие этого взаимодействия соответствующий экзон (например, 45-й) исключается из состава зрелой матричной РНК, что обеспечивает его пропуск и восстановление открытой рамки считывания при последующем синтезе белка. Пропуск конкретных экзонов позволяет продолжить синтез молекулы дистрофина [3]. В клинических исследованиях продемонстрировано, что индукция синтеза дистрофина (даже при достижении минимальных (<0,5 %) уровней) способствует формированию у пациентов с ПМД Дюшенна менее тяжелого фенотипа ПМД Беккера с более благоприятным прогнозом в отношении двигательной функции [5].

Препараты для экзон-скиппинга, применяемые в мировой практике для лечения ПМД Дюшенна, позволяют пропускать 45, 51 и 53-й экзоны, оказывая достоверный положительный эффект в отношении сохранения как способности к самостоятельному передвижению, так и респираторной функции. Клинические эффекты препаратов для экзон-скиппинга обусловлены достоверным увеличением количества дистрофина, подтвержденным методом иммуноблоттинга, с правильной локализацией белка под сарколеммой [3].

Данные международных клинических исследований. Касимерсен — антисмысловый олигонуклеотид, позволяющий пропустить 45-й экзон и возобновить синтез дистрофина у пациентов, имеющих специфические делеции в гене *DMD*, при которых восстановление рамки считывания возможно именно за счет пропуска данного экзона [6]. Всего такие делеции встречаются примерно в 9 % всех случаев ПМД Дюшенна и составляют около 13 % всех делеций экзонов гена *DMD* [7].

Препарат касимерсен был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) 25 февраля 2021 г. для лечения ПМД Дюшенна. Терапия показана пациентам с подтвержденными мутациями в гене *DMD*, подходящими для пропуска 45-го экзона, без ограничений по возрасту и статусу амбулаторности. Решение принято на основании данных о безопасности, полученных в ходе клинического исследования 4045–101 (NCT02530905). В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом двухэтапном исследовании I/II фазы с эскалацией дозы изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика касимерсена у пациентов с ПМД Дюшенна на прогрессирующих стадиях ($n = 12$). Большинство (97 %) нежелательных явлений (НЯ) при

еженедельных внутривенных инфузиях касимерсена в течение 148 нед были легкой и умеренной степени тяжести. Случаев прекращения терапии или снижения дозы касимерсена из-за НЯ зафиксировано не было. Серьезные НЯ развились у 3 пациентов; они были расценены как не связанные с проводимым лечением, полностью разрешились в ходе исследования и не повторялись в дальнейшем [7].

Также доступны промежуточные данные исследования III фазы 4045–301 (ESSENCE, NCT02500381). Это многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование предназначено для оценки безопасности и эффективности касимерсена у амбулаторных пациентов с ПМД Дюшенна ($n = 111$; рандомизация в группу препарата или плацебо в соотношении 2:1). Полученные промежуточные результаты подтвердили благоприятный профиль безопасности касимерсена. Большинство НЯ, развивавшихся при еженедельных внутривенных инфузиях касимерсена в течение 144 нед, были легкой (87 %) и умеренной (10 %) степени тяжести. Пациентов, которым потребовалось бы прекращение лечения или снижение дозы препарата из-за НЯ, не было. Серьезные НЯ отмечались у 4 пациентов и были ассоциированы с наличием центрального венозного порта. Применение касимерсена не сопровождалось признаками нефротоксичности, клинически значимыми лабораторными отклонениями или ухудшением показателей электрокардиографии и эхокардиографии. Также подтверждена эффективность касимерсена в отношении увеличения количества дистрофина и его локализации. У всех пациентов, получавших касимерсен, отмечалось повышение уровня пропуска 45-го экзона по сравнению с исходным ($p < 0,001$), а средний уровень дистрофина статистически значимо увеличился с 0,93 до 1,74 % к 48-й неделе терапии ($p < 0,001$). Выявлена статистически значимая положительная корреляция между экзон-скиппингом и выработкой дистрофина (коэффициент корреляции Спирмена = 0,627; $p < 0,001$). Это подтверждает, что синтез белка *de novo* был обусловлен именно пропуском 45-го экзона. Кроме того, по результатам иммунофлуоресцентного исследования у пациентов, получавших касимерсен, подтверждена правильная субсарколеммальная локализация восстановленного дистрофина [8].

Общая продолжительность наблюдения за пациентами с ПМД Дюшенна в рамках клинического исследования ESSENCE составила 9 лет, включая период глобальной пандемии COVID-19. Исследование завершилось в октябре 2025 г.; в настоящее время продолжается анализ данных и публикуются первые результаты. В ходе исследования было продемонстрировано клиническое преимущество касимерсена. К 96-й неделе у пациентов отмечалось значимое улучшение показателей по сравнению с исходным уровнем: увеличилась скорость подъема на 4 стандартные сту-

пени, скорость ходьбы и бега на 10 м, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Six-Minute Walk Test, 6MWT), а также общий балл по шкале оценки моторной функции «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA). При исключении из анализа данных 134 пациентов, чей двойной слепой период совпал с пандемией COVID-19, результаты свидетельствуют о статистически значимом замедлении прогрессирования заболевания на 30 % в течение 2 лет. В частности, при оценке скорости подъема на 4 ступени разница по методу наименьших квадратов составила 0,12 шага/с ($p = 0,05$) в пользу касимерсена по сравнению с плацебо. У получавших препарат пациентов также отмечалось снижение риска критического падения скорости подъема (более чем на 0,3 шага/с) на 31 %. При этом время до первого ухудшения данного показателя увеличилось на 23 нед относительно группы плацебо. В подгруппе пациентов с ПМД Дюшенна с прогнозируемым ухудшением моторных функций в течение следующего года терапия касимерсеном замедляла снижение скорости подъема на 4 ступени к 96-й неделе на 0,153 шага/с (95 % доверительный интервал 0,018–0,288; $p = 0,026$). Кроме того, в выделенной однородной когорте пациентов без экстремальных исходных показателей также отмечалось клинически и статистически значимое замедление снижения данного параметра на 0,186 шага/с (95 % доверительный интервал 0,045–0,327; $p = 0,010$). Профиль безопасности в течение всего периода наблюдения оставался благоприятным [9–11]. НЯ на фоне терапии касимерсеном были преимущественно легкой (88 %) или средней (10,3 %) степени тяжести и сопоставимыми при сравнении групп лечения и плацебо. Случаев прекращения терапии из-за развития НЯ не отмечено [11].

Дополнительно опубликованы данные о безопасности и эффективности касимерсена у 11 пациентов с ПМД Дюшенна, принимавших участие в клиническом исследовании NCT02530905 и впоследствии включенных в открытое долгосрочное расширенное исследование NCT03532542 (2016–2023 гг.). Общая продолжительность терапии препаратом составила 6 лет [8, 9, 11]. Участники исследования на момент включения имели позднюю амбулаторную (проходили не более 300 м в 6MWT) или раннюю неамбулаторную стадию.

Конечной точкой в данном анализе являлся показатель прогнозируемой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), скорректированный с учетом возраста и роста пациента. Снижение ФЖЕЛ у пациентов с ПМД Дюшенна носит линейный ежегодный характер независимо от применения глюкокортикостероидов. В исследовании NCT03532542 у пациентов в возрасте 10–18 лет было отмечено снижение ФЖЕЛ на 8,17 % для контрольной когорты естественного течения заболевания и на 5,54 % для пациентов, получающих касимерсен. Разница составила 2,63 % (95 % доверительный интервал 0,75–4,52; $p < 0,01$) в пользу

касимерсена. Также в этом исследовании оценивалось прогнозируемое время до наступления клинического события — снижения ФЖЕЛ до критических значений $\leq 60\%$ и $\leq 50\%$. Для пациентов в возрасте 10–18 лет, получавших терапию касимерсеном, разница с контрольной когортой во времени до его достижения составила:

- снижение ФЖЕЛ $\leq 60\%$ — 2,6 года;
- снижение ФЖЕЛ $\leq 50\%$ — 1,4 года.

Однако у большинства пациентов в группе касимерсена не зафиксировано снижения ФЖЕЛ $\leq 50\%$ [11, 12].

Применение касимерсена в Российской Федерации начато в 2022 г. у отдельных пациентов по решению врачебных консилиумов федеральных медицинских организаций, поскольку данный препарат не зарегистрирован на территории страны. Ранее были опубликованы данные первого российского опыта применения касимерсена у 6 пациентов с ПМД Дюшенна [13]. К моменту публикации настоящей статьи появилась возможность проанализировать результаты применения касимерсена у 28 пациентов с ПМД Дюшенна.

Средняя продолжительность терапии на 31.12.2025 составила 22,9 (4–37) мес.

Цель исследования — представить российский опыт лечения касимерсеном пациентов с ПМД Дюшенна, подходящих для терапии методом пропуска 45-го экзона.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 28 пациентов с ПМД Дюшенна, получавшие терапию методом пропуска 45-го экзона. Всем пациентам проводилась оценка функционального состояния, динамики показателей двигательных тестов (6MWT и NSAA), а также параметров респираторной функции с фиксацией значений ФЖЕЛ. Из 28 пациентов на момент начала терапии касимерсеном 82 % находились на амбулаторной стадии, из них 64 % — на ранней амбулаторной стадии. Исходные характеристики пациентов на момент старта терапии касимерсеном представлены в табл. 1.

Средний возраст потери амбулаторности в данной выборке составил 11,4 года. Только 3 (10,7 %) пациента потеряли амбулаторность после инициации терапии.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов на момент начала терапии касимерсеном

Table 1. Baseline characteristics of patients at the start of casimersen therapy

Параметр Parameter	Все пациенты All patients n = 28	Амбулаторные пациенты Ambulatory patients n = 22		Неамбулаторные пациенты Non-ambulatory patients n = 6	
		Ранняя амбулаторная стадия Early ambulatory stage n = 18	Поздняя амбулаторная стадия Late ambulatory stage n = 4	Ранняя неамбулаторная стадия Early non-ambulatory stage n = 2	Поздняя неамбулаторная стадия Late non-ambulatory stage n = 4
Средний возраст (мин.; макс.), лет Average age (min; max), years	9,7 (2; 16)	7,7 (2; 13)	12,8 (11; 16)	14 (13; 15)	13,3 (9; 16)
Прием глюкокортикоидов, % (n): Glucocorticosteroids intake, % (n):	96,4 (27)*	94,4 (17)*	100 (4)	100 (2)	100 (4)
дефлазакорт deflazacort	66,7 (18/27)	76,5 (13/17)	50,0 (2)	50,0 (1)	50,0 (2)
преднизолон prednisolone	33,3 (9/27)**	23,5 (4/17)	50,0 (2)	50,0 (1)**	50,0 (2)
Средний показатель по тесту 6-минутной ходьбы (мин.; макс.), м Average 6-minute walk test (min; max), m	388 (150; 543) n = 19	414 (242; 543) n = 15	289,5 (150; 414) n = 4	НП NA	НП NA
Средний показатель по шкале «Северная звезда» (мин.; макс.), баллы Average North Star Ambulatory Assessment (min; max), points	24 (9; 31) n = 13	24 (12; 31) n = 12	9 n = 1	НП NA	НП NA

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Все пациенты All patients n = 28	Амбулаторные пациенты Ambulatory patients n = 22		Неамбулаторные пациенты Non-ambulatory patients n = 6	
		Ранняя амбулатор- ная стадия Early ambulatory stage n = 18	Поздняя амбулатор- ная стадия Late ambulatory stage n = 4	Ранняя неамбула- торная стадия Early non-ambulatory stage n = 2	Поздняя неамбула- торная стадия Late non-ambulatory stage n = 4
Среднее время подъ- ема на 4 ступени (мин.; макс.), с Average time to climb 4 steps (min; max), sec	7,73 (3,2; 15,0) n = 3	7,73 (3,2; 15,0) n = 3	—	НП NA	НП NA
Среднее время спуска с 4 ступеней (мин.; макс.), с Average descent time from 4 steps (min; max), sec	8,9 (2,93; 20,0) n = 3	8,9 (2,93; 20,0) n = 3	—	НП NA	НП NA
Среднее время по тесту ходьбы/ бега на 10 м (мин.; макс.), с Average time for 10 m walk/run test (min; max), sec	5,62 (4,4; 7,21) n = 3	5,62 (4,4; 7,21) n = 3	—	НП NA	НП NA
Среднее время подь- ема с пола (мин.; макс.), с Average time to stand (min; max), sec	4,84 (4,5; 5,21) n = 3	4,84 (4,5; 5,21) n = 3	—	НП NA	НП NA
Средняя оценка по PUL 1.2 (мин.; макс.), баллы Average PUL score 1.2 (min; max), points	29,7 (19; 40) n = 6	21 n = 1	32 n = 1	29,5 (19; 40) n = 2	33 (30; 36) n = 2
Средняя ФЖЕЛ (мин.; макс.), % Average FVC (min; max), %	84,3 (82; 86) n = 3	86 n = 1	82 n = 1	—	51 n = 1
Средний общий счет по MFM32 (мин.; макс.), % Average total score by MFM32 (min; max), %	73,7 (47,9; 87,5) n = 3	86,61 (85,71; 87,5) n = 2	—	—	47,9 n = 1

*Один пациент не получал терапию глюкокортикостероидами на момент начала наблюдения (возраст 2 года).

**Один пациент в процессе наблюдения перешел на дефлазакорт.

Примечание. Здесь и в табл. 2: НП — неприменимо; PUL 1.2 — Performance of the Upper Limb v.1.2, инструмент оценки функции верхних конечностей у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; MFM — Motor Function Measure, шкала оценки функциональной активности.

*One patient was not receiving glucocorticosteroid therapy at the start of observation (age 2 years).

**One patient switched to deflazacort during observation.

Note. Here and in table 2: NA — not applicable; PUL 1.2 — Performance of the Upper Limb v.1.2, a tool designed for assessing upper limb function in patients with Duchenne muscular dystrophy; FVC — functional vital capacity; MFM32 — Motor Function Measure 32, functional activity assessment scale.

Таблица 2. Динамика основных функциональных показателей на фоне терапии касимерсеном
Table 2. Dynamics of the main functional indicators during therapy with casimersen

Параметр Parameter	Все паци- енты All patients n = 28	Амбулаторные пациенты* Ambulatory patients* n = 22		Неамбулаторные пациенты* Non-ambulatory patients* n = 6	
		Ранняя амбулатор- ная стадия Early ambulatory stage n = 18	Поздняя амбулатор- ная стадия Late ambulatory stage n = 4	Ранняя неамбула- торная стадия Early non-ambulatory stage n = 2	Поздняя неамбула- торная стадия Late non-ambulatory stage n = 4
Δ среднего показателя по тесту 6-минутной ходь- бы (мин.; макс.), м Δ average 6-minute walk test (min; max), m	27 (-187; 608) n = 15	38 (-187; 608) n = 14	-122 n = 1	НП NA	НП NA
Δ среднего показателя по шкале «Северная звез- да» (мин.; макс.), баллы Δ average North Star Ambulatory Assessment (min; max), points	0 (-7; 10) n = 13****	1 (-5; 10) n = 11***	-4,5 (-7; -2) n = 2**	НП NA	НП NA
Δ среднего времени подь- ема на 4 ступени (мин.; макс.), с Δ average time to climb 4 steps (min; max), sec	-1,85 (-6,57; 0,35) n = 4***	-1,85 (-6,57; 0,35) n = 4***	—	НП NA	НП NA
Δ среднего времени спуска с 4 ступеней (мин.; макс.), с Δ average descent time from 4 steps (min; max), sec	-3,34 (-14,54; 1,30) n = 4***	-3,34 (-14,54; 1,30) n = 4***	—	НП NA	НП NA
Δ среднего времени по те- сту ходьбы/бега на 10 м (мин.; макс.), с Δ average time for 10 m walk/run test (min; max), sec	-0,36 (-0,65; 0) n = 3***	-0,36 (-0,65; 0) n = 3***	—	НП NA	НП NA
Δ среднего времени подь- ема с пола (мин.; макс.), с Δ average time to stand (min; max), sec	-0,83 (-2,41; 1,01) n = 3***	-0,83 (-2,41; 1,01) n = 3***	—	НП NA	НП NA
Δ средней оценки по PUL 1.2 (мин.; макс.), баллы Δ average PUL score 1.2 (min; max), points	0,8 (-7; 8) n = 6***	0 n = 1**	-6 (-7; -5) n = 2**	4 (0; 8) n = 2	0 n = 1
Δ средней ФЖЕЛ (мин.; макс.), % Δ average FVC (min; max), %	16 (7; 31) n = 3***	31 n = 1**	11 n = 1	—	7 n = 1**
Δ среднего общего счета по MFM32 (мин.; макс.), % Δ average total score by MFM32 (min; max), %	-1,75 (-4,5; 1) n = 2	-4,5 n = 1	—	—	1 n = 1

*Статус на момент начала патогенетической терапии касимерсеном.

**У 1 пациента исходные данные были получены уже на фоне лечения касимерсеном.

***У 2 пациентов исходные данные были получены уже на фоне лечения касимерсеном.

****У 3 пациентов исходные данные были получены уже на фоне лечения касимерсеном.

*Status at the start of pathogenetic therapy with casimersen.

**For 1 patient, baseline data were obtained during treatment with casimersen.

***For 2 patients, baseline data were obtained during treatment with casimersen.

****For 3 patients, baseline data were obtained during treatment with casimersen.

Первый потерял амбулаторность в 13 лет, в самом начале лечения. Второй — в 11 лет, на фоне нерегулярного введения касимерсена из-за перебоев в лекарственном обеспечении. Третий — в 17 лет; у него после перелома медиального мыщелка левого коленного сустава и иммобилизации в течение 1 мес способность ходить (с опорой на руку) временно восстановилась, однако через несколько месяцев он окончательно перешел из поздней амбулаторной в раннюю неамбулаторную стадию.

Все пациенты, начавшие терапию касимерсеном на ранней амбулаторной стадии, сохранили этот статус на дату анализа.

Результаты

Динамика основных функциональных показателей на фоне терапии касимерсеном представлена в табл. 2. Проанализированы изменения от исходных значений на момент старта терапии до значений, определенных на последнем осмотре и доступных для анализа на 31.12.2025.

Как представлено в табл. 2, практически все показатели двигательных функций пациентов, доступных для анализа, демонстрировали положительную динамику на фоне лечения касимерсеном.

Показатель 6MWT увеличился у 8 (57 %) из 14 пациентов на ранней амбулаторной стадии, чьи данные были доступны для анализа в динамике, в среднем на 138 м. У 1 пациента на ранней амбулаторной стадии показатель 6MWT за год терапии не изменился и составил 460 м. Графическое отражение динамики показателей 6MWT у 15 пациентов, чьи данные были доступны для анализа в динамике, представлено на рис. 1.

Для анализа результатов по NSAA в динамике доступны данные 13 пациентов. Улучшение результатов

отмечалось у 5 (38 %) пациентов, стабильные показатели — у 3 (23 %); все пациенты находились на ранней амбулаторной стадии. Показатели по NSAA в среднем увеличились на 3 балла у этих пациентов ($n = 8$). Снижение баллов по NSAA отмечалось в 38 % случаев ($n = 5$, из них 3 пациента исходно были на ранней амбулаторной стадии, 2 — на поздней амбулаторной стадии) в среднем на 4 балла. У 1 пациента на поздней амбулаторной стадии произошло снижение на 7 баллов после 2 переломов костей правой голени, однако, несмотря на длительную иммобилизацию после гипсования в течение 2,5 мес, на фоне лечения касимерсеном восстановилась функция ходьбы с поддержкой. У 1 пациента на ранней амбулаторной стадии при отрицательной динамике по NSAA отмечалось улучшение показателей 6MWT (+23 м). У 1 пациента на ранней амбулаторной стадии на фоне небольшого ухудшения общего балла по NSAA (–3 балла) отмечались уменьшение времени подъема и спуска на 4 ступени и общее улучшение двигательной активности по субъективной оценке родителей. Графическое отражение динамики показателей тестирования по NSAA представлено у 13 пациентов, чьи данные были доступны для анализа в динамике (рис. 2).

Как видно из рис. 2, наиболее выраженная тенденция к ухудшению функциональных показателей отмечается у пациентов с исходно низкими баллами по NSAA.

Функция верхних конечностей (тесты PUL 1.2, Брука) улучшилась у 20 % (2 из 10) пациентов или оставалась стабильной у 50 % (5 из 10) пациентов, т. е. в большинстве случаев, доступных для анализа этих показателей в динамике (7 из 10). Ухудшение функции верхних конечностей в 3 (33 %) случаях ($n = 3$) отмечалось у того же пациента, который перенес 2 перелома

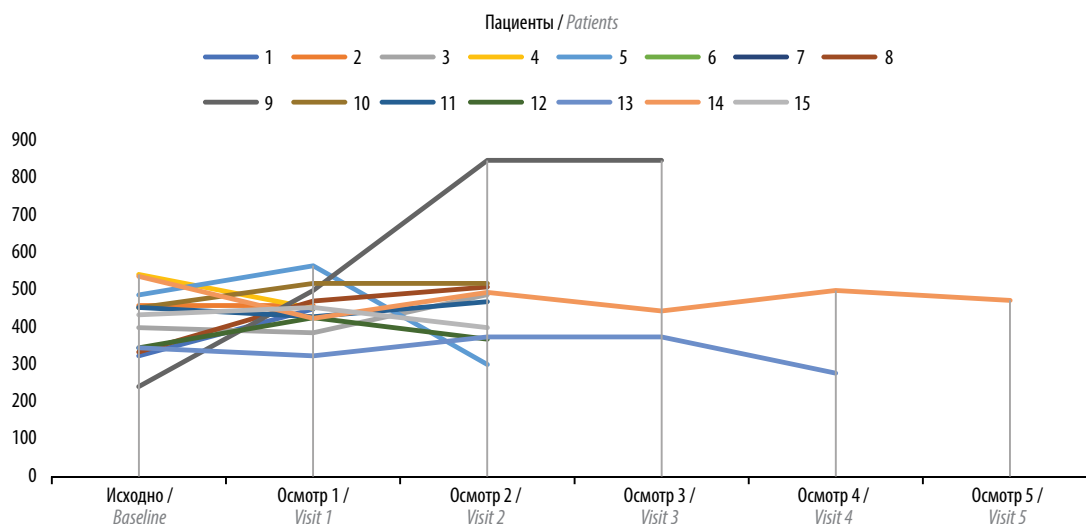


Рис. 1. Показатели теста 6-минутной ходьбы у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в динамике, получавших касимерсен в реальной клинической практике, м

Fig. 1. Six-minute walk test over time in Duchenne muscular dystrophy patients treated with casimersen in real-life clinical practice, m

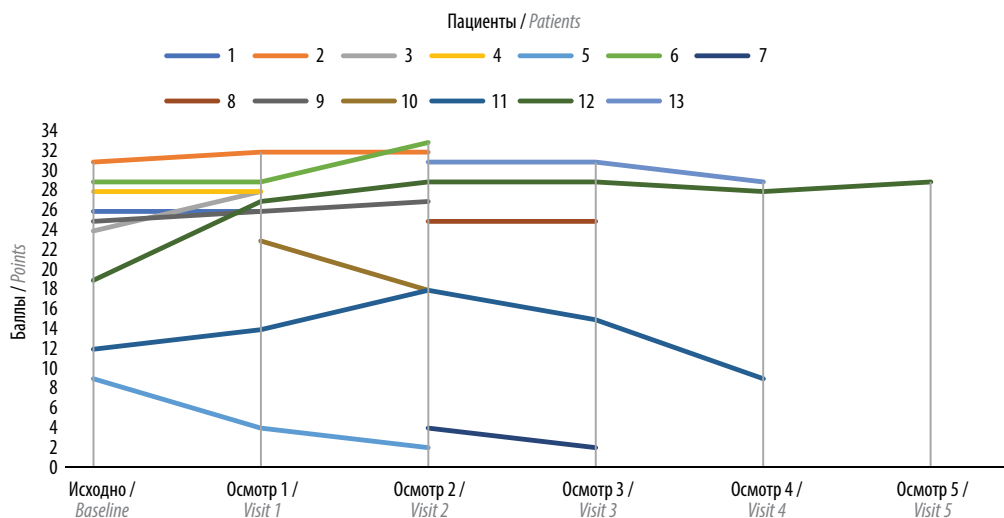


Рис. 2. Показатели теста «Северная звезда» у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в динамике, получавших касимерсен в реальной клинической практике

Fig. 2. North Star Ambulatory Assessment score in Duchenne muscular dystrophy patients over time who received casimersen in real-life clinical practice

костей голени с последующей длительной иммобилизацией, а также у пациента, терапия которому была начата на поздней амбулаторной стадии.

Результаты временных тестов оценены в динамике у нескольких пациентов на ранней амбулаторной стадии (время подъема и спуска с 4 ступеней — у 4; время ходьбы/бега на 10 м и время подъема с пола — у 3). Средние показатели всех тестов продемонстрировали положительную динамику двигательных функций пациентов.

Описана субъективная оценка эффективности терапии касимерсеном родителями/лечащими врачами 12 пациентов. Родители 10 (83 %) пациентов сообщили об увеличении у детей двигательной активности и выносливости, в том числе у 1 пациента на поздней амбулаторной стадии и у 1 — на ранней неамбулаторной стадии. У 2 (17 %) пациентов субъективно отмечена стабилизация состояния в течение периода лечения касимерсеном: у ребенка 2 лет с продолжительностью терапии 19 мес и у пациента на поздней неамбулаторной стадии с продолжительностью терапии 23 мес (с объективной стабилизацией функции верхних конечностей согласно шкале Брука).

Обсуждение

Безопасность и переносимость терапии касимерсеном были хорошими у всех пациентов, что согласуется с опубликованными результатами клинических исследований препарата. Согласно инструкции к препарату, лечение касимерсеном требует мониторинга почечной функции вследствие описанных случаев нефротоксичности у лабораторных животных в доклинических исследованиях [15]. В нашем наблюдении для анализа в динамике были доступны показатели уровня цистатина С сыворотки крови, который явля-

ется оптимальным маркером почечной функции при миодистрофии Дюшенна, у 12 пациентов. Показатели 9 пациентов находились в референсных пределах. У 3 пациентов отмечалось превышение верхней границы нормы уровня цистатина С. У 1-го пациента исходно отмечалось повышение до 1,27 мг/мл при верхней границе нормы 1,11 мг/мл, и на фоне лечения показатель уменьшился до 1,25 мг/мл. У 2-го пациента при выявлении повышения уровня цистатина С до 1,14 мг/мл отсутствовала отрицательная динамика скорости клубочковой фильтрации, пациент продолжил терапию касимерсеном после осмотра нефрологом. У 3-го пациента повышение уровня цистатина С до 1,18 мг/мл было расценено как незначительное, пациент продолжает терапию касимерсеном.

При оценке эффективности применения патогенетической терапии касимерсеном в нашей выборке у 2 (89 %) пациентов наблюдалась положительная динамика или стабилизация течения заболевания. У 3 (11 %) пациентов отмечалось ухудшение в виде утраты амбулаторности после начала терапии касимерсеном, которое было обусловлено поздним стартом терапии, перерывами в закупках и введении препарата, переломом. Средний возраст потери амбулаторности в данной выборке составил 11,4 года.

В мировой практике оценка влияния касимерсена на клинические показатели пациентов с ПМД Дюшенна, включая анализируемые в нашей работе параметры (скорость подъема на 4 ступени, скорость ходьбы/бега на 10 м, результаты 6MWT и NSAA), проводилась в рамках исследования ESSENCE. Результаты свидетельствовали о благоприятном эффекте лечения в группе касимерсена по сравнению с плацебо. При этом численное превосходство регистрировалось по всем исследуемым показателям с наибольшим преимуществом

по скорости подъема на 4 ступени, что полностью согласуется с данными нашего наблюдения [11].

Следует отметить, что положительная динамика или стабилизация состояния на фоне лечения касимерсеном в нашем наблюдении была более выражена у пациентов с исходно высоким баллом по NSAA (18 и выше). Это свидетельствует о необходимости максимально раннего начала терапии.

Определенная сложность оценки состояния пациентов заключалась в нерегулярности проведения тестирования по функциональным шкалам, применении нетипичных инструментов (например, шкал Хаммерсмит и RULM, обычно используемых при спинальной мышечной атрофии), несоблюдении рекомендованных интервалов между визитами (1 раз в 6 мес), выполнении тестов разными специалистами, а также в различном уровне соблюдения стандартов ведения пациентов с ПМД Дюшенна в регионах страны.

Выводы

Безопасность и переносимость терапии касимерсеном были в целом хорошими у всех пациентов с ПМД

Дюшенна из нашей выборки. Наблюдающими врачами не было выявлено новых НЯ, включая серьезные, которые не описывались ранее в рамках клинических исследований. Ни один из пациентов не прекратил прием касимерсена вследствие развития какого-либо НЯ, ассоциированного с проводимым лечением.

Все пациенты, начавшие патогенетическую терапию касимерсеном на ранней амбулаторной стадии, сохранили этот статус на дату анализа. Данный факт свидетельствует о высокой эффективности препарата, стабилизации состояния больных, а также о целесообразности максимально раннего старта лечения.

Представленные выше данные о безопасности и эффективности патогенетической терапии касимерсеном пациентов с ПМД Дюшенна, имеющих в гене *DMD* делеции, подлежащие терапии методом пропуска 45-го экзона, подтверждают благоприятное соотношение пользы и риска, а также положительное влияние препарата на течение заболевания. Полученные результаты сходны с накопленным опытом применения ранее зарегистрированных средств для экзон-скиппинга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/773_1#doc_g. Clinical guidelines "Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy". Ministry of Health of Russia, 2025. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/773_1#doc_g. (In Russ.).
2. Duan D., Goemans N., Takeda Sh. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
3. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic strategies for dystrophin replacement in Duchenne muscular dystrophy. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:859930. DOI: 10.3389/fmed.2022.859930
4. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3
5. De Feraudy Y., Yaou B., Wahbi K. et al. Very low residual dystrophin quantity is associated with milder dystrophinopathy. *Ann Neurol* 2021 Feb;89(2):280–92. DOI: 10.1002/ana.25951
6. Shirley M. Casimersen: first approval. *Drugs* 2021;81(7):875–9. DOI: 10.1007/s40265-021-01512-2
7. Wagner K., Kuntz N., Koenig E. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve* 2021;64(3):285–92. DOI: 10.1002/mus.27347
8. Iannaccone S. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: interim results from the phase 3 ESSENCE trial. Presented at the Muscular Dystrophy Association Clinical & Scientific Conference, March 12–22, 2022.
9. Coratti G., Pane M., Brogna C. et al. North Star Ambulatory Assessment changes in ambulant Duchenne boys amenable to skip exons 44, 45, 51, and 53: a 3 year follow up. *PLoS One* 2021;16(6):e0253882. DOI: 10.1371/journal.pone.0253882
10. Muntoni F., Ciafaloni E., Chloca F. et al. Efficacy and safety of golodirsen and casimersen. Presented at the 2026 MDA Clinical & Scientific Conference, March 8–11, 2026.
11. NCT03532542, An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03532542>.
12. Kuntz N. Pulmonary function in advanced-stage patients with DMD treated with casimersen. Presented at the 30th Annual Congress of the WMS 2025, October 7–11, 2025.
13. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В. и др. Опыт применения терапии пропуском экзона 45 у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. *Медицинская генетика* 2024;23(1):9–25. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.19-25
14. Artemyeva S.B., Belousova E.D., Vlodavets D.V. et al. Experience with exon 45 skipping therapy in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2024;23(1):9–25. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2024.01.19-25
15. Instructions for medical use of the drug Amondys 45 (casimersen). Available at: <https://www.amondys45.com/pi>.
16. NCT02500381. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381>.

Вклад авторов

Д.В. Влодавец: разработка концепции и дизайна наблюдения, сбор, консолидация, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста статьи, обзор литературы;

А.А. Агафонова, С.Б. Артемьева, Л.М. Кузенкова, Л.И. Минайчева, С.В. Михайлова, Е.Ю. Петлина, Т.В. Подклетнова, С.Г. Попович, Г.Н. Сеитова, Е.В. Увакина: сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Vlodavets: development of the concept and design of the observation, collection, consolidation, analysis and interpretation of data, writing and editing the text of the article, literature review;

A.A. Agafonova, S.B. Artemyeva, L.M. Kuzenkova, L.I. Minaycheva, S.V. Mikhaylova, E.Yu. Petlina, T.V. Podkletnova, S.G. Popovich, G.N. Seitova, E.V. Uvakina: data collection, analysis, and interpretation, editing the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Агафонова / A.A. Agafonova: <https://orcid.org/0000-0003-0426-6861>

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

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

Л.М. Кузенкова / L.M. Kuzenkova: <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Л.И. Минайчева / L.I. Minaycheva: <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

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

Е.Ю. Петлина / E.Yu. Petlina: <https://orcid.org/0009-0008-1017-9610>

Т.В. Подклетнова / T.V. Podkletnova: <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X>

С.Г. Попович / S.G. Popovich: <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

Г.Н. Сеитова / G.N. Seitova: <https://orcid.org/0000-0002-1545-2320>

Е.В. Увакина / E.V. Uvakina: <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Конфликт интересов. Д.В. Влодавец является главным исследователем клинического исследования ESSENCE. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. D.V. Vlodavets is the principal investigator in the ESSENCE clinical trial. Other authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery. The patients' legal representatives signed informed consent for the children to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-74-80>

Л.О. Даркшевич и его вклад в изучение нервно-мышечных заболеваний

Р.Т. Гайфутдинов, С.Р. Айзатуллов, А.А. Александрова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Рустем Талгатович Гайфутдинов gaifutdinov69@mail.ru

В работе представлен анализ научного наследия профессора Л.О. Даркшевича – одного из основоположников отечественной неврологии, выдающегося невропатолога и нейрогистолога. Освещен его жизненный путь до становления профессором кафедры и клиники нервных болезней Императорского Казанского университета. Показана ключевая роль ученого в исследовании нервно-мышечной патологии на рубеже XIX–XX веков. На основе анализа его фундаментального труда «Курс нервных болезней» и архивных фотоматериалов из коллекции клиники нервных болезней Казанского университета рассмотрены основные научные достижения ученого: исследования артрогенных и церебральных амиотрофий, классификация мышечных атрофий. Особое внимание уделено роли медицинской фотографии в систематизации клинических наблюдений. Показано, что работы Даркшевича заложили стандарты клинко-морфологического анализа и визуальной диагностики нервно-мышечной патологии, оказав влияние на последующие поколения неврологов.

Ключевые слова: Даркшевич, нервно-мышечное заболевание, амиотрофия, артропатическая амиотрофия, церебральная амиотрофия

Для цитирования: Гайфутдинов Р.Т., Айзатуллов С.Р., Александрова А.А. Л.О. Даркшевич и его вклад в изучение нервно-мышечных заболеваний. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):74–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-74-80>

L.O. Darkshevich and his contribution to the study of neuromuscular diseases

R.T. Gayfutdinov, S.R. Ayzatullov, A.A. Aleksandrova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

Contacts: Rustem Talgatovich Gayfutdinov gaifutdinov69@mail.ru

The paper presents an analysis of the scientific legacy of Professor L.O. Darkshevich, one of the founders of Russian neurology, an outstanding neuropathologist and neurohistologist. It highlights his life path leading up to his professorship at the Department and Clinic of Nervous Diseases of the Imperial Kazan University. The key role of the scientist in the study of neuromuscular pathology at the turn of the 19th–20th centuries is demonstrated. Based on an analysis of his fundamental work “Course of Nervous Diseases” and archival photographic materials from the collection of the Clinic of Nervous Diseases of Kazan University, the main scientific achievements of the scientist are examined: studies of arthrogenic and cerebral amyotrophies, and the classification of muscle atrophies. Special attention is paid to the role of medical photography in systematizing clinical observations. It is shown that Darkshevich's work established standards for clinical-morphological analysis and visual diagnosis of neuromuscular pathology, influencing subsequent generations of neurologists.

Keywords: Darkshevich, neuromuscular disease, amyotrophy, arthrogenic amyotrophy, cerebral amyotrophy

For citation: Gayfutdinov R.T., Ayzatullov S.R., Aleksandrova A.A. L.O. Darkshevich and his contribution to the study of neuromuscular diseases. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2026;16(2):74–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-74-80>



Рис. 1. Профессор Л.О. Даркшевич, 1907 г.

Fig. 1. Professor L.O. Darkshevich, 1907

В 2027 г. исполняется 140 лет со дня основания клиники нервных болезней при медицинском факультете Императорского Казанского университета. История кафедры неразрывно связана с именем Ливерия Осиповича Даркшевича (рис. 1), внесшего большой вклад в изучение нервно-мышечной патологии.

Ливерий Осипович Даркшевич родился 17 июля 1858 г. в Ярославле в дворянской семье военного врача. Получив образование в 5-й московской гимназии в 1870–1877 гг., он поступил на медицинский факультет Московского университета и окончил его в 1882 г. Со студенческой скамьи он проявлял особый интерес к анатомии и физиологии нервной системы. Период освоения курса нервных болезней подвел Ливерия Осиповича к выводу о том, что ему необходимо продолжить обучение за рубежом для ознакомления с достижениями зарубежных специалистов в области гистологии нервной системы.

В 1883 г., получив от отца чуть ли не все накопленные им сбережения, он отправился за границу для ознакомления с клиниками нервных и психических болезней. В течение трех с половиной лет пребывания во Франции, Австрии и Германии Ливерий Осипович освоил новейшие методы исследования того времени, работая в клиниках ведущих неврологов Европы: Вестфала, Мунка, Вирхова, Менделя, Флексига и Шарко. За это время им было опубликовано 15 научных трудов, преимущественно по физиологии и анатомии центральной нервной системы.

По возвращении на родину в 1888 г. Ливерий Осипович представил к защите докторскую диссертацию на тему «О проводнике светового раздражения с сетчатой оболочки глаза на глазодвигательный нерв». Благодаря скрупулезным анатомическим исследованиям и серии физиологических экспериментов ученый выявил и охарактеризовал рефлекторную дугу зрачка, а также впервые выделил структуру, которую обозначил как «верхнее ядро глазодвигательного нерва», впоследствии названную ядром Даркшевича [1].

Успешная защита диссертации открыла ему дорогу к званию приват-доцента в Московском университете и позволила начать педагогическую деятельность с чтения курса лекций «Анатомо-физиологическое введение в изучение нервных болезней». До этого, по приглашению профессора А.Я. Кожевникова, Л.О. Даркшевич в течение 3 лет проходил ординатуру в его клинике.

В сентябре 1892 г. по рекомендациям В.М. Бехтерева и А.Я. Кожевникова он занял пост экстраординарного профессора кафедры нервных болезней Императорского Казанского университета. Лекции профессора Даркшевича отличались логической стройностью, оригинальностью рассматриваемых фактов, превосходными иллюстрациями и доступностью для усвоения. Популярность курса нервных болезней была настолько велика, что студенты решили сохранить лекции для будущих поколений, и в 1898 г. был издан литографический «Курс нервных болезней», созданный на основе их рукописных записей [2].

Благодаря активной научно-исследовательской деятельности, которую развернул Л.О. Даркшевич, клиника нервных болезней Казанского университета превратилась в главный центр неврологической мысли среди врачей. В основе научной деятельности Казанской школы невропатологов того времени лежало изучение анатомического строения головного мозга и проводящих путей, а также патологической анатомии нервной системы при разнообразных болезнях. Ключевым принципом служило максимально полное использование морфологических данных для объяснения клинических наблюдений [3].

В процессе своей научной деятельности Ливерий Осипович создал бесценный фотоархив анатомических и гистологических препаратов головного мозга и периферической нервной системы, а также клинических наблюдений пациентов, сохранившийся до наших дней. На обороте каждой фотографии содержатся краткие записи сведений о пациенте, его заболевании и дата создания изображения (рис. 2), что позволяло систематизировать их по видам патологии и при необходимости оценивать динамику клинического процесса.

Мечтая полностью освободить студента и врача от нужды в иностранных учебниках и руководствах, Л.О. Даркшевич исполнил волю своего покойного учителя А.Я. Кожевникова. Он создал первое в России

оригинальное руководство «Курс нервных болезней» на русском языке. Первый том данного труда был издан 24 июля 1904 г. и включал 147 рисунков и 8 таблиц [4].

Над своим руководством Л.О. Даркшевич трудился много лет, собирая обширный теоретический и клинический материал. Он привлекал к работе своих коллег, учеников, докторов медицины, врачей, работавших в его лаборатории, а также неоднократно пользовался советами своего учителя [5]. Для более точного объяснения патологической картины Ливерий Осипович дополнял текст рисунками микроскопических препаратов нервной и мышечной систем, а также использовал фотографии пациентов с различными заболеваниями, как собранные им самостоятельно за многие

годы, так и заимствованные из фотоколлекции Кожевниковского музея, которую любезно предоставил В.К. Рот, возглавлявший тогда кафедру нервных болезней Московского университета.

В издании «Курса нервных болезней» Л.О. Даркшевича поразительная доступность подачи материала соседствует с фундаментальностью подлинного научного исследования. Современники отметили этот труд как значительное явление для медицинского сообщества России. Наибольшей самобытностью и увлекательностью отличаются разделы, посвященные инфекционным поражениям нервной системы, синингомиелии и невротическим состояниям. Отдельный раздел отведен патологии кожи, суставов, костной ткани и желез внутренней секреции — аспектам, этиологически связанным (в том числе) с неврологией, но отсутствовавшим в прежних подобных изданиях. Причину большинства перечисленных недугов Ливерий Осипович видел в расстройстве трофической деятельности нервной системы [1].

Особое внимание следует уделить разделу о церебральных и артропатических амиотрофиях, по которым незадолго до издания своего труда Л.О. Даркшевич опубликовал несколько статей, включая написанную в 1903 г. главу о патологической анатомии мышц для немецкого руководства по патоморфологии нервной системы.

Патогенез артрогенных амиотрофий долгие годы оставался загадкой, именно поэтому начинающий клиницист Ливерий Осипович решил заняться данным вопросом. В книге Дероша об артрогенных амиотрофических рефlekсах, вышедшей в свет в 1890 г., была высказана мысль о роли нервных корешков в их возникновении. У Даркшевича появилось предположение о том, что в развитии этой патологии принимают участие центростремительные нервы. Чтобы продолжить логическую цепь и подтвердить гипотезу, потребовалось поставить эксперимент. В результате исследования пришел к выводу, что спинальные сегменты способны самостоятельно вызывать развитие атрофии без какого-либо участия церебральных факторов. С докладом «Атрофия мышц при страдании суставов» [6] он выступил на IV съезде русских врачей 5 января 1890 г., что вызвало широкий резонанс среди присутствующих. Даркшевич доказал, что артропатии обусловлены не церебральными воздействиями, и выявил способность спинальных механизмов выступать в качестве самостоятельного фактора патогенеза.

В 1891 г. в журнале *Neurologisches Centralblatt* Ливерий Осипович опубликовал статью «Один случай мышечной атрофии при заболевании суставов» [7], написанную на базе наблюдений в Московской клинике нервных болезней. Проведя после смерти пациента детальное микроскопическое исследование нервной и мышечной систем на шипковых препаратах, а также на продольных и поперечных срезах, исследо-



Рис. 2. Пациент с полиневритом сакрального сплетения. Справа — профессор Л.О. Даркшевич (а). Подпись на оборотной стороне фотографии, сделанная рукой Л.О. Даркшевича (б)

Fig. 2. A patient with polyneuritis of the sacral plexus. On the right — Professor L.O. Darkshevich (a). An inscription on the reverse side of the photograph, made in the hand of L.O. Darkshevich (b)

ватель пришел к выводу о том, что данный случай представляет собой простую мышечную атрофию при поражении сустава без каких-либо изменений со стороны центральной и периферической нервной системы. Также Ливерий Осипович подчеркнул отсутствие в данном случае миозита, тем самым опровергнув предположение о том, что причиной артрогенной амиотрофии обязательно является воспаление мышечной ткани.

В том же журнале автор описал еще один случай ранней амиотрофии у пациента 43 лет с тотальной правосторонней гемиплегией. Представив клиническую картину и результаты посмертного микроскопического исследования центральной и периферической нервной системы, Даркшевич продемонстрировал выраженную нисходящую дегенерацию левого переднего и правого латерального пирамидных трактов, а также множественные очаги поражения в головном мозге. Микроскопическая картина мышц пораженной стороны соответствовала простой мышечной атрофии. Полученные результаты позволили отнести данное наблюдение к категории церебральных амиотрофий [8].

Благодаря кропотливым исследованиям в области артрогенных и церебральных амиотрофий Ливерий Осипович Даркшевич получил признание в научном сообществе как ведущий специалист по патологии мышечной системы.

В «Курсе нервных болезней» он предложил классификацию амиотрофий (рис. 3), разделив их на невропатические и миопатические, выделив стабильные и прогрессивные формы, а также указал на характер поражения центрального и периферического отделов нервной системы.

На основе анализа отечественной и зарубежной научной литературы, а также собственных клинических

наблюдений и экспериментальных данных Л.О. Даркшевич подробно описал патогенез, клиническую и гистологическую картину заболеваний для каждого анатомического отдела. Текст был дополнен фотографиями из собственных наблюдений, позволяющими читателю детально ознакомиться с внешними проявлениями патологий и изучить патоморфологические изменения.

Также следует упомянуть другие работы Даркшевича, имеющие большое значение для изучения нервно-мышечной патологии. В опубликованной в 1891 г. в журнале *Neurologisches Centralblatt* статье «Об изменениях в центральном сегменте двигательного нерва после повреждения периферического сегмента» [9] Даркшевич привел результаты своих экспериментов и подчеркнул необходимость дальнейшего изучения данного вопроса, поскольку считал, что это может способствовать пониманию патогенеза некоторых форм мышечных атрофий, в частности прогрессирующей мышечной атрофии.

На заседании Московского общества невропатологов и психиатров 20 сентября 1891 г. Ливерий Осипович представил случай хронического полиомиелита у 48-летнего пациента с прогрессирующей слабостью и атрофией мышц шеи, спины, верхних и нижних конечностей. Осуществив посмертное микроскопическое исследование, Даркшевич провел дифференциальную диагностику с боковым амиотрофическим склерозом и отнес данное наблюдение к хроническому полиомиелиту. Выводы автора подтверждаются мнениями профессора А.Я. Кожевникова и доктора В.К. Рота, высказанными при обсуждении этого клинического случая [10].

По утверждению Даркшевича, при боковом амиотрофическом склерозе атрофия мышечных волокон происходит группами, что позже было подтверждено другими исследователями [11].

Впоследствии 1-й том «Курса нервных болезней» переиздавался несколько раз со значительными изменениями и дополнениями. Кроме того, были подготовлены и опубликованы 2-й и 3-й тома, вышедшие в нескольких выпусках. В общей сложности Л.О. Даркшевич описал более 10 видов нервно-мышечной патологии:

- артропатические и церебральные мышечные атрофии;
- стабильные формы амиотрофии при переднем остром полиомиелите у детей и взрослых, хроническом полиомиелите, центральных миелитах, гематомиелитах, диссеминированном склерозе;
- амиотрофии при невритах;
- прогрессивные формы центральных амиотрофий при боковом амиотрофическом склерозе, синдромах Верднига–Гоффманна;
- различные формы прогрессивных периферических амиотрофий.

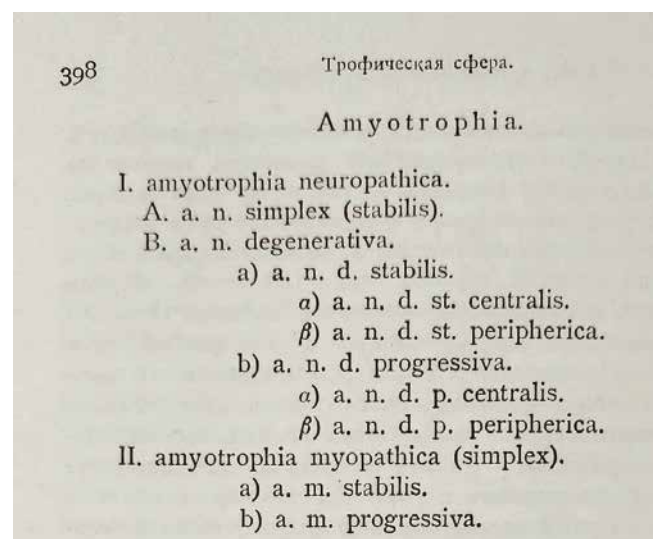


Рис. 3. Классификация амиотрофий по Л.О. Даркшевичу. «Курс нервных болезней», 1904, с. 398

Fig. 3. Classification of amyotrophies according to L.O. Darksheich. "Course of Nervous Diseases", 1904, p. 398



Рис. 4. Первый ряд слева направо: *neuritis plexus sacrolumbalis sinistri*, атрофия мышц и анестезия левой нижней конечности; *poliomyelitis anterior subacuta s. chronica*, атрофия мышц надплечья и плеча той и другой стороны; *poliomyelitis anterior acuta infantum*; невральная амиотрофия Шарко—Мари—Тута, «бутылочные» ноги, стопы Фридрейха. Второй ряд слева направо: *sclerosis lateralis amyotrophica*; детская форма прогрессирующей мышечной атрофии (наблюдение В.П. Первушина); *syringomyelia*, атрофия мелких мышц кисти рук, левая рука в положении «птичьей лапы» (из коллекции фотографий кожевниковского музея). Приведенные описания взяты с обратной стороны представленных фотографий

Fig. 4. First row from left to right: *neuritis plexus sacrolumbalis sinistri*, muscle atrophy and anesthesia of the left lower limb; *poliomyelitis anterior subacuta s. chronica*, atrophy of the muscles of the upper arm and shoulder of both sides; *poliomyelitis anterior acuta infantum*; Charcot—Marie—Tooth neural amyotrophy, “bottle” legs, Friedreich’s feet. Second row from left to right: *sclerosis lateralis amyotrophica*; infantile form of progressive muscular atrophy (observation by V.P. Pervushin); *syringomyelia*, atrophy of the small muscles of the hand, the left arm in the “bird’s paw” position (from the collection of photographs of the Kozhevnikov Museum). The following descriptions are taken from the back of the presented photographs

К описанию каждой патологии автор прилагал фотографии пациентов из собственной практики, а также из клинических наблюдений В.П. Первушина, В.К. Рота, А.Я. Кожевникова (рис. 4).

Фотографии в фундаментальном «Курсе нервных болезней» стали исключительным инструментом клинического анализа и систематизации знаний об амиотрофиях. На рубеже XIX—XX веков медицинская

фотография только начинала утверждаться как метод объективной документации, и Л.О. Даркшевич выступил одним из ее пионеров в российской неврологии. Он создал полноценную визуальную базу данных, позволявшую отслеживать динамику патологического процесса на разных стадиях. Фотографии пациентов позволяют проследить характерные для невральной амиотрофии Шарко—Мари—Тута изменения

по типу «бутылочных» ног и стоп Фридриха, а при прогрессирующей мышечной дистрофии — типичную псевдогипертрофию мышц и изменение осанки больного.

«Курс нервных болезней» стал настольной книгой для нескольких поколений неврологов. В этом фундаментальном труде каждая форма нервно-мышечной патологии была представлена живым клиническим портретом.

Л.О. Даркшевич заложил стандарты клинического мышления: от точного описания симптома к пониманию структуры болезни и ее нозологической самостоятельности. В XX веке этот подход стал отправной точкой для классификации патологий, молекулярно-

генетического анализа и разработки терапевтических подходов.

Ливерий Осипович Даркшевич — выдающийся российский врач-невропатолог и нейростолог, один из основоположников отечественной клинической неврологии. Его вклад в изучение нервно-мышечной патологии был многогранным и новаторским. Благодаря глубоким исследованиям ученый сформулировал ключевые принципы понимания природы мышечных атрофий и сыграл важную роль в изучении других нервно-мышечных заболеваний, а его фотографическое наследие, заложившее стандарты визуальной диагностики в современной неврологии, стало ценнейшим достоянием казанской неврологической школы.

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

1. Моргошия Т.Ш., Сыроежин Н.А. Жизнь и творчество профессора Ливерия Осиповича Даркшевича (1858–1925). К 160-летию со дня рождения. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2019;(3):93–7. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-93-97
2. Morgoshiya T.Sh., Syroezhin N.A. The life and work of professor Livery Osipovich Darkshevich (1858–1925). To the 160th anniversary since the birth. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology 2019;(3):93–7. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-93-97
3. Попелянский Я.Ю. Профессор Ливерий Осипович Даркшевич. Казань: Татарское книжное издательство, 1976. 215 с. Popelyansky Ya.Yu. Professor Livery Osipovich Darkshevich. Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatelstvo, 1976. 215 p. (In Russ.).
4. Исмагилов М.Ф. 120 лет кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2008;2(1):55–8. Ismagilov M.F. 120 years of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of Kazan State Medical University. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2008;2(1):55–8. (In Russ.).
5. Даркшевич Л.О. Курс нервных болезней. В 3 томах. Т. 1. Казань: Издание Братьев Башмаковых, 1904. 495 с. Darkshevich L.O. Course of Nervous Diseases. In 3 volumes. Vol. 1. Kazan: Izdanie Bratyev Bashmakovykh, 1904. 495 p. (In Russ.).
6. Подольская М. Ливерий Осипович Даркшевич. Выдающийся российский невролог, христианский философ: посвящается профессору Якову Юрьевичу Попелянскому. Казань: МеД-ДоК, 2024. 278 с. Podolskaya M. Livery Osipovich Darkshevich. Outstanding Russian neurologist, Christian philosopher: dedicated to Professor Yakov Yuryevich Popelyansky. Kazan: MeDDoK, 2024. 278 p. (In Russ.).
7. Даркшевич Л.О. Атрофия мышц при страдании суставов. Вестник клинической и судебной психиатрии и невропатологии 1891;8(2):159–70. Darkshevich L.O. Muscle atrophy in joint disease. Vestnik klinicheskoy i sudebnoy psikiatrii i nevropatologii = Bulletin of Clinical and Forensic Psychiatry and Neuropathology. 1891;8(2):159–70. (In Russ.).
8. Darkschweitsch L. Ein Fall von Muskelatrophie bei Gelenkerkrankungen. Neurol Centralb 1891;10(12):353–61.
9. Darkschweitsch L. Ein Fall von frühzeitiger Muskelatrophie bei einem Hemiplegiker. Neurol Centralb 1891;10(12):622–30.
10. Darkschweitsch L. Ueber die Veränderungen in dem centralen Abschnitt eines motorischen Nerven bei Verletzung des peripheren Abschnittes. Neurol Centralb 1892(21):658–68.
11. Darkschweitsch L. Ein Fall von chronischer Poliomyelitis. Neurol Centralb 1892;11:221.
12. Wohlfart G. Muscular atrophy in diseases of the lower motor neuron. Arch Neurol Psychiatry 1949;61(6):599–620.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Э.И. Богданову за научную консультацию и предоставление коллекции фотографий Л.О. Даркшевича из Казанской нервной клиники.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to MD, Professor E.I. Bogdanov for scientific consultation and for providing L.O. Darkshevich's collection of photographs from the Kazan Neurological Clinic.

Вклад авторов

Р.Т. Гайфутдинов: формулировка темы работы, разработка структуры и дизайна рукописи, редактирование текста рукописи; С.Р. Айзатуллово: написание текста рукописи, обзор литературы по теме статьи, анализ и обработка фотографических материалов; А.А. Александрова: обзор литературы по теме статьи, анализ и обработка фотографических материалов.

Authors' contributions

R.T. Gayfutdinov: formulation of the topic of the work, development of the structure and design of the manuscript, manuscript editing; S.R. Ayzatullov: manuscript writing, literature review, photographic analysis and processing; A.A. Aleksandrova: literature review, photographic analysis and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Т. Гайфутдинов / R.T. Gayfutdinov: <https://orcid.org/0000-0001-5591-7148>
С.Р. Айзатуллово / S.R. Ayzatullov: <https://orcid.org/0009-0008-6892-4126>
А.А. Александрова / A.A. Aleksandrova: <https://orcid.org/0009-0006-1093-4204>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Независимое сочетание болезней в нейрогенетике: клинические наблюдения и обзор литературы

Г.Е. Руденская, А.С. Кучина, Е.А. Мельник, И.В. Шаркова, Т.С. Нагорнова, В.В. Мусатова, П.А. Чаусова, А.А. Степанова, Ф.М. Бостанова, Е.Л. Дадали, Л.А. Бессонова, Д.М. Гусева, К.Г. Забудская, Е.Н. Солодовникова, О.А. Щагина, А.Ф. Муртазина, О.П. Рыжкова

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

Контакты: Галина Евгеньевна Руденская rudenskaya@med-gen.ru

Сочетанная наследственная патология (“double trouble”) у пациента и/или в семье, считавшаяся большой редкостью, с развитием современных методов генетической диагностики выявляется все чаще. Описаны 13 пациентов из 12 семей с 2 наследственными болезнями нервной системы, верифицированными ДНК-анализом. В спектре болезней 23 нозологические формы, включая ряд редких. Случаи различаются по диагностическому пути (клинические диагнозы 2 болезней и их лабораторное подтверждение; необычная картина первой болезни и целенаправленный поиск второй; неожиданные находки при молекулярно-генетическом обследовании) и методам ДНК-анализа (высокопроизводительное параллельное секвенирование: панельное, полноэкзомное, полногеномное; таргетные методы: секвенирование отдельных генов, поиск частых патогенных вариантов; молекулярно-цитогенетические методы). В числе найденных вариантов генов 8 ранее не описанных. Случаи обсуждаются в сопоставлении с литературой, посвященной нейрогенетическим “double troubles”.

Ключевые слова: наследственная болезнь нервной системы, сочетание, “double trouble”, высокопроизводительное параллельное секвенирование, таргетная ДНК-диагностика, диагностический поиск, неожиданная находка, новые варианты генов

Для цитирования: Руденская Г.Е., Кучина А.С., Мельник Е.А. и др. Независимое сочетание болезней в нейрогенетике: клинические наблюдения и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2026;16(2):86–99.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Independent coexistence of diseases in neurogenetics: case reports and literature review

G.E. Rudenskaya, A.S. Kuchina, E.A. Melnik, I.V. Sharkova, T.S. Nagornova, V.V. Musatova, P.A. Chaushova, A.A. Stepanova, F.M. Bostanova, E.L. Dadali, L.A. Bessonova, D.M. Guseva, K.G. Zabudskaya, E.N. Solodovnikova, O.A. Shchagina, A.F. Murtazina, O.P. Ryzhkova

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

Contacts: Galina Evgenyevna Rudenskaya rudenskaya@med-gen.ru

Combined hereditary pathology (“double trouble”) in a patient and/or family, previously considered a rarity, is being identified increasingly often due to the development of modern genetic diagnostic methods. We describe 13 patients from 12 families with two hereditary diseases of the nervous system, verified by DNA analysis. The spectrum of diseases includes 23 nosological forms, including a number of rare ones. The cases differ in their diagnostic pathways (clinical diagnoses of two diseases and their laboratory confirmation; an unusual clinical presentation of the first disease followed by a targeted search for the second; unexpected findings during molecular genetic testing) and DNA analysis methods (massive parallel sequencing: panel, whole-exome and whole-genome sequencing; targeted methods: sequencing of individual genes and testing for common pathogenic variants; molecular cytogenetic methods). Among the identified gene variants, 8 have not been previously described. The cases are discussed in comparison with literature data on neurogenetic “double troubles”.

Keywords: hereditary nervous disease, coexistence, “double trouble”, massive parallel sequencing, targeted DNA test, diagnostic search, unexpected finding, novel gene variants

For citation: Rudenskaya G.E., Kuchina A.S., Melnik E.A. et al. Independent coexistence of diseases in neurogenetics: case reports and literature review. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2026;16(2):86–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2026-16-2-86-99>

Наследственные болезни нервной системы (НБНС) редки в грузе неврологической патологии, тем более редким кажется сочетание разных НБНС у пациента и/или в семье, однако в литературе накоплено немало таких описаний. Их число значительно выросло в последние годы с развитием методов высокопроизводительного параллельного секвенирования (ВПС), принципиально расширивших диагностические возможности. В отличие от коморбидности (патогенетической взаимосвязи болезней), наследственные болезни сосуществуют независимо. Выражение “double trouble” («двойная проблема», «двойная беда»), введенное в английскую лексику Уильямом Шекспиром и пришедшее в медицину в значении «двойная болезнь», стало почти научным термином, в том числе в клинической нейрогенетике [1–5]. Описаны комбинации даже 3 наследственных болезней (“triple trouble”), включающие НБНС [6–9]. Представлению о сочетанной патологии противопоставляют идею единственного диагноза как более вероятного, приводя в ее пользу философский принцип бритвы Оккама: «Одно, самое простое, объяснение, скорее всего, верно — лишнее отсекается». В противовес цитируют изречение американского врача Дж. Хикама: «Каждый может иметь столько болезней, сколько ему заблагорассудится». Два принципа находят отражение в публикациях [10–13]. На примере клинической нейрогенетики можно видеть подтверждение и примирение 2 положений. Понятно желание врача объединить симптоматику одним диагнозом, тем более что многие НБНС имеют необычные комбинации признаков и могут протекать нестандартно. Вместе с тем быстрый рост числа случаев “double trouble” показывает, что они не уникальны, а принцип Оккама можно трактовать иначе: самым простым может быть именно сочетание болезней, особенно частых, а не одна, особенно редкая. Случаи сочетания НБНС есть в нашей клинко-лабораторной практике, причем часть из них уже опубликована [14–17].

Представляем серию молекулярно верифицированных сочетанных НБНС.

Клинический материал включает 12 российских семей: 8 русских, 1 даргинскую и 3 этнически смешанные (национальность родителей указана в описаниях). Одиннадцать семей являются неинбредными, а родители-даргинцы состоят в отдаленном родстве. В 8 семьях пробанды — дети в возрасте 12 мес — 12 лет, в 2 — юношеского возраста, в 2 — взрослые. Методы: клинко-генеалогический; молекулярно-цитогенетические; анализ метилирования; молекулярно-генетические: поиск частых патогенных вариантов

гена, секвенирование по Сэнгеру, панельное высокопроизводительное параллельное секвенирование (ВПС), полноэкзомное секвенирование (ПЭС), полногеномное секвенирование (ПГС), биоинформатический анализ.

Клинический случай 1

Девочка 3 лет, средняя из 3 детей в этнически смешанной семье (отец — таджик, мать — русско-башкирского происхождения), направлена на консультацию по поводу наследственной моторно-сенсорной нейропатии (НМСН) 1-го типа: при электромиографии (ЭНМГ) у нее и отца выявлена демиелинизирующая полинейропатия (ПНП). Психоречевое развитие ребенка было указано в выписке как нормальное, но обратили на себя внимание особенности ее поведения, характерные для синдрома Ретта: отсутствие интереса к окружающему, стереотипные движения рук (прихлопывание, потирание). Выяснилось, что этот диагноз предполагали в другом медицинском учреждении, о чем родители ребенка не сообщили сразу, желая получить независимое мнение. В семейном анамнезе: у тети отца — деформация стоп, затруднение ходьбы (в связи с чем ему провели ЭНМГ). Девочка с неотягощенным пре-/перинатальным анамнезом на 1-м году развивалась нормально: села в 6 мес, ползала с 7 мес, контактировала, играла, лепетала. С 15 мес без внешних причин начались задержка моторного развития (ЗМР) и регресс психоэмоционального развития с чертами раннего детского аутизма: девочка перестала реагировать на окружающее, лепетать, появились стереотипные движения, выделяет мать, но не ласкается; речь, навыки опрятности не сформированы; пошла в 2 года 4 мес, не бегает, не прыгает; бывают эпизоды гипервентиляции; эпилепсии нет. Электроэнцефалография (ЭЭГ): эпилептиформная активность отсутствует. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ): без патологии. Кариотип N. При осмотре: признаков дисморфогенеза нет; окружность головы — 42 см (вторичная микроцефалия); отмечаются общая гипотрофия без локальных амиотрофий, гипорефлексия рук, арефлексия ног, астазия-абазия; оценить другие неврологические функции невозможно; нет речевого и эмоционального контакта, интереса к окружающему; двигательные стереотипии. У 36-летнего отца нет жалоб, служил в армии, справляется с нагрузками; при осмотре отмечены умеренно высокий свод стоп и легкая дистальная гипестезия ног; диагностирована субклиническая НМСН 1-го типа. У сестры 10 лет выявлены негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), арефлексия ног; ЭНМГ не проводили; вероятно суб-/доклиническая НМСН.

Проведена таргетная ДНК-диагностика 2 болезней: найдены типичная патогенная дупликация гена *PMP22*, связанного с *НМСН 1А* (самой частой из *НМСН*), и частый патогенный вариант *p.(Thr158Met)* в гене *MECP2*, ответственном за «классический» синдром Ретта. От ДНК-диагностики *НМСН 1А* у старшей дочери родители воздержались, рекомендовано наблюдение невролога. Семье сообщено о низком риске развития синдрома Ретта для будущих детей и 50 % риске развития *НМСН 1А* с возможностью пренатальной/предимплантационной ДНК-диагностики.

Наличие 2 болезней не вызывало сомнений клинически. Начало ДНК-диагностики в гетерогенной группе *НМСН* с самой частой формы, а при ней — с типичного варианта было результативным. Субклиническое (как у отца) течение *НМСН 1А* не редкость.

Клинический случай 2

Юноша 17 лет направлен с диагнозом миотонии. Жалобы: скованность рук и ног в начале движений, неустойчивая ходьба: пошатывание, частые падения; нечеткость речи, слюнотечение, дрожание рук, изменение почерка. Семейный анамнез неотягощен, сестра из двойни здорова. В пре-/перинатальном анамнезе отмечались угроза прерывания многоплодной беременности, внутриутробная инфекция, анемия; в развитии ребенок не отставал: пошел в 10 мес. В 7 лет диагностирован сколиоз. В 12 лет появилась скованность мышц в начале быстрых движений, с 13–14 лет — нарастающие изменения походки, речи, почерка. Данных ЭНМГ и нейровизуализации нет. Электрокардиография: синусовая аритмия, выраженные изменения процессов реполяризации. Эхокардиография: без значимых изменений. При осмотре: мышечной гипертрофии нет, груднопоясничный сколиоз II степени, стопы обычной формы; горизонтальный нистагм; дизартрия с элементами скандированности, гиперсаливация; арефлексия ног, миотонические феномены: перкуссионная миотония, миотоническая задержка в кистях; поверхностная гипестезия от стоп до нижней трети бедер при сохранной проприоцепции; интенционный тремор, адиadoхокинез, неустойчивость в позе Ромберга, атактическая походка без опоры; интеллект сохранен.

Миотонический и доминирующий в клинической картине атактический синдромы не укладывались в единый диагноз: предположено сочетание аутосомно-доминантной (АД) миотонии Томсена/ауто-рецессивной (АР) миотонии Беккера и наследственной атаксии. При ПЭС с верификацией по Сэнгеру «моно» в ответственном за миотонию Томсена/Беккера гене *CLCN1* обнаружены ранее описанные варианты *p.(Ala566Val)* и *p.(Arg894*)* в компаунд-гетерозиготном состоянии, т. е. диагностирована миотония Беккера. Параллельно провели ДНК-диагностику самой частой из наследственных атаксий и соответствующей клинически атаксии Фридрейха (болезнь тринуклеотидных повторов, не выявляемая ПЭС): на участках 9p обеих хромосом найдено увеличен-

ное число копий *GAA*-повтора, локализованного в гене *FXN*. Таким образом, диагностированы 2 АР-НБНС: миотония Беккера и атаксия Фридрейха. У сестры жалоб и изменений в статусе нет. Родители не планируют деторождение.

Как и в случае 1, здесь 2 НБНС клинически были очевидны, по крайней мере неврологу. Если миотония требовала дифференциальной диагностики только между АД- и АР-формами с общим геном, то в группе наследственных атаксий диагностический поиск мог оказаться шире, но начало ДНК-диагностики с атаксии Фридрейха дало результат. Использованы ПЭС для диагностики миотонии и таргетный анализ ДНК для диагностики атаксии Фридрейха.

Клинический случай 3

Пациент 27 лет консультирован по поводу врожденной глухоты IV степени, ПНП, подозрения на болезнь Рефсума. Семейный анамнез неотягощен. Глухота выявлена в 3 мес, учился в школе для глухих, считывает с губ. С 11–12 лет отмечены нарастающие трудности ходьбы, присоединилась слабость кистей, в последние 2 года голени и кисти значительно похудели. ЭНМГ: аксональная ПНП. Причин для развития негенетической ПНП нет. В неврологическом статусе: дистальный тетрапарез с амиотрофией, арефлексией, паретическая походка, пациент не стоит на пятках, с трудом ходит на носках; чувствительность сохранна. Офтальмологом исключена пигментная дегенерация сетчатки (один из основных признаков болезни Рефсума).

Возраст начала, тяжесть глухоты, тип ПНП и отсутствие других симптомов не соответствовали редкой пероксисомной болезни Рефсума. Также клинически была исключена митохондриальная патология (*SANDO* и др.). Нейросенсорная глухота встречается при ряде *НМСН*, в основном I-го типа, но не является врожденной и столь тяжелой. Наиболее вероятным было сочетание 2 болезней.

При ДНК-диагностике самой частой АР-несиндромальной глухоты в гене *GJB2* найден типичный патогенный вариант *35delG* в гомозиготном состоянии, что подтвердило независимость глухоты и ПНП. Форму *НМСН* тогда (2010 г.) не определили. Через несколько лет заочно, используя образец ДНК, хранившийся в лаборатории, провели ДНК-диагностику АР-нейромиотонии с аксональной нейропатией, молекулярная природа которой установлена в 2012 г.: в гене *HINT1* обнаружен частый патогенный вариант *p.(Arg37Pro)* в гомозиготном состоянии. Картина ПНП с сохранной чувствительностью соответствует этой форме. Миотония не звучала в жалобах и не тестировалась, однако эта составляющая болезни имеется не во всех случаях.

Дифференциальная диагностика указывала на ошибочность диагноза при обращении и на сочетание 2 болезней, что подтвердилось первым ДНК-анализом. Форма *НМСН* установлена отсроченно по объективной

причине: ген не был известен. В ДНК-диагностике использован таргетный метод, а именно поиск частого патогенного варианта генов. Нейросенсорная глухота включена нами в число НБНС как нейропатия VIII пары черепных нервов.

Клинический случай 4

Девочка 12 лет направлена с клиническим диагнозом миотонической дистрофии 1-го типа. Жалобы: скованность ног в начале движений, эпизодические боли в ногах; трудности учебы; неустойчивое настроение, навязчивые привычки (грызет ногти, перебирает пальцы); энурез. Родители, брат 21 года и сестра 8 лет здоровы. Пре-/перинатальный периоды — без патологии, в двигательном развитии не отставала. Единичные слова появились до года, в дальнейшем отмечалась выраженная задержка речевого развития: короткие фразы с 5 лет при активных логопедических занятиях. С 7,5 года учится в школе для детей с нарушением речи по облегченной программе, не усваивает арифметику. Эмоционально лабильна, но управляема, контактна. Стойкий энурез. Заключение психиатра: нарушение интеллектуального развития (НИР) легкой степени со слабовыраженными нарушениями поведения. Заключение логопеда: системное нарушение речи, паретическая дизартрия легкой степени. Соматически здорова. МРТ ГМ: без патологии. ЭЭГ: без признаков эпилептической активности. Кариотип N. ТанDEMная масс-спектрометрия: нет изменений, характерных для нарушения обмена аминокислот и органических кислот, дефектов митохондриального бета-окисления. В 8 лет при занятиях танцами и беге появилась скованность ног в начале движений, которая со временем усилилась, стала мешать ходьбе, езде на велосипеде. Неврологом отмечены гипертрофия икроножных мышц, миотонические феномены при нормальной силе мышц и оживленных рефлексх. ЭНМГ подтвердила наличие миотонии без признаков миопатии. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в норме. МРТ мышц ног: без изменений. Предполагали миотоническую дистрофию (очевидно, по сочетанию миотонии и НИР), прием карбамазепина несколько уменьшил миотонию.

При осмотре кроме симптомов миотонии отмечены отсутствие признаков дисморфогенеза и атлетическое телосложение. Диагноз миотонической дистрофии, маловероятный клинически (отсутствие семейной отягощенности, миопатии, признаков врожденной миотонической дистрофии в анамнезе), не подтвержден анализом ДНК: число копий CTG-повторов в 3'-нетранслируемой области гена DMPK не увеличено. Затем рассматривали сочетание миотонии Томсена/Беккера и НИР генетического или негенетического происхождения. ДНК-диагностика миотонии проведена в 2 этапа. При поиске 6 частых патогенных вариантов гена CLCN1 найден нонсенс-вариант p.(Arg894*) в гетерозиготном состоянии, многократно описанный при AP-миотонии Беккера. Поиск аллельного варианта CLCN1, а также причины НИР провели мето-

дом ПЭС с семейной верификацией. В гене CLCN1 кроме варианта p.(Arg894*) (отцовского) обнаружен ранее описанный вариант сайта сплайсинга c.302-1G>A в гетерозиготном состоянии (материнский), диагностирована миотония Беккера. Обследованы сибсы: сестра не унаследовала семейные варианты CLCN1, брат — носитель отцовского варианта.

Другая находка при ПЭС: в гене SAMK2A выявлен не описанный ранее как патогенный миссенс-вариант c.556C>T, p.(Arg186Trp) в гетерозиготном состоянии, отсутствующий у родителей (de novo) и расцененный как патогенный. Ген SAMK2A связан с редким АД-НИР 53-го типа (OMIM: 617798) и особо редким AP-НИР 63-го типа (OMIM: 618095). Описанные случаи НИР 53-го типа вызваны гетерозиготными вариантами SAMK2A de novo, клинически разнообразная болезнь чаще протекает как изолированная интеллектуальная недостаточность разной степени, что согласуется с нашим случаем.

Родители, не планирующие деторождение, информированы о низком риске развития обеих болезней для будущего потомства здоровых детей.

В этом случае предварительный диагноз был ошибочным. Миотонию верифицировали с ожидаемым результатом, диагноз редкого НИР — результат ПЭС.

Клинический случай 5

Мальчик 12 мес консультирован по поводу выраженной задержки психомоторного развития, особенно ЗМР. Семейный анамнез: у 21-летнего сына матери от 1-го брака в 4 года диагностирован синдром Мартина—Белл, учился в специализированных учреждениях, работает поваром. Мать, имеющая невысокий уровень образования и слабо учившаяся, не получила (не усвоила?) информацию о генетическом риске, при беременностях в новом браке пренатальную ДНК-диагностику не проводили; сыновья 15, 13 и 3 лет считаются здоровыми, у старшего из них трудности учебы, снижена память (не обследован). В анамнезе матери 3 медицинских и 3 самопроизвольных аборта. Ребенок от 11-й беременности, 5-х родов, протекавших без осложнений, масса тела (МТ) при рождении 2850 г, длина тела 50 см. С рождения отмечалась выраженная ЗМР на фоне синдрома «вялого ребенка», мальчик слабо сосал, было нарушено глотание, долго получал питание через зонд, плохо прибавлял в МТ. В 7 мес: уровень КФК в норме; поверхностная ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения; МРТ ГМ: без патологии; ЭЭГ: нет эпилептической активности. Анализом ДНК не подтверждена спинальная мышечная атрофия, связанная с геном SMN (CMA5q). Кариотип N. ТанDEMная масс-спектрометрия: без отклонений; исключен синдром Прадера—Вилли. При осмотре: МТ 7,5 кг, длина тела 77 см, окружность головы 48 см, умеренная макротия, двусторонний крипторхизм; черепная иннервация без нарушений (ориентировочно), выраженная генерализованная мышечная гипотония, арефлексия; не держит голову, не поворачивается,

не подтягивается при тракционной пробе, не опирается на ноги при поддержке под мышками. Отличает мать, эмоционально реагирует.

Целенаправленным анализом ДНК диагностирован синдром Мартина—Белл: выявлено характерное аномальное метилирование промоторной области гена *FMRI*. Однако диагноз не объяснил выраженный периферический тетрапарез. При панельном ВПС «Врожденные мышечные дистрофии» в гене *GFPT1* (локус 2p13.3) найден неоднократно описанный как патогенный вариант сайта сплайсинга с.686-2A>G в гомозиготном состоянии. У отца гетерозиготное носительство варианта не обнаружено, ДНК матери не исследована по технической причине. При этом у ребенка выявлены протяженные участки потери гетерозиготности в хромосоме 2, что с высокой вероятностью указывает на материнскую дисомию участка этой хромосомы и объясняет гомозиготность по варианту *GFPT1*.

Ген *GFPT1* ассоциирован с AP-врожденной миастенией 12-го типа (OMIM: 610542). Болезнь чаще начинается на 1-м десятилетии жизни и реже является действительно врожденной, с выраженной слабостью, как у ребенка; страдают скелетные мышцы, глазодвигательные и бульбарные расстройства не характерны; эффективны ингибиторы холинэстеразы.

Наличие протяженных участков потери гетерозиготности может также указывать на кровное родство родителей или их происхождение из изолированной популяции, что существенно повышает риск развития AP-болезней. Однако родители отрицают кровное родство, происходят из разных регионов страны.

Сведения от матери через 8 мес: на фоне лечения калимином наблюдается ограниченная положительная динамика в двигательной сфере — ребенок, лежа на животе, удерживает голову, пытается приподниматься на локтях, начинает ползать на животе; нет речи (несоотнесенный лепет), понимания слов, подражания жестам; реагирует на музыку.

С учетом семейного анамнеза частая форма НИР диагностирована рано таргетным методом. Вторая составляющая “double trouble” из группы нервно-мышечных болезней (НМБ) оказалась редкой, диагноз — заslugа ВПС.

Клинический случай 6

Мальчик впервые консультирован в 3,5 года по поводу задержки психомоторного развития. Родители-дариинцы состоят в отдаленном кровном родстве; сестры 7 и 5 лет здоровы. В анамнезе — хроническая внутриутробная гипоксия, родился с МТ 3630 г, длиной тела 54 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Наблюдался с диагнозом последствий гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, позже — атонически-астатической формы детского церебрального паралича. Отмечали мышечную гипотонию, гипорефлексию ног. Развивается с выраженным отставанием: дер-

жит голову с 6 мес, сидит с 1,5 года, стоит у опоры, ходит с поддержкой за руку, неуверенно; навыков опрятности нет; речь — лепет, единичные короткие слова, реагирует на имя, воспроизводит жестикуляцию; интересуется игрушками; эмоционально контактирует, улыбаясь без беспричинного смеха. В 2,5 года отмечены однократно фебрильные судороги. Зрение: расходящееся косоглазие. Слух в норме. Соматическая патология: меггауретер, конкремент мочеочника (оперирован), вторичный хронический пиелонефрит. ЭЭГ: эпилептической активности нет, задержка формирования биоритмов. МРТ ГМ: агенезия мозолистого тела, умеренное расширение ликворных пространств (рис. 1). ЭНМГ в 1 год: нет признаков поражения нервно-мышечного аппарата. При осмотре: внешность обычная, вальгусная деформация стоп, гипотрофия икроножных мышц, гипорефлексия ног. Кариотип N. При биохимическом обследовании нет признаков наследственных болезней обмена веществ; исключен синдром Мартина—Белл. Микроделеции участка 15q11, связанного с синдромами Прадера—Вилли и Энджельмана (Ангельмана), не найдены, но выявлено отсутствие метилированного аллеля промоторной области гена *SNRPN* (область 15q11.2) — молекулярный вариант синдрома Энджельмана, более редкий и менее тяжелый, чем микроделеционный. Фенотип ребенка включает не все типичные признаки синдрома Энджельмана, но согласуется с диагнозом. Выходящая за его рамки агенезия мозолистого тела могла иметь различные генетические и негенетические причины и тогда не нашла объяснения.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга (T1-взвешенные изображения) в клиническом случае 6. Стрелками указана агенезия мозолистого тела

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (T1-weighted imaging) in case 6. Agenesis of the corpus callosum is indicated by arrows

В дальнейшем мальчик почти не продвинулся в психо-речевом развитии и регрессировал в двигательном: гипорефлексия ног сменилась арефлексией, передвигался только с ходунками, сформировалась контрактура голеностопных суставов. Уровень КФК в норме. Повторная ЭНМГ выявила аксональную ПНП. При ДНК-диагностике НМСН IX и 6 основных АР-НМСН патогенные варианты в генах не найдены. В 8 лет проведено панельное ВПС «Наследственные нейропатии» с семейной верификацией: в гене *SLC12A6* обнаружен ранее не описанный как патогенный нонсенс-вариант с.711del, р.(Met238*) в гомозиготном состоянии у ребенка, в гетерозиготном — у родителей; по совокупности данных вариант расценен как патогенный.

Патогенные варианты гена *SLC12A6* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии вызывают АР-агенезию мозолистого тела с ПНП (синоним: синдром Андермана, ОМIM: 218000). Основные признаки видны из названия и есть у ребенка. Аксональная ПНП при этой редкой болезни отличается очень ранним началом, прогрессирует, приводит к тяжелой двигательной инвалидизации; характерно НИР разной степени.

Таким образом, выявлены 2 болезни, пересекающиеся по признаку выраженного НИР. Риск развития синдрома Андермана для будущего потомства родителей составляет 25 % с возможностью предимплантационной/пренатальной ДНК-диагностики; риск развития синдрома Энджелмена низкий, но так как не исключен гонадный мозаицизм или сбалансированная транслокация у одного из родителей, показана предимплантационная/пренатальная диагностика методом хромосомного микроматричного анализа.

Как в случае 5, НИР определено первым, но ПНП стала явной не сразу (даже при ЭНМГ), редкая вторая болезнь диагностирована методом панельного ВПС спустя 4 года.

Клинический случай 7

Мальчик, единственный ребенок в этнически смешанном браке (мать — татарка, отец — русский), впервые консультирован в 8 лет в связи с НИР, поведенческими расстройствами. Семейный анамнез не отягощен. Беременность с угрозой прерывания, острой респираторной вирусной инфекцией, анемией. Роды в срок, без патологии, МТ 3450 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар — 9/10 баллов. С первых дней жизни был беспокоен. В 4 мес консультирован неврологом по поводу повышенной возбудимости, эпизодов гримасничанья, тонического напряжения ног; получал кортексин с частичным эффектом. В двигательном развитии практически не отставал, пошел в 1 год 3 мес. С 1,5 года наблюдался по поводу задержки речевого развития, гиперактивности; на фоне лечения значимого улучшения не было. Отдельные слова начал произносить с 2,5 года. В 3 года диагностированы расстройства аутистического спектра. С того же возраста отмечались частые эпизоды рвоты, боли в животе, метеоризм, частый жидкий стул. В 4,5 года при электроэнцефалографическом видеомониторинге зарегистриро-

вана продолжительная эпилептическая активность во сне, сохранявшаяся на фоне противосудорожной терапии; эпилептических приступов не было. В 5 лет госпитализирован в отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы и лабораторно обследован в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова (МГНЦ). При tandemной масс-спектрометрии выявлено повышение уровня 3-гидроксиизовалерилкарнитина (C5OH) до 3,77 мкмоль/л (норма 0–0,85 мкмоль/л), при исследовании органических кислот мочи — ряд изменений, включая высокий уровень 3-метилкротонилглицина до 26,63 ммоль/моль креатинина (в норме отсутствует). Нарушения характерны для редкой АР-болезни из группы органических ацидурий — недостаточности 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, ведущей к нарушению обмена лейцина (ОМIM: 210200). Панельное ВПС «Наследственные болезни обмена» с верификацией «трио» подтвердило биохимический диагноз — в гене *MCCC1* найдены 2 миссенс-варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии: ранее описанный как патогенный с.1155A>C, р.(Arg385Ser) и новый с.952G>C, р.(Ala318Pro).

Болезнь отличается чрезвычайным клиническим разнообразием — от тяжелых, потенциально летальных метаболических кризов с соматическими и неврологическими расстройствами, начиная с периода новорожденности, до бессимптомного течения во взрослом возрасте. Вне кризов симптоматика чаще отсутствует или незначительна. Лечение — низкобелковая диета, направленная на ограничение поступления лейцина, прием L-карнитина.

В дальнейшем мальчик получал терапию, госпитализировался, консультирован в МГНЦ. Тяжелых кризов не было, отмечалось ухудшение состояния при гипертермии (рвота, слабость, тахикардия). Нарушен ночной сон без дневной сонливости. На первый план вышли выраженное НИР (недоразвитие речи, навыков самообслуживания, необучаемость) и поведенческие расстройства аутистического спектра (неустойчивое настроение, беспокойство, периодически агрессивность, эхолалия), не характерные для диагностированной болезни обмена. В связи с этим предположили второе заболевание и в возрасте ребенка 12 лет провели ПГС. Кроме прежних находок обнаружен описанный ранее как вероятно патогенный гетерозиготный миссенс-вариант с.3440G>A, р.(Arg147Gln) в гене *RAI* (локус 17p.11.2), связанном с синдромом Смит–Магенис. При верификации по Сэнгеру «дуо» вариант подтвержден у ребенка и не найден у матери (отец к тому времени был недоступен для обследования).

Синдром Смит–Магенис (ОМIM: 182290) — относительно частая АД-форма НИР с расстройствами аутистического спектра, около 90 % случаев обусловлены делецией области 17p.11.2, остальные — патогенными вариантами *RAI*. Таким образом, клиническая картина получила объяснение. НИР, на которое указывало долгосрочное течение болезни, определено гораздо позже болезни обмена и не могло быть выявлено методом панельного ВПС.

Клинический случай 8

Женщина 52 лет обратилась по поводу слабости ног, трудностей при ходьбе (цепляется носками, часто падает). Болеет с 43 лет, нарушения нарастают, похудели голени. Сходные расстройства во второй половине жизни были у матери и бабушки, их диагноз неизвестен. ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения. Уровень КФК 387 Ед/л (норма в лаборатории 35–165 Ед/л). МРТ мышц ног: признаки жировой дегенерации. Электрокардиография: без патологии. МРТ ГМ: множественные кавернозные гемангиомы. При осмотре: высокий свод стопы, легкая контрактура голеностопных суставов, гипотрофия мышц голени; черепная иннервация не нарушена, сила рук и проксимальных отделов ног сохранена, дистальных отделов ног, особенно стоп — снижена, рефлексы с рук живые, коленные снижены, ахилловы не вызываются; чувствительность, координация в норме; походка паретическая без опоры, ходьба на носках затруднена, на пятках невозможна. Картина соответствовала дистальной мышечной дистрофии (МД), очевидно, АД; гемангиомы мозга — независимые.

Методом ПЭС выявлен не описанный ранее как патогенный нонсенс-вариант с.156C>T, р.(Gln521*) в гене KRIT1, ответственном за АД-церебральные кавернозные мальформации 1-го типа (OMIM: 116860); по совокупности данных вариант расценен как вероятно патогенный. Картина KRIT1-связанной болезни широко варьирует — от серьезных церебральных расстройств (эпилепсия, геморрагический инсульт и др.) до их отсутствия, как у данной пациентки; офтальмологом исключена возможная при болезни мальформация сосудов сетчатки.

Варианты нуклеотидной последовательности в генах МД не обнаружили, диагноз МД молекулярными методами не подтвердили, что не снимало клинический диагноз.

Пациентка обратилась через 3 года с данными ПГС. Церебральных расстройств по-прежнему нет. Слабость распространилась на проксимальные отделы ног: появились элементы миопатических приемов (вставая, женщина опирается на руки), походка приобрела характер паретико-миопатической. ПГС подтвердило результат ПЭС, а также выявило структурный вариант, не выявляемый методом ПЭС, — протяженные тандемную дупликацию и делецию сегмента q35 хромосомы 2 в гетерозиготном состоянии, включающие экзоны 1–5 гена DES (десмин).

Ген DES связан с несколькими болезнями, в частности АД-миофибрилярной миопатией 1-го типа (OMIM: 601419), согласующейся с клинической картиной пациентки (начало во взрослом возрасте, дистальная миопатия с постепенной генерализацией, небольшое/умеренное повышение уровня КФК); семейный анамнез соответствовал АД-наследованию. Так как болезнь часто сопровождается кардиомиопатией, рекомендовано наблюдение кардиолога.

Обследован 36-летний сын пациентки, не предъявляющий жалоб: при анализе ДНК найдены те же генные варианты, что у матери. МРТ ГМ выявила кавернозные

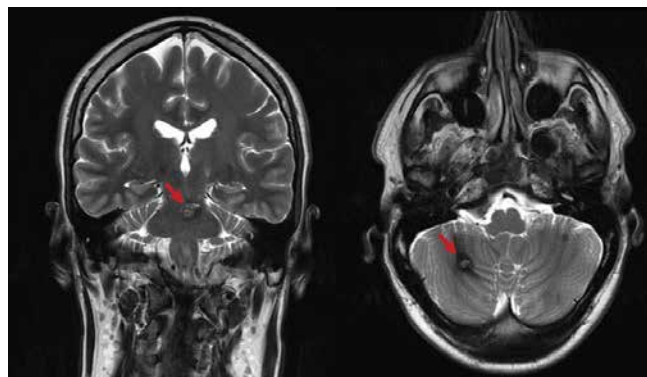


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга в клиническом случае 8. Стрелками указаны кавернозные гемангиомы

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging in case 8. Cavernous angiomas are indicated by arrows

гемангиомы (рис. 2). При осмотре отмечена только слабость разгибателей пальцев ног. Уровень КФК 1530 Ед/л. МРТ мышц ног: признаки жировой дегенерации; диагностирована начальная стадия миофибрилярной миопатии 1-го типа. Риск развития каждой болезни для потомства сына — 50 %.

Данный случай — пример не только информативности, но и ограничений ВПС, в данном случае ПЭС. Клинический прогноз церебральных гемангиом неопределенный: они могут остаться «молчащими».

Клинический случай 9

Семья обратилась по поводу болезни 3 сыновей: 11-летних дизиготных близнецов и 5-летнего мальчика. Ранее детям проведено панельное ВПС «Нервно-мышечные болезни», у всех в гене SPTAN1 найден не описанный ранее как патогенный вариант с.1311_1312dup, р.(Val438Glufs*2) в гетерозиготном состоянии, у младшего, кроме того, обнаружен ранее описанный как вероятно патогенный гетерозиготный вариант с.334G>A, р.(Gly112Ser) в гене LITAF.

Мать 35 лет считает себя здоровой, данных о неврологических болезнях у ее родных нет. При осмотре отмечены «полые» стопы, оживление сухожильных рефлексов с рук и коленных с расширением зон вызывания, кистевой аналог рефлекса Россолимо D; атаксии нет. ЭНМГ: нет признаков поражения нервно-мышечного аппарата.

У 39-летнего отца имеются жалобы на неполное разгибание в левом локтевом суставе (с детства), ограничение подъема рук и слабость кистей (после 20 лет), деформацию стоп. У его 73-летней матери отмечаются сходная, но более выраженная деформация стоп (планируется операция на стопе), трудности ходьбы в последние годы. В 20 лет после травмы появилась боль в коленном суставе, в 21 год диагностирован ревматический артрит, в 24 года проведено эндопротезирование коленного сустава; трудностей в быту и работе не испытывает. ЭНМГ: демиелинизирующая ПНП. При осмотре:

общая гипотрофия без локальных амиотрофий, тугоподвижность и умеренная деформация пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, «полые» стопы с молоткообразной деформацией пальцев; умеренная слабость кистей, легкая дистальная слабость ног, рефлексы сохранены, гипестезия стоп, походка обычная, может идти на носках и пятках; мелкоразмашистый тремор пальцев рук при напряжении.

У мальчика 11 лет жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, измененную походку. Многоплодная беременность протекала с угрозой прерывания, роды в срок, родился 1-м, с МТ 2800 г, длиной тела 48 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов; до 1 мес близнецы находились в стационаре с диагнозом перинатального поражения центральной нервной системы, состояние не было тяжелым. Раннее развитие по возрасту, пошел в 13 мес. Хорошо учится. Офтальмолог: расходящееся наружное косоглазие, гиперметропический астигматизм. Ортопед: врожденная мышечная кривошея, С-образный сколиоз, сгибательная контрактура тазобедренных и голеностопных суставов, плосковальгусная деформация и эквинусная установка стоп. Уровень КФК в норме. При осмотре: страбизм, гипотрофия мышц голеней и стоп, снижение силы разгибателя I пальца стоп, сухожильные рефлексы с рук оживлены, с ног — повышены, с расширением зон вызывания, патологические кистевые знаки, непостоянно симптом Бабинского, ходит на носках неустойчиво, на пятках — с трудом, атаксии нет. Речь, интеллект не нарушены.

У брата — дизиготного близнеца сходная клиническая картина.

У брата 5 лет пре-/перинатальной патологии не было, пошел в 13 мес, есть негрубая задержка речевого развития (дислалия); посещает детский сад. При осмотре: вальгусная установка стоп; непостоянно расходящееся косоглазие; мышечная гипотония, умеренная слабость пальцев кистей, разгибателей и пальцев стоп; рефлексы с рук средней живости, коленные — оживлены с расширением зон, ахилловы — снижены, пирамидных знаков нет, неустойчиво ходит на носках и пятках, походка с элементами паретической, неустойчивая.

При семейном секвенировании по Сэнгеру подтверждены ВПС-находки у детей, вариант *SPTAN1* в гетерозиготном состоянии найден у матери, вариант *LITAF* — у отца. Происхождение варианта у матери (унаследован? *de novo*?) не выяснено, у отца, очевидно, унаследован.

Ген *SPTAN1* связан с несколькими АД-болезнями, в частности спастической параплегией (spastic paraplegia, SPG) 91-го типа (OMIM: 629538), характеризующейся значительным клиническим разнообразием, в том числе внутрисемейным, — по возрасту начала (чаще детский), наличию/отсутствию сопутствующих симптомов (атаксия, ПНП). В данном случае у матери отмечается субклиническая SPG 91-го типа, у старших сыновей пирамидная симптоматика более выражена, имеющаяся у них гипотрофия голеней может быть проявлением ПНП при SPG

91-го типа. Ген *LITAF* ассоциирован с АД-НМСН 1С (OMIM: 601098). Клиническая картина отца согласуется с этой формой, обычно имеющей нетяжелое течение (ходьба сохраняется до конца жизни), болезнь его матери — с АД-наследованием; в фенотип отца вносит вклад негенетическая суставная патология. Младший ребенок имеет нетяжелую сочетанную симптоматику, соответствующую начальной стадии болезней. Без ВПС обе семейные болезни не были бы распознаны.

Клинический случай 10

Девочка 12 мес, единственный ребенок в семье, направлена с подозрением на врожденную миопатию (ВМ). С периода новорожденности наблюдались синдром «вялого ребенка», дыхательная недостаточность, в дальнейшем — выраженная ЗМР с небольшой положительной динамикой. Ранее методом анализа ДНК исключена спинальная мышечная атрофия 5q. ЭМГ: признаки первично-мышечного поражения. Уровень КФК в норме. При осмотре: МТ 7500 г, внешних признаков дисморфогенеза нет; контрактур нет; мышечная гипотония, арефлексия; пытается держать голову в вертикальном положении, повернуться; в положении лежа двигает руками и ногами, берет предметы, сидит с поддержкой, опоры на ноги нет; психическое и предречевое развитие в норме. Клиническая картина соответствовала ВМ.

При ПЭС с семейной верификацией найдены 3 ранее не описанных варианта в гетерозиготном состоянии: с.4226C>T, p.(Thr1409Met) в гене альфа-3-цепи коллагена COL6A3, возникший *de novo*, а также отцовский вариант с.6578A>G, p.(Gln2193Arg) и материнский с.8794A>G, p.(Met2932Val) в гене мышечных рианодиновых рецепторов RYR1.

Патогенные варианты COL6A3 в гетерозиготном состоянии вызывают АД-ВМ Бетлема, ее особенность — врожденные/ранние контрактуры суставов, отсутствующие у данной пациентки, но признак не является облигатным. Ген RYR1 связан с рядом форм, из которых фенотип девочки согласуется с нетяжелой AP-«болезнью малых стержней».

Таким образом, диагностированы 2 болезни из группы ВМ. Лечение неспецифичное; нужно учитывать риск злокачественной гипертермии при RYR1-связанной патологии. Семья не планирует деторождение. По заочным катамнестическим сведениям, наблюдается ограниченная положительная динамика: в 1,5 года появилась опора на ноги, в 2,5 года — ходьба с поддержкой, с 3 лет девочка неуверенно ходит без опоры дома; из положения лежа не встает; сидит без опоры; в вертикальном положении держит голову, лежа — приподнимает; отмечена легкая тугоподвижность I пальцев стоп, другие суставы гиперподвижны. Речь: с 2 лет — слова, с 2,5 года — короткие фразы.

В этом случае обоснованный клинический диагноз ВМ неожиданно разделен на 2 формы с пересекающимися фенотипами; нозологические диагнозы — результат ВПС.

Клинический случай 11

Девушка 18 лет консультирована в связи с подозрением на НМСН. Родители разных национальностей (мать — татарка, отец — русский) и сестра 23 лет здоровы. Преморбидно — дефицит МТ с раннего возраста и связанное с этим позднее менархе (в 17 лет); быстро уставала, но справлялась с повседневными нагрузками. Заболела месяц назад остро: без видимых причин появились отеки и боль коленных, голеностопных суставов, кистей, боли в стопах при ходьбе; была госпитализирована. При ультразвуковом исследовании суставов найдены признаки синовита, при ЭНМГ — аксональной ПНП, при биопсии мышц — миозита; выявлено небольшое повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы, КФК (377 Ед/л). Предполагали миозит, острую воспалительную полинейропатию, синдром Гийена—Барре. В течение 1–2 мес отеки и боль уменьшились, но появились слабость ног и онемение стоп, еще больше снизилась МТ; при повторном обследовании отмечено значительное повышение уровней КФК (1156 Ед/л; норма — до 145 Ед/л), лактатдегидрогеназы (1160 Ед/л; норма — до 248 Ед/л), трансаминаз. На первый план в дифференциальной диагностике вышла генетическая патология. При осмотре: рост 164 см, МТ 30 кг (3,9 SD), индекс МТ 11,15 кг/м² (выраженный дефицит МТ). В неврологическом статусе: птоза глазодвигательных нарушений нет, сила мимических мышц в норме; слабость мышц шеи, брюшного пресса (из положения лежа встает с поддержкой); генерализованная атрофия мышц конечностей, слабость больше дистальная (в кистях 2–3 балла; пациентка не встает на носки и пятки) с распространением на проксимальные отделы ног (из положения сидя пациентка встает с опорой на руки), гипорефлексия рук, арефлексия ног, поверхностная гипестезия стоп и голеней, снижение глубокой чувствительности стоп; интенция при пальценосовой пробе, неустойчивость в позе Ромберга (сенситивная атаксия), походка негрубо паретическая; речь, интеллект сохранены. Глазной патологии нет (осмотрена), слух нормальный.

При ВПС (секвенирование клинического экзона) с верификацией по Сэнгеру «трио» в гене *POLG* найдены 2 самых частых патогенных варианта *p.(Ala467Thr)* и *p.(Trp748Ser)* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Ген *POLG*, кодирующий митохондриальную полимеразу гамма, ответствен за несколько митохондриальных болезней с ядерным наследованием. Самым частым является АР-синдром SANDO — наиболее близкий к фенотипу нашей больной, включающему аксональную ПНП с болевым синдромом (характерным для *POLG*-связанной ПНП) и миопатию со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам. Многообразные симптомы SANDO не являются обязательными или могут появиться позже.

Вторая находка относится к митохондриальной ДНК: в гене *MT-TL1* обнаружен частый патогенный вариант *m.3243A>G* в состоянии гетероплазмы. Уровень гетероплазмы у пациентки составил 50 % в клетках крови

и 86 % в клетках мочевого осадка, у матери — 28 и 68 % соответственно, у сестры — 27 % в клетках крови. При газовой хроматографии мочи выявлено резко повышенное содержание лактата — 292,36 мМ/моль (норма 0–25 мМ/моль).

Вариант *m.3243A>G*, описанный при различных митохондриальных болезнях, является основным для синдрома MELAS. Типичных церебральных симптомов синдрома MELAS и изменений МРТ ГМ у больной нет, но вероятно их появление в дальнейшем. У 49-летней матери и сестры с меньшим уровнем гетероплазмы нет «митохондриальных» симптомов.

Таким образом, диагностированы 2 митохондриальные болезни, пересекающиеся по наличию миопатии. Для потомства пациентки риск развития синдрома SANDO низкий, риск развития *MT-TL1*-связанной болезни неопределенный. Митохондриальную патологию можно было заподозрить клинически, но 2 болезни с разным наследованием стали неожиданностью; оба диагноза — заслуга ВПС.

Клинический случай 12

Девочка 6 лет направлена по поводу эпизода рабдомиолиза. Родители и сестра 9 лет здоровы. Преморбидной патологии не было. В 5 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции с гипертермией до 38,5 °C возникли слабость и боли в ногах, отмечена красно-бурая окраска мочи. Выявлено резкое повышение уровней КФК (13 1200 Ед/л), трансаминаз, лактатдегидрогеназы; диагноз: полимиозит, синдром рабдомиолиза, миоглобинурия. Состояние нормализовалось, подобные эпизоды не повторялись, но сохранялся высокий уровень КФК — до 2000 Ед/л. На момент обращения жалоб нет, изменений в статусе не найдено. Предположена АР-миоглобинурия. Проведено панельное ВПС «Нервно-мышечные болезни» с верификацией по Сэнгеру. Находки: 1) в гене *CPT2* — однократно описанный ранее вариант *p.(Met32Thr)* в гетерозиготном состоянии, обнаруженный также у матери; 2) в гене *CAPN3* — ранее описанные как патогенные варианты *p.(Phe200Leu)* и *p.(Arg748Gln)* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Сестра их не унаследовала.

Ген карнитилпальмитоилтрансферазы II *CPT2* связан с несколькими клиническими формами недостаточности фермента, включая стресс-индуцированную миопатию (ОМIM: 255110). Болезнь с типичным началом в подростковом или взрослом возрасте и приступообразным течением чаще имеет АР-наследование, также есть АД-формы с неполной пенетрантностью гена (в данном случае мать пациентки здорова). Стрессовым фактором, очевидно, явилась интеркуррентная инфекция.

Клинически более значимы находки в гене *CAPN3*, ответственном за самую частую АР-поясноконечностную МД (ПКМД R1, ОМIM: 253600) с типичным началом в подростковом/юношеском возрасте. При повторном осмотре девочки отмечены снижение коленных рефлексов и легкая ретракция ахилловых сухожилий. Диагностиро-

вана субклиническая ПКМД R1, объясняющая стойко повышенную активность КФК (при СРТ2-связанной болезни вне обострений активность КФК нормальна). Вскоре в семье проведена пренатальная ДНК-диагностика ПКМД R1: у плода найден отцовский вариант *CAPN3* в гетерозиготном состоянии, генетический прогноз благоприятный.

Как в случаях 10 и 11, двойной диагноз был неожиданным, но по другой причине: ПКМД R1 выявлена на субклинической стадии, ее полное проявление — вопрос времени.

Наблюдения разнообразны по болезням, составляющим “double trouble” (23 клиничко-генетические формы: 11 с АД-наследованием, 10 с АР-наследованием, по 1 с Х-сцепленным и митохондриальным наследованием), диагностическим ситуациям (долабораторные диагнозы 2 НБНС и их подтверждение; клиническая картина, не укладывающаяся в один диагноз, и поиск второй болезни; неожиданная находка при ВПС), методам ДНК-анализа. Помимо частых и относительно частых диагностированы редкие НБНС: врожденная миастения 12-го типа, миофибриллярная миопатия 1-го типа, НМСН 1С, стресс-индуцированная миопатия, SPG 91-го типа, НИР 53-го типа. При молекулярно-генетическом обследовании пациентов наряду с известными патогенными вариантами выявлены 8 ранее не описанных вариантов в 7 генах. Обнаружены нестандартные молекулярно-генетические ситуации: структурный вариант с вовлечением причинного гена (случай 8), высоковероятная однородительская дисомия (случай 5), редкая молекулярная форма синдрома НИР (случай 6).

Как и в наших наблюдениях, в литературе о неврологических “double troubles” преобладают описания, включающие НМБ — одну или обе в паре [4, 5, 15, 18–21]. Есть целые серии таких случаев. А. Рума и соавт. [5] проанализировали группу из 157 взрослых пациентов с молекулярно верифицированной лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа, прошедших в 2017–2022 гг. через специализированный центр. У 14 (8,9 %) пациентов из 11 семей была вторая НБНС, подтвержденная анализом ДНК: миотоническая дистрофия 1-го или 2-го типов, спиноцеребеллярная атаксия 6-го типа, хорея Гентингтона, ПКМД R1, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, митохондриальная миопатия. Интересно, что среди вторых НБНС преобладали болезни экспансии нуклеотидных повторов: 4 из 7 нозологических форм, 8 из 11 семей. Сочетание лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа с ненаследственными нервными болезнями, казалось бы, более частое, отмечено у 5,8 % пациентов. А. Granger и соавт. [4] провели поиск взрослых пациентов с сочетанием МД и другой мышечной болезни среди пациентов клиники Мэйо за 2004–2020 гг. У 7 пациентов из 6 семей диагностированы 2 наследственные мышечные болезни, верифицированные анализом ДНК. Комбинации были разнообразны: АД-МД Эмери–Дрейфуса и АР-ПКМД; АР-ПКМД и ВМ; 2 дистальные

АД-МД; миотоническая дистрофия 1-го или 2-го типов и миотония Томсена. Рассматривается вероятный вклад каждой болезни в фенотип. Например, у пациента с МД Эмери–Дрейфуса (ген *LMNA*) и ПКМД (ген *FKRP*) нетяжелая проксимальная миопатия с умеренно повышенным уровнем КФК могла быть связана с обеими формами, нарушение сердечного ритма — с первой формой, эпизоды рабдомиолиза при нагрузке — со второй. Сочетание МД с ненаследственными или многофакторными мышечными болезнями найдено лишь в 5 случаях. Оба исследования иллюстрируют значительную частоту сочетанных НБНС даже в группах с ограниченным составом болезней.

Как в представленных нами случаях 1 и 2, наличие 2 НБНС, особенно частых, может быть явным клинически, до ДНК-диагностики [1, 15, 19, 21]. Подсказку могут дать генеалогические данные, однако, как в случае 9, в ряде наблюдений семейный характер болезней выяснялся ретроспективно. Так, у юноши с симптомами ПНП и миотонии диагностировали НМСН 1А (дупликация в гене *PMP22*, унаследованная от отца) и миотонию Томсена (гетерозиготный вариант *CLNC1* материнского происхождения), но признаки болезней клинически здоровых родителей выявили только при ЭНМГ [19]. В семье, где 2 брата и мать страдали SPG 4-го типа, у одного из братьев с присоединившимися птозом, офтальмоплегией и дизартрией диагностировали окулофарингеальную МД. Выяснилось, что нераспознанные симптомы этой МД имели умерший отец и его родственники. У второго брата с SPG 4-го типа исключили окулофарингеальную МД, но выявили нейрофиброматоз 1-го типа. Это крайне редкий пример 3 НБНС в семье [6]. В другом случае особой редкостью является не только сочетание 3 наследственных болезней, но и одна из них. У 44-летнего пациента с легким НИР и поликистозом почек, унаследованным от матери, в 42 года появились спастический парез, тремор, тазовые расстройства, МРТ-картина лейкодистрофии. Методом ПЭС были обнаружены патогенный вариант в связанном с АД-поликистозом почек гене *PKD1*, найденный также у матери, и 2 патогенных варианта в гене фенилкетонурии *PAH* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Выявив затем гиперфенилаланинемию, диагностировали очень редкую фенилкетонурию с поздним началом и фенотипом лейкодистрофии. Кроме того, в поисках причины раннего НИР провели хромосомный микроматичный анализ: была обнаружена микродупликация 15q11.2, унаследованная от матери с нормальным интеллектом и известная как ассоциированная с когнитивными и поведенческими нарушениями при неполной пенетрантности [8].

В наших и описанных в литературе наблюдениях преобладают НБНС детского и юношеского возраста, но есть случаи “double trouble” с обеими поздними болезнями, как у 70-летней женщины с прогрессирующей наружной офтальмоплексией плюс и нетяжелой

хореей Гентингтона, манифестировавшими в 55 и 64 года соответственно [22].

В большинстве случаев “double trouble” наследственных болезней — случайная. Риск сочетания АР-болезней, в том числе редких, повышен в инбредных семьях [23]. Пример — 2 турецкие инбредные семьи. В первой семье при ПЭС у 2 сестер со спастическим парапарезом диагностировали редкую АР-SPG 76-го типа и у одной из них подтвердили клинический диагноз периодической болезни [24]. В другой семье ПЭС выявило SPG 76-го типа у брата и сестры, а также АР-ПКМД R2 у сестры; вторую болезнь сестры не предполагали, ее наличие объяснило клинические различия у сибсов [25]. Вместе с тем кровное родство родителей, настораживающее в отношении АР-патологии, не снижает вероятности болезней с другим наследованием, как в описанном нами случае 6 с редкой АР- и частой АД-НБНС у ребенка. У пациента из инбредной семьи сочетались АР-SPG 18-го типа и нетяжелая АД-НМСН 2A2A [26]. В другой инбредной семье, где 4 ребенка страдали АР-цитруллинемией 1-го типа, у одной из пациенток на 2-м году жизни появились стойкие гиперкинезы, считавшиеся проявлением семейной болезни, хотя они для нее нехарактерны и отсутствовали у больных сибсов; лишь в 13 лет ей провели ПЭС, обнаружившее частый патогенный вариант *de novo* в гене *ADCY5*, связанном с АД-пароксизмальной дискинезией. ДНК-диагностика цитруллинемии ранее была проведена на основе панели, в которую ген *ADCY5* не входил [27].

Неожиданная вторая находка может быть связана с неполной пенетрантностью/экспрессивностью гена. У российской пациентки с начавшимся на 4-м десятилетии спастическим парапарезом при панельном ВПС в ответственном за АД-SPG 4-го типа гене *SPAST* был найден патогенный вариант p.(Cys28Leufs*20), унаследованный от матери с такой же клинической картиной, и — неожиданно — патогенный вариант p.(Val405Met) в связанном с АД-SPG 3-го типа гене *ATL1*, унаследованный от отца, не имевшего даже субклинических симптомов болезни [16]. Еще одна крайне редкая ситуация, связанная с SPG 3-го и 4-го типов, была в итальянской семье. У юноши с нетяжелым спастическим парапарезом при секвенировании генов частых SPG в гене *ATL1* нашли патогенный вариант p.(Arg415Trp) в гетерозиготном состоянии. У считавшей себя здоровой матери выявили субклинические признаки SPG, однако вариант *ATL1* отсутствовал. При продолжении ДНК-диагностики у матери и 7 ее родственников, клинически здоровых, но имевших легкие пирамидные симптомы, обнаружили гетерозиготный вариант c.751insA в гене *SPAST*. У клинически здорового отца с отмеченными при осмотре высоким сводом стоп и гиперрефлексией ног найден вариант *ATL1*, унаследованный сыном [28].

Во многих случаях “double trouble” наблюдалось не только суммирование симптомов, но взаимное утяжеление болезней [1, 17, 18, 21, 29–31]. Например, в боль-

шой итальянской семье 6 ее членов страдали SPG 4-го типа, 7 — лице-лопаточно-плечевой МД 1-го типа, 4 — обеими болезнями с более тяжелой картиной каждой [1]. Однако это не является правилом. У пациентки с SPG 4-го типа и спинальной мышечной атрофией 5q 3-го типа обе болезни протекали нетяжело; авторы предположили, что спастичность ног частично компенсирует их слабость [3]. В другом случае нетяжелое течение имели сочетанные спинальная мышечная атрофия 5q 3-го типа и НМСН 1A [32]. У наблюдавшейся до 12 лет девочки с сочетанием АД-энцефалопатии с нарушением развития и эпилепсией 42-го типа (ген *CACNA1A*) и АР-недостаточности комплекса I дыхательной цепи митохондрий (ген *NDUFB3*) течение было более легким, чем можно ожидать в начале болезни на 1-м году жизни [14]. Из представленных нами наблюдений можно отметить атипичное врожденное начало и тяжесть врожденной миастении 12-го типа (случай 5), но для связи их с сопутствующим синдромом Мартина—Белл нет оснований. В других случаях большая тяжесть болезней по сравнению с типичным течением каждой в отдельности не отмечена. Из 4 диагностированных синдромальных НИР только синдром Ретта (случай 1) имел яркую типичную картину, тогда как при синдромах Мартина—Белл, Энджелмена и Смит—Магенис (случаи 5–7) не было характерных для этих синдромов отличительных особенностей внешности и поведения, позволяющих предположить их по фенотипу.

Иногда симптомы нераспознанной второй болезни считают ятрогенными. Когда у девушки с 6-летним стажем болезни Вильсона—Коновалова возникли провоцируемые нагрузкой дизартрия, дисфагия, нарушение движений языка, их расценили как побочный эффект D-пенициллина в виде миастенической реакции, но в результате обследования диагностировали сероположительную генерализованную миастению с преимущественным поражением бульбарных мышц. Напротив, стойкое умеренное повышение уровней трансаминаз и КФК у мужчины, с детства страдавшего болезнью Вильсона—Коновалова, объясняли несоблюдением режима терапии, но после появления миалгии при физической нагрузке диагностировали болезнь Мак-Ардля (гликогеноз V типа) [2].

Наиболее сложно клинически распознать сочетание НБНС одной гетерогенной группы со сходным фенотипом (НМСН, МД, моногенные эпилепсии и т.п.), особенно если нет подсказки в семейном анамнезе. Такое чаще выявляется неожиданно при ВПС, как в случае 10. За находками в генах болезней одной группы может стоять не просто совпадение, но редкий молекулярный механизм. Пример — мексиканская семья, где у 10-летнего пробанда с тяжелой аксональной ПНП обнаружили варианты 2 генов НМСН в гетерозиготном состоянии: частый патогенный вариант испанского происхождения p.(Gln163*) в гене *GDAP1*, ответственном за НМСН 2K (в основном АР, редко

АД), и вероятно патогенный р.(Leu741Val) в гене *MFN2*, связанном с НМСН 2А2А (в основном АД, редко АР). При обследовании семьи гетерозиготный вариант *GDAP1* найден у отца и брата, *MFN2* — у матери и другого брата, у всех не было симптомов и ЭНМГ-признаков НМСН. Авторы предположили дигенное наследование НМСН у пробанда [33].

Сходные симптомы возможны и у сочетанных болезней разных групп, например синдрома Дауна (СД) и ранних НМБ [34–37]. Характерные для СД мышечная гипотония, ЗМР, подверженность легочным инфекциям могут отсрочить выявление НМБ. Так, тяжелые легочные инфекции у ребенка с СД связывали с типичными для синдрома нарушениями иммунитета, но в 3 мес провели ПЭС в поисках другой возможной причины иммунных расстройств и неожиданно выявили СМА5q (1-й тип) [37]. У девочки с СД и отсутствием ходьбы только в 6 лет диагностировали СМА5q (2-й тип) [34]. У мальчика с СД, гипотонией, арефлексией и выраженной ЗМР в 1,5 года обнаружили высокий уровень КФК, признаки МД в мышечном биоптате и при панельном ВПС диагностировали мерозин-дефицитную врожденную МД [35].

В большинстве публикаций последних 2 десятилетий, как и наших наблюдений, ДНК-диагностику проводили методами ВПС. Вместе с тем таргетная молекулярно-генетическая и молекулярно-цитогенетическая диагностика ряда НБНС, особенно частых, сохраняет свои позиции и при обоснованном клиническом диагнозе имеет такие плюсы, как меньшие сроки выполнения и затратность. Таргетные методы, использованные в случаях 1–6, остаются в арсенале лабораторий МГНЦ.

Предположенная по данным ВПС “double trouble” требует разносторонней проверки (соответствие фенотипов, сегрегация найденных вариантов в семье, в ряде случаев — анализ их патогенности) и не всегда подтверждается. Примеры — 2 российских случая [38, 39].

Клиническая картина 15-летнего пациента включала атаксию и симптомы НМБ с дистальной амиотрофией и высоким уровнем КФК. При ПЭС выявили 2 патоген-

ных варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SYNE1*, ответственном за АР-спиноцереbellарную атаксию 8-го типа, а также 3 варианта неопределенной значимости в гене *DYSF* (дисферлин), связанном с несколькими АР-МД. Рассматривали возможность “double trouble”, но данные ЭНМГ, МРТ мышц и сегрегация вариантов *DYSF* позволили исключить МД [38]. В другой семье у ребенка с тяжелым поражением центральной нервной системы при ПЭС с семейной верификацией обнаружили патогенный гетерозиготный вариант *de novo* в гене *ATP1A2* и диагностировали энцефалопатию с нарушением развития и эпилепсией 98-го типа. Кроме того, в гене *SPART*, ответственном за АР-SPG 20-го типа, нашли 2 варианта неопределенной значимости в компаунд-гетерозиготном состоянии. Общий симптом 2 болезней — ранний спастический парез. Хотя сегрегация вариантов *SPART* соответствовала АР-наследованию, при исследовании на уровне матричной РНК их патогенность не подтвердилась, SPG 20-го типа была исключена [39].

Представленные клинические случаи и данные литературы говорят о том, что независимое сочетание НБНС перестало считаться крайней редкостью, с развитием ВПС такие случаи выявляются систематически — в результате направленного поиска 2 болезней или неожиданно — и не всегда легко. Даже при подтвержденном диагнозе, но явно атипичных симптомах и/или течении целесообразно продолжить обследование на предмет возможной второй болезни. С другой стороны, диагностическая значимость ВПС-находок требует клинического и генетического подтверждения, для которого нередко привлекают методы РНК-анализа. Определенные ограничения методов ВПС важно учитывать в их выборе и трактовке результатов. При всех преимуществах ВПС таргетная ДНК-диагностика не утратила своей роли, многие НБНС диагностируются рутинными генетическими методами. Как и в клинической нейрогенетике в целом, в решении вопросов “double trouble” очень важно взаимодействие лабораторных генетиков и врачей, за которыми остается последнее слово.

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

1. Scarlato M., Nuara A., Gerevini S. et al. A new double-trouble phenotype: fascioscapulohumeral muscular dystrophy ameliorates hereditary spastic paraparesis due to spastin mutation. *Neurol* 2015;62(2):476–8. DOI: 10.1007/s00415-014-7606-2
2. Reuner U., Stremmel W., Weiskirchen R. The interesting case-orphan diseases-double trouble. *Ann Transl Med* 2019; 7(Suppl 2):S74. DOI: 10.21037/atm.2019.04.31
3. Frączek A., Potulska-Chromik A., Bednarska-Makaruk M. et al. Spinal muscular atrophy with an overlapping syndrome — “double trouble” or a potentially better outcome? *Neurol Neurochir Pol* 2020;54(5):475–7. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0060
4. Granger A., Beecher G., Liewluck T. et al. Inherited myopathy plus: double-trouble from rare neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2023;33(2):153–60. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.12.009
5. Puma A., Tammam G., Ezaru A. et al. Double trouble: a comprehensive study into unrelated genetic comorbidities in adult patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy type I. *Eur J Hum Genet* 2025;33(8):1006–14. DOI: 10.1038/s41431-024-01770-0
6. Chelban V., Lynch D., Houlden H., Wood N. Triple trouble: a striking new phenotype or competing genes in a family with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol* 2016;263(6):1232–3. DOI: 10.1007/s00415-016-8103-6
7. Lin X.D., He J.J., Lin F. et al. A “triple trouble” case of facioscapulohumeral muscular dystrophy accompanied

- by peripheral neuropathy and myoclonic epilepsy. *Chin Med J* 2018;131(18):2164–71. DOI: 10.4103/0366-6999.240797
8. Pasquetti D., Gazzellone A., Rossi S. et al. Triple genetic diagnosis in a patient with late-onset leukodystrophy and mild intellectual disability. *Int J Mol Sci* 2023;25(1):495. DOI: 10.3390/ijms25010495
 9. Samuels M., Shields K., Hillman P., Farach L. Rapid whole genome sequencing uncovers a triple diagnosis: X-linked chondrodysplasia punctata, *MECP2*-related disorder, and mosaic Jacobs syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2025;13(2):e70061. DOI: 10.1002/mgg3.70061
 10. Chen Z., Saini M., Jan K., Chai J. Occam's razor or Hickam's dictum: a case of myopathy double trouble. *Ann Acad Med Singap* 2019;48(8):264–7.
 11. Nóbrega P.R., Santana da Costa F.B., Barros Rodrigues P.G. Moyamoya associated with Turner syndrome in a patient with type 2 spinocerebellar ataxia – Occam's razor or Hickam's dictum: a case report. *BMC Neurol* 2022;22(1):381. DOI: 10.1186/s12883-022-02912-x
 12. Spedicati B., Morgan A., Pianigiani G. et al. Challenging Occam's razor: dual molecular diagnoses explain entangled clinical pictures. *Genes (Basel)* 2022;13(11):2023. DOI: 10.3390/genes13112023
 13. Sheikh A.S.F., Lilleker J.B., Chinoy H. Applying Hickam's dictum: a case of adult-onset LGMD21 muscular dystrophy and long QT syndrome. *Rheumatol Adv Pract* 2023;7(2):rkad059. DOI: 10.1093/rap/rkad059
 14. Руденская Г.Е., Шумарина А.О., Антонен А.В. и др. Случай сочетания двух редких неврологических болезней, выявленных панельным экзомным секвенированием. Медицинская генетика 2017;16(11):38–41.
Rudenskaya G.E., Shumarina A.O., Antonets A.V. et al. Coincidence of two rare neurological diseases detected by panel next-generation sequencing. *Meditinskaya Genetika = Medical Genetics* 2017;16(11):38–41. (In Russ.).
 15. Руденская Г.Е., Булах М.В., Миловидова Т.Б., Шагина О.А. Сочетание наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1А типа и поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(11):72–6. DOI: 10.17116/jnevro201811811143
Rudenskaya G.E., Bulakh M.V., Milovidova T.B., Shchagina O.A. Coincidence of hereditary motor and sensory neuropathy type 1A and limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2018;118(11):72–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811143
 16. Руденская Г.Е., Кучина А.С., Кадникова В.А., Рыжкова О.П. Случай спастической параплегии с мутациями в генах двух форм: SPG4 и SPG3. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(5):171–6. DOI: 10.17116/jnevro2023123051171
Rudenskaya G.E., Kuchina A.S., Kadnikova V.A., Ryzhkova O.P. A case of spastic paraplegia with SPG4 and SPG3 associated mutations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2023;123(5):171–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2023123051171
 17. Шарова М.В., Маркова Т.В., Чухрова А.Л. и др. Расширение фенотипа, или двойной удар по нервной системе: сочетание врожденного нарушения гликозилирования Ii-типа и синдрома Жубер 17-го типа. Нервно-мышечные болезни 2025;15(1):67–72. DOI: 10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72
Sharova M.V., Markova T.V., Chukhrova A.L. et al. Phenotype expansion, or double trouble: the combination of congenital disorder of glycosylation type Ii and Joubert syndrome type 17. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(1):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2025-15-1-67-72
 18. Vital A., Latour P., Sole G. et al. A French family with Charcot–Marie–Tooth disease related to simultaneous heterozygous *MFN2* and *GDAP1* mutations. *Neuromuscul Disord* 2012;22(8):735–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.04.001
 19. Ardisson A., Brugnoli R., Gandioli C. et al. Double-trouble in pediatric neurology: myotonia congenita combined with Charcot–Marie–Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve* 2014;50(1):145–7. DOI: 10.1002/mus.24205
 20. Comella M., Collotta A., Pavone V. et al. Concomitant *MPZ* and *MFN2* gene variants and Charcot–Marie–Tooth disease in a boy: clinical and genetic analysis-literature review. *Case Rep Pediatr* 2022;2022:3793226. DOI: 10.1155/2022/3793226
 21. Nan H., Wu Y., Cui S. et al. Coexistence of Charcot–Marie–Tooth 1A and nondystrophic myotonia due to *PMP22* duplication and *SCN4A* pathogenic variants: a case report. *BMC Neurol* 2022;22(1):17. DOI: 10.1186/s12883-021-02538-5
 22. Filosto M., Lanzi G., Nesti C. et al. A novel mitochondrial tRNA(Ala) gene variant causes chronic progressive external ophthalmoplegia in a patient with Huntington disease. *Mol Genet Metab Rep* 2016;6:70–3. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.02.001
 23. Lal D., Neubauer B.A., Toliat M. et al. Increased probability of co-occurrence of two rare diseases in consanguineous families and resolution of a complex phenotype by next generation sequencing. *PLoS One* 2016;11(1):e0146040. DOI: 10.1371/journal.pone.0146040
 24. Tadic V., Klein C., Hinrichs F. et al. *CAPN1* mutations are associated with a syndrome of combined spasticity and ataxia. *J Neurol* 2017;264(5):1008–10. DOI: 10.1007/s00415-017-8464-5
 25. Shetty A., Gan-Or Z., Ashtiani S. et al. *CAPN1*: novel mutations expanding the phenotype of hereditary spastic paraparesis. *Eur J Med Genet* 2019;62(12):103605. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.12.010
 26. Sadr Z., Rohani M., Jamal P., Alavi A. A case report of concurrent occurrence of two inherited axonopathies within a family: the benefit of whole-exome sequencing. *Int J Neurosci* 2024;134(11):1282–87. DOI: 10.1080/00207454.2023.2260091
 27. Pontrucher A., Barth M., Ziegler A. et al. Case report: diagnosis of *ADCY5*-related dyskinesia explaining the entire phenotype in a patient with atypical citrullinemia type I. *Front Neurol* 2023;14:1266686. DOI: 10.3389/fneur.2023.1266686
 28. Di Fabio R., Tessa A., Marcotulli C. et al. When atlastin meets spastin. *Clin Genet* 2014;86(5):504–5. DOI: 10.1111/cge.12331
 29. Hodapp J., Carter G., Lipe H. et al. Double trouble in hereditary neuropathy: concomitant mutations in the *PMP-22* gene and another gene produce novel phenotypes. *Arch Neurol* 2006;63(1):112–7. DOI: 10.1001/archneur.63.1.112
 30. Rudnik-Schöneborn S., Weis J., Kress W. et al. Becker's muscular dystrophy aggravating facioscapulohumeral muscular dystrophy – double trouble as an explanation for an atypical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2008;18(11):881–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.06.387
 31. Ricci G., Scionti I., Ali G. et al. Rippling muscle disease and facioscapulohumeral dystrophy-like phenotype in a patient carrying a heterozygous CAV3 T78M mutation and a D4Z4 partial deletion: further evidence for “double trouble” overlapping syndromes. *Neuromuscul Disord* 2012;22(6):534–40. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.12.001
 32. Jedrzejowska M., Ryniewicz B., Kabzińska D. et al. A patient with both Charcot–Marie–Tooth disease (CMT1A) and mild spinal muscular atrophy (SMA 3). *Neuromuscul Disord* 2008;18(4):339–41. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.02.001
 33. Fierro R.B., Mora P.H., Zenteno J.C., Villarreal Cortés C. Clinical and molecular evidence of possible digenic inheritance for *MFN2*/*GDAP1* genes in Charcot–Marie–Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2020;30(12):986–90. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.10.003
 34. Tasende M.S., Pauni M., Armando R., Muntadas J. Late diagnosis of spinal muscular atrophy in a patient with Down syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2022;20:e287–90. DOI: 10.5546/aap.2022.e287
 35. Capra A.P., La Rosa M.A., Briguori S. et al. Coexistence of genetic diseases is a new clinical challenge: three unrelated cases of dual diagnosis. *Genes (Basel)* 2023;14(2):484. DOI: 10.3390/genes14020484
 36. Bregvadze K., Abashishvili L., Tatishvili N. et al. Insights into diagnostic difficulties in spinal muscular atrophy: a case report series. *Front Genet* 2024;15:1502444. DOI: 10.3389/fgene.2024.1502444

37. Gupta B., Mohamed M., Sohal S. et al. A rare genetic intersection: Down syndrome with coexisting spinal muscular atrophy. *Cureus* 2024;16(8):e67243. DOI: 10.7759/cureus.67243
38. Kuchina A., Murtazina A., Borovikov A. et al. Challenging diagnosis of a patient with two novel variants in the *SYNE1* gene. *Int J Mol Sci* 2024;25(19):10841. DOI: 10.3390/ijms251910841
39. Руденская Г.Е., Гусева Д.М., Шагохина О.Л. и др. Энцефалопатия с нарушением развития и эпилепсией, вызванная мутацией гена *ATPIA2*. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2024;124(6):133–8. DOI: 10.17116/jnevro2024124061133
- Rudenskaya G.E., Guseva D.M., Shatokhina O.L. et al. Developmental and epileptic encephalopathy produced by the *ATPIA2* mutation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2024;124(6):133–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2024124061133

Вклад авторов

Г.Е. Руденская: идея и дизайн статьи, клиническое обследование пациентов/семей, подбор и обобщение клинических случаев и публикаций по теме, написание статьи;
А.С. Кучина, Е.А. Мельник, И.В. Шаркова: клиническое обследование пациентов/семей, подбор клинических случаев и иллюстраций;
Т.С. Нагорнова, В.В. Мусатова, П.А. Чаусова, А.А. Степанова, К.Г. Забудская, Е.Н. Солодовникова, О.А. Шагина: молекулярно-генетическое обследование пациентов/семей, биоинформатический анализ;
Ф.М. Бостанова, Е.Л. Дадали, Л.А. Бессонова, Д.М. Гусева, А.Ф. Муртазина: клиническое обследование пациентов/семей;
О.П. Рыжкова: биоинформатический анализ, подбор клинических случаев.

Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: conception and study design, clinical examination of patients/families, collection and summarization of clinical and genetic data and relevant literature, drafting of the manuscript;
A.S. Kuchina, E.A. Melnik, I.V. Sharkova: clinical examination of patients/families, selection of clinical cases and illustrations;
T.S. Nagornova, V.V. Musatova, P.A. Chausova, A.A. Stepanova, K.G. Zabudskaya, E.N. Solodovnikova, O.A. Shchagina: molecular genetic examination of patients/families, bioinformatic analysis;
F.M. Bostanova, E.L. Dadali, L.A. Bessonova, D.M. Guseva, A.F. Murtazina: clinical examination of patients/families;
O.P. Ryzhkova: bioinformatic analysis, selection of clinical cases.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: <https://orcid.org/0000-0002-3153-7041>
Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
Т.С. Нагорнова / T.S. Nagornova: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>
В.В. Мусатова / V.V. Musatova: <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>
П.А. Чаусова / P.A. Chausova: <https://orcid.org/0000-0002-0431-1477>
А.А. Степанова / A.A. Stepanova: <https://orcid.org/0000-0003-0416-8137>
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>
Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>
Д.М. Гусева / D.M. Guseva: <https://orcid.org/0000-0003-3761-8595>
К.Г. Забудская / K.G. Zabudskaya: <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>
Е.Н. Солодовникова / E.N. Solodovnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2406-9016>
О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

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 performed within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. У взрослых пациентов и родителей детей получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и анонимную публикацию результатов.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Adult patients or children's parents signed informed consent for molecular genetic testing of blood and data publishing.

Статья поступила: 12.06.2026. Принята к публикации: 16.07.2026. Опубликовано онлайн: 17.09.2026.

Article submitted: 12.06.2026. Accepted for publication: 16.07.2026. Published online: 17.09.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах DOC, DOCX, RTF.

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

4. Объем статей

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.