

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Монахова Анастасия Вячеславовна

**Клинико-генетическая гетерогенность мерозин-дефицитной мышечной
дистрофии**

3.1.24 Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Влодавец Дмитрий Владимирович

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Определение мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.....	13
1.2. Оцениваемая эпидемиология.....	13
1.3. Патогенез заболевания.....	14
1.4. Наследование.....	17
1.5. Клинические проявления.....	18
1.5.1. Клинические проявления врожденной мышечной дистрофии 1А типа.....	18
1.5.2. Клинические проявления поясно-конечностной мышечной дистрофии аутосомно-рецессивной 23 типа.....	20
1.6. Диагностика.....	22
1.7. Корреляция генотипа и фенотипа.....	25
1.8. Дифференциальный диагноз.....	27
1.9. Тактика ведения пациентов.....	28
1.10. Стратегии терапии.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Методология и сроки исследования.....	36
2.2. Общая характеристика пациентов.....	37
2.3. Методы исследования.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Дебют заболевания.....	48
3.2. Моторное развитие.....	49
3.3. Фенотипические особенности и клиническая картина заболевания.....	53
3.4. Показатели физического развития при рождении.....	58
3.5. Показатели физического развития в последующие годы жизни.....	59

3.6. Оценка двигательных возможностей пациентов с помощью шкал.....	63
3.6.1. Оценка по шкале BSID-III.....	63
3.6.2. Шкала моторной функции MFM.....	64
3.6.3. Оценка развития с помощью методики DP3.....	67
3.7. Патология ЦНС.....	70
3.8. Ортопедические осложнения.....	79
3.8.1. Контрактуры суставов.....	79
3.8.2. Нарушение осанки.....	81
3.8.3. Деформация тазобедренного сустава.....	88
3.9. Снижение минеральной плотности костной ткани.....	90
3.10. Дыхательные нарушения.....	90
3.11. Патология желудочно-кишечного тракта.....	96
3.12. Кардиологическая патология.....	99
3.13. Патология почек.....	102
3.14. Летальный исход.....	103
3.15. Диагностические маркеры мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.....	103
3.15.1. Уровень активности креатинфосфокиназы.....	103
3.15.2. Электронейромиография.....	104
3.15.3. МРТ головного мозга	105
3.15.4. МРТ мышц.....	107
3.15.5. Биопсия мышечной ткани.....	110
3.16. Генетические варианты мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и корреляция генотипа и фенотипа.....	112
3.17. Предикторы тяжести заболевания.....	123
3.17.1. Потенциальные предикторы амбулаторного статуса.....	123
3.17.2. Потенциальные предикторы необходимости в вентиляционной поддержке.....	126
3.17.3. Потенциальные предикторы развития сколиоза.....	128

3.17.4. Потенциальные предикторы ухудшения двигательного статуса с потерей моторных навыков.....	129
3.17.5. Потенциальные предикторы необходимости в установке гастростомы.....	130
3.17.6. Потенциальные предикторы летального исхода.....	130
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	133
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	159
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	164
ВЫВОДЫ.....	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм диагностики врожденной формы мерозин-дефицитной мышечной дистрофии	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм диагностики поясно-конечностной мышечной дистрофии типа 23Р.....	170
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) - клинически и генетически гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся дебютом с рождения или первых месяцев жизни, диффузной мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей мышечной слабостью и признаками дистрофического процесса в мышцах (Butterfield RJ et al. (2019)). Врожденные мышечные дистрофии имеют частоту встречаемости 1 - 9 на 100 тысяч человек и составляют около 14% всех случаев врожденной мышечной гипотонии (Tubridy N. et al. (2001), Cassandrini D. et al. (2017)). Самой распространенной формой ВМД в большинстве стран мира является мерозин-дефицитная мышечная дистрофия – одна из наиболее тяжелых и гетерогенных форм миопатий. Она характеризуется отсутствием белка ламинина-211 (другое название - мерозин) в базальной мембране мышечного волокна вследствие мутаций в гене *LAMA2*. Ламинин-211 образуется из трех цепей: $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\gamma 1$. Ген *LAMA2* локализуется на длинном плече шестой хромосомы в области 6q22–23 и кодирует $\alpha 2$ -цепь белка мерозина. (Oliveira J. et al. (2018)). Ламинин-211 выполняет важнейшую функцию по поддержанию стабильности мышечных волокон, соединяясь N-концом $\alpha 2$ -цепи с белками экстрацеллюлярного матрикса, а С-концом – с сарколеммой (Yurchenco PD. et al. (2017)). Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Для мерозин-дефицитной ВМД типичны значительное повышение уровня активности креатинфосфокиназы в крови в первые годы жизни, характерны изменения белого вещества на МРТ головного мозга, быстрое формирование контрактур крупных суставов, респираторной недостаточности, а также, в большинстве случаев, отсутствие самостоятельной ходьбы. Несмотря на то, что мерозин-дефицитная мышечная дистрофия была первой открытой формой ВМД (Tomé FM. et al. (1994), Helbling-Leclerc A. et al. (1995)), в настоящее время в

отечественной и зарубежной литературе недостаточно внимания уделено подробному описанию соматических особенностей заболевания, проявлениям эпилепсии, а также оценке пациентов по функциональным двигательным шкалам.

В последнее время все больше сообщается о мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, вызванной частичной недостаточностью ламинина-211 (Xu Y. et al. (2023), Huang X. et al. (2023), Marques J. et al. (2014)). В связи с этим в 2018 году была выделена отдельная форма – поясно-конечностная (поясно-конечностная мышечная дистрофия аутосомно-рецессивная, тип 23, ПКМД P23) (Straub et al. (2018)). Данная форма характеризуется поздним дебютом и более мягкими клиническими проявлениями. При этом сведений о течении и особенностях поясно-конечностной формы заболевания остается недостаточно.

Основными методами диагностики мерозинопатии являются биохимический анализ крови (уровень активности КФК), нейрофизиологическое (ЭНМГ и ЭМГ) и радиологические (МРТ головного мозга и мышц) методы исследования. Окончательный диагноз устанавливается на основании иммуногистохимического исследования мышечного биоптата и/или в результате генетического тестирования при обнаружении каузативных вариантов в гене *LAMA2*. Однако полный диагностический спектр является трудоемким и высокочувствительным и во многих случаях не требуется. В настоящий момент не существует общепринятых клинических и диагностических критериев мерозинопатии (Oliveira J. et al. (2020)). Их разработка позволит оптимизировать объем исследований, ускорить постановку диагноза и оказывать более раннюю и адресную помощь пациентам.

Патогенетическая терапия мерозин-дефицитной мышечной дистрофии отсутствует, но ведутся ее активные разработки (Smeets HJM et al. (2019), Sarkozy A. et al. (2020)). Это делает особенно ценными знания патофизиологии и естественной истории течения заболевания. Повышение осведомленности врачей также является важным фактором готовности к будущей терапии.

Степень разработанности темы исследования

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является одной из наиболее распространенных форм врожденных мышечных дистрофий. При этом несмотря на изучение естественной истории заболевания во многих странах [38, 68, 70, 110, 120], до сих пор мало внимания уделялось сравнению особенностей между врожденной и поясно-конечностной формами заболевания, а также между разной тяжестью проявлений внутри одной формы.

В Российской Федерации до настоящего времени практически не проводилось масштабных исследований по изучению спектра клинических проявлений и корреляций фенотипа и генотипа [5]. Также нет русскоязычных описаний поясно-конечностной формы заболевания, а мировые данные в основном опираются на отдельные клинические случаи.

Еще меньше информации накоплено о тактике наблюдения за пациентами. Актуальность и высокая практическая значимость данного вопроса давно звучит в зарубежных источниках [37, 95, 117], однако до настоящего времени не разработано унифицированного подхода к ведению заболевания, что приводит к некачественному и несвоевременному оказанию помощи пациентам.

Цель исследования

Изучить клинико-генетическую гетерогенность мерозин-дефицитной мышечной дистрофии для разработки персонализированных подходов к ведению больных и профилактики летальных осложнений.

Задачи исследования

1. Определить клинические особенности мышечных проявлений у пациентов с разными формами заболевания.

2. Выявить клинические и нейровизуализационные особенности поражения центральной нервной системы при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.
3. Определить спектр соматических проявлений при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и критические периоды их манифестации.
4. Сравнить лабораторно-инструментальные характеристики разных форм мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.
5. Выявить клинико-генетические особенности мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, влияющие на формирование фенотипа и обладающие прогностической значимостью.

Научная новизна

Впервые на крупнейшей выборке российских пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией в мире проанализированы клинические, лабораторно-инструментальные и генетические особенности заболевания

Расширены представления о поясно-конечностной форме заболевания, которая протекает с более легкими клиническими проявлениями по сравнению с ВМД 1А, в частности, о пациентах детского возраста.

Впервые выявлены прогностические факторы течения мерозинопатии и определены критические возрастные периоды развития осложнений различных систем органов, что позволит проводить своевременное превентивное обследование и лечение с участием мультидисциплинарной команды.

Разработан алгоритм клинической и молекулярной диагностики и рекомендации по тактике ведения больных, что даст возможность своевременно оказывать адресную помощь пациентам.

Выявлены характерные для российской популяции варианты нуклеотидной последовательности гена *LAMA2*. Установлены корреляции между типом и локализацией каузативных вариантов в гене *LAMA2* и клиническими проявлениями заболевания, включая его фенотипическую форму.

Теоретическая и практическая значимость

Комплексное описание естественного течения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии будет способствовать углублению знаний о клинической картине и молекулярно-генетических механизмах заболевания и обеспечит научную базу для планирования и проведения клинических исследований в условиях активной разработки патогенетической терапии.

Разработанные алгоритмы диагностики мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, основанные на клинико-фенотипических и лабораторных особенностях заболевания, способствуют повышению выявляемости больных с мерозинопатиями, проведению дифференцированного генетического обследования и совершенствованию медико-генетического консультирования семей.

Полученные данные позволят оптимизировать объем обследований в зависимости от возраста и формы заболевания, что приведет к сокращению количества экстренных госпитализаций и нецелесообразно назначаемых исследований (повторные МРТ головного мозга, видео-ЭЭГ мониторинги пациентам без эпилептических приступов, ЭМГ+ЭНМГ лицам с установленным диагнозом).

Методология и методы исследования

Объектом изучения в настоящем исследовании явились пациенты с иммуногистохимически и/или генетически подтвержденным диагнозом мерозин-дефицитной мышечной дистрофии любого возраста и пола. Срок обследования определялся индивидуально для каждого пациента в зависимости от длительности наблюдения и тяжести состояния. Методы исследования: анамнестический, клинико-генеалогический, лабораторный, инструментальный, молекулярно-генетический, статистический.

Тип исследования – открытое одноцентровое ретроспективное с серией проспективных наблюдений, когортное.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Различные формы мерозин-дефицитной мышечной дистрофии характеризуются вариабельностью клинических проявлений: ВМД 1А сопровождается выраженными двигательными нарушениями и диффузной гипотрофией, тогда как при ПКМД P23 отмечается сохранность основных моторных навыков и наличие аксиальной и проксимальной гипотрофии.
2. Спектр церебральных нарушений при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии включает в себя эпилепсию, патологическую активность на ЭЭГ, снижение интеллекта, расстройства аутистического спектра, а также мальформации коры и лейкопатию на МРТ головного мозга.
3. Заболевание характеризуется мультисистемностью поражения. Наиболее значимыми осложнениями мерозинопатии являются: белково-энергетическая недостаточность, дыхательные и кардиологические нарушения, остеопения, сколиоз и контрактуры крупных суставов. Установлено, что при врожденной форме заболевания имеются критические возрастные периоды, при которых риск развития тяжёлых осложнений значительно повышается.
4. Для обеих форм мерозин-дефицитной мышечной дистрофии характерно повышение уровня активности КФК выше 1000 Ед/л в первый год от дебюта заболевания; при этом отмечаются различия по результатам МРТ мышц: при ВМД 1А мышцы бедра поражены диффузно, при ПКМД P23 – преимущественно задняя группа мышц.
5. Более благоприятное течение заболевания с сохранением способности к самостоятельной ходьбе ассоциировано с поздним дебютом, отсутствием ранних контрактур крупных суставов, а также наличием минимум одного миссенс варианта или локализацией варианта в LN-домене гена *LAMA2*. Тяжелое течение и ранний летальный исход ассоциированы с частыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов обеспечивается достаточным объемом выборки обследованных пациентов, молекулярно-генетической верификацией диагноза, комплексной оценкой состояния пациентов с применением современных клинико-диагностических методов, а также использованием способов статистической оценки, адекватных типу и структуре данных. Обработка выполнена в пакете SPSS Statistics 26.0 с применением параметрических и непараметрических критериев (включая тесты Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, χ^2 , точный критерий Фишера, ANOVA, линейные смешанные модели), с последующей коррекцией на множественные сравнения (методы Бонферрони, Данна и Т3 Даннета). Теоретическое обоснование и интерпретация полученных данных проводились с учётом анализа большого объема отечественных и зарубежных публикаций.

Апробация результатов

Материалы диссертации были представлены на: XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», 6-7 октября 2019 года; I Научно-практической конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», 23-24 апреля 2021 г.; XVI Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», 5-6 октября 2021 года; XX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 21 - 23 октября 2021 года; Республиканской научно-практической конференции «Трудный пациент в неврологии», 17 декабря 2022 г.; V конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием, 30 марта – 1 апреля 2023 г.; VI конференции ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» 26 – 28 октября 2023 г.; VII Научно-практической конференции Ассоциации детских

неврологов в области миологии «НЕОМИО» 4-6 апреля 2023 г., VI Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина», 26-28 марта 2024 г.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность психоневрологических отделений научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также учебный процесс подготовки студентов и клинических ординаторов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых журналах, из них 3 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в разработке протокола и дизайна исследования, формулировке цели и задач, систематизации материала, обосновании основных положений, формулировании выводов и практических рекомендаций. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка результатов исследования. Автором проведён всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, проведены аналитическая интерпретация и обобщение полученных результатов. Все представленные в работе выводы, иллюстрации, таблицы и текст диссертации подготовлены автором лично.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия (в англоязычной литературе более принят термин *LAMA2*-ассоциированная мышечная дистрофия) – это редкое наследственное нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызываемое патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *LAMA2* и характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью и дегенеративными изменениями в мышцах [6]. Биаллельные каузативные варианты в гене *LAMA2* приводят к полному или частичному дефициту важнейшего белка экстрацеллюлярного матрикса ламинина-211 (также известного как ламинин-2 или мерозин) [53, 58]. Ген *LAMA2* имеет размер 633.42 kb, расположен в локусе 6q22.33, состоит из 65 экзонов и кодирует $\alpha 2$ -субъединицу ламинина-211 [138]. Выделяют две клинические формы заболевания: врожденная мерозин-дефицитная мышечная дистрофия 1А (ВМД 1А, OMIM #607855) и поясно-конечностная мышечная дистрофия аутосомно-рецессивная 23 типа (ПКМД P23, OMIM #618138) [9, 20, 119].

1.2. Оцениваемая эпидемиология

Врожденная форма мерозин-дефицитной мышечной дистрофии является одной из наиболее часто встречающихся форм во многих странах [45], составляя 36,4 % всех случаев ВМД в Китае [60], 37,4 % в Великобритании [113], 48% в Катаре [22]. ВМД 1А является первой врожденной формой миодистрофий, которой было дано клиническое и генетическое описание [67, 121].

Анализ на основании популяционных генетических баз данных, считающийся более надежным методом оценки, прогнозирует общемировую распространенность ВМД 1А на уровне 8,3 на миллион, варьируясь от 1,79 на миллион в Восточной Азии до 10,1 на миллион в Европе [78]. По подсчетам

экспертов Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, частота носительства вариантов в гене *LAMA2* в России составляет 1:144 [15].

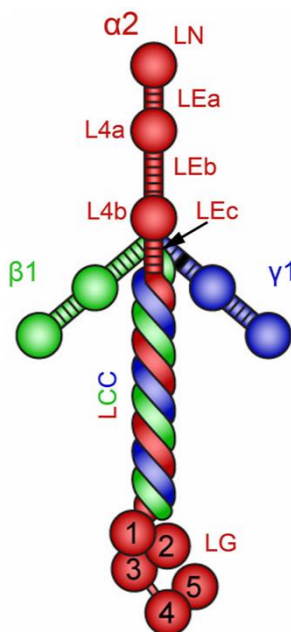
ПКМД P23 только в 2018 году была выделена в отдельную форму [119], поэтому данных о ее распространенности в настоящий момент нет. По подсчетам некоторых исследователей, ПКМД P23 может составлять около 2% от всех поясно-конечностных форм [81].

Предполагаемая распространённость обеих форм мерозин-дефицитной мышечной дистрофии в Российской Федерации оценивается приблизительно в 1 случай на 117 700 человек [48].

1.3. Патогенез заболевания

Ламинин-211 является белком внеклеточного матрикса скелетных мышц. Семейство ламининов представляет собой гликопротеины, которые играют критически важную роль в формировании базальной мембраны и поддержании ее структуры [53]. Ламинины состоят из трех субъединиц: тяжелой альфа (α) и двух легких - бета (β) и гамма (γ) (рисунок 1). Всего насчитывается около 15 ламининов, отличающихся друг от друга разным набором субъединиц и функцией [101].

Мерозин образуется из трех цепей: $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\gamma 1$. Ген *LAMA2* кодирует $\alpha 2$ цепь, дефекты в которой ведут к развитию заболевания. Цепь $\alpha 2$ состоит из нескольких доменов: спиральных доменов I и II (LCC), стержневидных доменов IIIa, IIIb, V, глобулярных N-терминальных доменов IVa, IVb, VI и C-терминального региона (LG-домен), содержащего 5 глобулярных гомологичных доменов (LG1-LG5) (рисунок 1). Каждый домен несет в себе определенную функцию. Установлено, что N-терминальный VI домен является высоко консервативным у ламининов животных и человека [14]. LN домены играют критическую роль в процессе полимеризации ламинина в супрамолекулярные сети для включения в базальную мембрану, участвуют в клеточной адгезии, росте нейритов, связыванию перлекана, гепарина и гепарансульфата [114]. Регион LCC в виде спирали закручивается с одноименными доменами $\beta 1$ и $\gamma 1$ цепей, отвечая за сборку молекулы. Глобулярные



Красным цветом показана $\alpha 2$ цепь, зеленым - $\beta 1$ цепь, синим - $\gamma 1$ цепь. $\alpha 2$ цепь состоит из N-концевого глобулярного домена (LN), tandemных стержневых доменов эпидермального фактора роста (LEa, LEb, LEc), расположенных между глобулярными доменами LN, L4a и L4b, спирального домена (LCC), который переплетается с одноименными доменами цепей $\beta 1$ и $\gamma 1$, и C-концевых глобулярных доменов ламинина (LG1- LG5). Изображение заимствовано у Kinga I Gawlik [59].

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ПОЛИМИМЕРОВ С СЕРЬЕЗНЫМИ ПОРЯДКОВЫМИ УЗЛАМИ. БУБЕНКО

внеклеточного матрикса, в первую очередь, нидогенов и коллагенов (рисунок 2). Дефицит любого из ламининов ведет к тяжелым последствиям для организма [134].

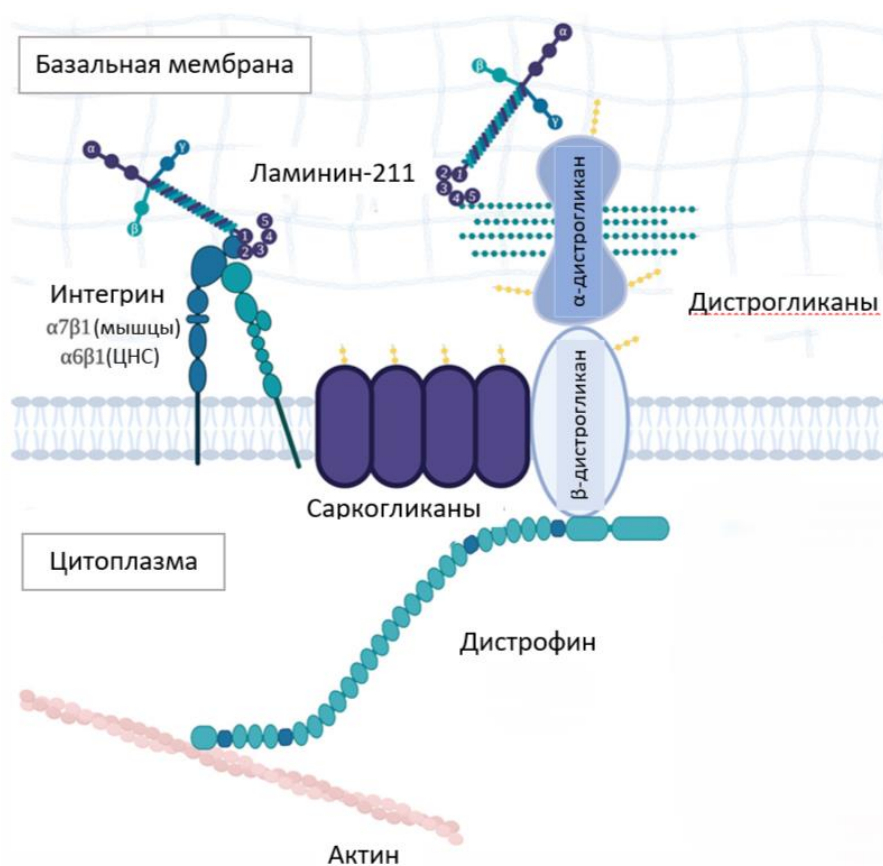


Рисунок 2 – Схематичное изображение основных белков скелетных мышц. Изображение заимствовано из Arreguin AJ et al. (2020) [27] с изменениями.

Ламинины играют важную роль в развитии мозга: они очень активно экспрессируются в период эмбриогенеза и регулируют пролиферацию нейрональных стволовых клеток, влияя на нейрогенез, глиогенез, миграцию нейронов, рост аксонов и синаптогенез [27, 58, 134]. Эти функции во многом обеспечиваются прочным взаимодействием с α -дистрогликаном и интегрином $\alpha 7 \beta 1$. Дефекты миграции нейронов, потеря синаптической пластичности (за счет уменьшения числа ГАМК-рецепторов и снижения тормозящего влияния) при полном или частичном отсутствии ламинина $\alpha 2$ могут способствовать развитию некоторых нарушений ЦНС, таких как эпилепсия и мальформации коры головного мозга [27]. Было показано, что варианты в LG домене гена *LAMA2* (экзоны 45-65)

чаще приводят к проявлениям со стороны ЦНС при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии [36].

Одним из наиболее значимых факторов патогенеза мерозин-дефицитной мышечной дистрофии является фиброз, который возникает уже на самых ранних стадиях заболевания. Ранний фиброз влияет на миогенез: из-за изменения мышечной матрицы потенциал клеток-саттелитов (потенциальные мионы) резко уменьшается, в результате чего значительно снижается постнатальный рост мышц [23, 84]. Данный процесс в первую очередь связывают с тем, что белок ламинин $\alpha 2$ взаимодействует с интегринами, под действием которых, в свою очередь, происходит активация профиброзного цитокина TGF-бета. В норме эта молекула удерживается в неактивной форме комплексов белков, связанных с экстрацеллюлярным матриксом. При нарушении этой связи активированный TGF-бета способствует дифференцировке разных клеточных линий в миофибробласты и уменьшает их апоптоз [23]. Кроме того, миобласты с дефицитом $\alpha 2$ цепи ламинина демонстрируют нарушения пролиферации, повреждение ДНК, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию. Это подчеркивает критическую значимость $\alpha 2$ цепи ламинина для дифференцировки мышц и гомеостаза мышечных клеток [84].

1.4. Наследование

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является моногенным заболеванием, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и возникает в результате биаллельных мутаций в гене *LAMA2* [18, 75, 136]. В данном гене описаны все типы нарушений нормальной нуклеотидной последовательности (однонуклеотидные варианты, вариации числа копий ДНК). По состоянию на май 2025 года, в базе данных LOVD (Leiden Open Variation Database, англ. - Лейденская Открытая База Данных Вариантов) зарегистрирован 1781 патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*. По влиянию на белок патогенные варианты нуклеотидной последовательности распределились

следующим образом: самые многочисленные – варианты со сдвигом рамки считывания - 44%, миссенс варианты составляют 30%, нонсенс варианты - 20%, делеции без сдвига рамки считывания - 2,5%, синонимичные замены - 0,6%, дубликации без сдвига рамки считывания зарегистрированы в 0,6%, варианты нуклеотидной последовательности, приводящие к полному отсутствию белка, - 0,2% [139].

1.5. Клинические проявления

1.5.1. Клинические проявления врожденной мышечной дистрофии 1А типа

Подавляющее большинство случаев мерозинопатии приходится на врожденную форму заболевания – врожденную мышечную дистрофию 1А типа (ВМД 1А), которая характеризуется ранним началом и тяжелыми клиническими проявлениями [7, 99]. ВМД 1А дебютирует внутриутробно или в первые месяцы жизни ребенка. В основе клинической картины лежит симптомокомплекс «вялого ребенка»: диффузная мышечная гипотония и мышечная слабость, приводящие к формированию позы «лягушки», бедные спонтанные движения, трудности сосания и глотания, тихий плач, отсутствие рефлексов новорожденного [8, 25, 90, 124]. Мышечная слабость наиболее выражена в лицевой, аксиальной и проксимальной группах мышц. С первых месяцев жизни отмечается задержка двигательного развития; большинство пациентов не приобретают навык самостоятельной ходьбы [5]. У части пациентов встречается птоз, макроглоссия и офтальмоплегия, обычно проявляющиеся после двух лет [95, 129]. Гипомимия и макроглоссия приводят к формированию характерного вида больного с открытым ртом и высунутым языком (так называемое «лицо миопата») [97].

Некоторые пациенты могут иметь интеллектуальные нарушения, наблюдаемые менее чем у 7% больных [99]. Эпилепсия встречается в 8-20% случаев [72] и может возникать как на фоне структурных дефектов головного мозга (пахигирии, лиссэнцефалии) [13, 133], так и без таковых [55, 91, 120]. Феноменология

приступов при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии разнообразна, но чаще фиксируются абсансы, атипичные абсансы, фокальные приступы с или без вторичной генерализации [72, 91, 127]. У пациентов с кортикальными дисплазиями могут развиваться рефрактерные судороги [62, 91]. Частота расстройств аутистического спектра не превышает общепопуляционный уровень - 1% [27, 77].

Для ВМД 1А характерна рано развивающаяся дыхательная недостаточность, которая является основной причиной летального исхода у этой группы больных [120, 126]. Респираторные расстройства могут возникать уже с рождения или появляться в последующие годы жизни. Нарушения вызваны снижением эффективности работы респираторного аппарата вследствие слабости дыхательной мускулатуры. Эти патофизиологические процессы приводят к нарушениям дыхания во сне (ночная гипоксемия и ночное апноэ), за которыми на более поздних стадиях заболевания следует дневная гиповентиляция [74]. Помимо этого, у пациентов с ВМД 1А могут развиваться другие респираторные осложнения, такие как инфекции нижних дыхательных путей, ателектазы и аспирационные синдромы [115]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность может потребовать применения неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) или даже трахеостомии с ИВЛ [28, 128]. Выделяют два возрастных периода, во время которых потребность в применении вентиляционной поддержки наиболее высока: это период от рождения до 5 лет (вследствие слабости дыхательных мышц, гипотонии, быстрой утомляемости) и 10-15 лет (вследствие прогрессирующих рестриктивных нарушений) [95].

Трудности с кормлением, включающие нарушения глотания, трудности с пережевыванием пищи и длительное время кормления увеличенное время кормления, приводят к недостаточному набору веса, отставанию в росте и быстрой потерей массы тела во время инфекционных заболеваний [95, 100]. Часто такие пациенты нуждаются в энтеральном питании, особенно, на первом году жизни [62]. Слабость мышц, участвующих в жевании и глотании, а также гастроэзофагеальный рефлюкс, часто встречающийся при ВМД 1А, увеличивают риск дисфагии, аспирации и рецидивирующих дыхательных инфекций [95].

Одним из характерных признаков мерозин-дефицитной мышечной дистрофии является развитие контрактур крупных суставов: коленных, тазобедренных, локтевых, плечевых и голеностопных. Деформации в суставах часто имеет симметричный характер и прогрессируют с возрастом, ограничивая подвижность и моторное развитие [54]. Нередко отмечаются врожденные деформации грудной клетки и стоп. Постепенно формируется ригидность всех отделов позвоночника, являющаяся одной из отличительных черт заболевания. Сколиотическое нарушение осанки развивается у большинства пациентов в первое десятилетие жизни [34] и может усугублять дыхательную функцию. При мерозинопатии угол Кобба увеличивался на 5,3 градусов в год, и в среднем к 11,6 годам многим пациентам требуется оперативная коррекция позвоночника [135]. Кроме того, у пациентов наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, что увеличивает риск патологических переломов, особенно в условиях ограниченной подвижности и остеопении, связанной с малоподвижным образом жизни [22]. Отдельные исследователи описывают патологию почек (нефрокальциноз и/или каликоэктазию без гидронефроза), которые отмечались у 19% обследованных, однако авторы подчеркивают, что в настоящий момент остается неясным, специфичны ли данные изменения для мерозинопатии [22].

1.5.2. Клинические проявления поясно-конечностной мышечной дистрофии аутосомно-рецессивной 23 типа

В связи с активным внедрением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов диагностики в последние годы увеличилось количество выявлений случаев мерозин-дефицитной мышечной дистрофии с поздним дебютом и фенотипом, соответствующим поясно-конечностной мышечной дистрофии. Løkken и соавт. (2015) исследовали биоптаты мышечной ткани 12 пациентов с неуточнёнными формами ПКМД. В результате у трёх из них был выявлен частичный дефицит мерозина, что составило 2,3% от всех зарегистрированных случаев поясно-конечностной мышечной дистрофии в исследуемой выборке [81].

Начало клинических проявлений ПКМД P23 варьирует в широких пределах — от первых месяцев жизни до зрелого возраста, но чаще приходится на первое десятилетие жизни. В литературе описан казуистический случай с началом симптоматики в 56 лет [81], что подчеркивает фенотипическое разнообразие мерозин-дефицитной мышечной дистрофии. Пациенты, как правило, демонстрируют отставание в развитии моторных навыков, однако все осваивают самостоятельную ходьбу.

Часто наблюдаются выраженная ригидность позвоночного столба, ограничивающая наклоны головы и туловища. Контрактуры локализуются преимущественно в локтевых и голеностопных суставах [47, 63]. При ПКМД P23 нередко отмечаются псевдогипертрофии четырёхглавых мышц бедра и мышц голени [92].

Мышечная слабость распределена преимущественно в проксимальных и аксиальных группах мышц, сопровождается формированием «крыловидных лопаток» и деформациями позвоночника. В то же время у отдельных пациентов может наблюдаться дистальная мышечная слабость, что, вероятно, обусловлено демиелинизирующими изменениями периферических нервов, связанными со снижением продукции ламинина-2 в шванновских клетках [47, 97]. Эти невропатические проявления чаще выявляются при относительно мягком течении заболевания и могут быть неочевидны при тяжелом течении заболевания.

Респираторная недостаточность для данной клинической формы, как правило, не характерна [68]. А вот частота эпилепсии, напротив, значительно превышает таковую при врожденной форме заболевания и достигает до 30-36% всех случаев ПКМД P23 [68, 91, 110, 120]. Клинические проявления приступов и ответ на терапию схожи с таковыми при врожденной форме заболевания.

Кардиологические осложнения при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии встречаются у значительной доли пациентов — по данным Bouman и соавт., их частота достигает 41% — и нередко протекают бессимптомно, оставаясь субклиническими до момента углубленного кардиологического обследования [37, 68, 92]. В структуре сердечных нарушений наиболее часто наблюдаются признаки

систолической дисфункции, включающие снижение фракции выброса и гипокинезию левого желудочка, а также пролапс митрального клапана с регургитацией и синусовая тахикардия. Несмотря на то что указанные нарушения могут быть выражены умеренно, у части пациентов развивается выраженная дилатационная кардиомиопатия [63], в ряде случаев осложняющаяся желудочковыми тахиаритмиями и требующая проведения инвазивных вмешательств, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [92]. Сердечная патология может регистрироваться у пациентов в любом возрасте и при обеих формах заболевания, что подчеркивает необходимость проведения регулярного мониторинга в рамках междисциплинарного наблюдения [37, 83, 93].

Для оценки двигательных функций больных с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией в некоторых исследованиях применялась моторная шкала MFM (от англ. - Motor Function Measure, шкала измерения моторной функции) [46]. Прогрессирующее ухудшение функциональной активности было подтверждено при оценке пациентов в исследовании Minal S. Jain et al.[70]. Шкала MFM-32 оказалась единственным инструментом оценки, демонстрирующим высокую чувствительность и информативность при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, при этом являясь универсальной для тестирования всех областей моторных навыков: крупной моторики (подтест D1), функции аксиальной и проксимальной мускулатуры (подтест D2) и дистальной двигательной функции (подтест D3) [111]. В течение 5 лет 24 пациента в возрасте от 4 до 22 лет ежегодно проходили оценку по шкале MFM-32. Результаты продемонстрировали статистически значимое ежегодное снижение показателей по шкале для домена D2 (функция аксиальной и проксимальной мускулатуры) на -1,57 балл и общего балла MFM-32, который уменьшился на -2,60 [70].

1.6. Диагностика

Диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии ставится на основании характерных клинических проявлений, высокого уровня активности

креатинфосфокиназы (КФК) в крови и изменений на МРТ головного мозга. КФК в крови значительно повышена (обычно больше 5 нормативных значений), особенно в первые 2 года жизни [95]. Электронейромиографическое исследование демонстрирует первично-мышечные изменения, однако могут выявляться и признаки поражения периферических нервов - демиелинизирующая невропатия [47, 102, 125].

Характерным диагностическим маркером мерозинопатии являются изменения на МРТ головного мозга, проявляющиеся диффузным повышением сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR [24]. Лежащий в основе патогенез данных изменений остается неясным. Одна из гипотез состоит в том, что лейкопатия обусловлена повышенным содержанием воды из-за нарушения селективной фильтрации, вызванной дефицитом ламинина $\alpha 2$. Вторая гипотеза предполагает, что изменения белого вещества указывают на структурные изменения в самих трактах белого вещества, поскольку $\alpha 2$ -содержащие ламинины влияют на развивающиеся олигодендроциты (миелинизирующиеся клетки ЦНС), усиливая развитие миелиновой оболочки [31, 41, 50, 131]. Поражение белого вещества головного мозга обнаруживаются после 6-12 месяцев жизни ребенка и сохраняются на протяжении всей жизни [57, 97]. Лейкопатия отличает мерозин-дефицитную мышечную дистрофию от других миопатий и выявляется у абсолютного большинства пациентов [22, 110, 120, 135]. Наиболее часто встречается диффузный лейкопатический паттерн, но в отдельных случаях поражение белого вещества может быть минимальным [109]. Помимо этих изменений в 4-5% случаев отмечаются мальформации головного мозга в виде кортикальных дисплазий, полимикрогирии, агирии, пахигирии (чаще в затылочных отделах), гипоплазии ствола и/или мозжечка [42, 105]. Наличие структурных изменений в головном мозге при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, вероятно, объясняет тот факт, что $\alpha 2$ -содержащие ламинины играют важные роли в развивающемся мозге, как во время эмбрионального развития, так и постнатально, от обеспечения правильной функции ГЭБ до организации развивающейся кортикальной пластинки и правильного развития олигодендроглии [27, 87].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) скелетной мускулатуры в настоящее время широко используется в диагностике наследственных миопатий. При мерозин-дефицитной мышечной дистрофии выявляются определенные паттерны поражения: жировая инфильтрация и атрофия преимущественно задней проксимальной группы мышц: в ногах - ягодичной, бицепса бедра и большой приводящей мышцы, в руках – дельтовидной и трехглавой мышц [107]. При этом долгое время остаются сохранными тонкая и портняжная мышцы, что служит важным диагностическим ориентиром [95, 138]. Эта картина была одинаковой как для амбулаторных, так и для неамбулаторных пациентов. Степень замещения в основном зависела от продолжительности заболевания [103]. У пациентов с фенотипом ПКМД Р23 может выявляться избирательное поражение большой приводящей мышцы и длинной головки двуглавой мышцы бедра [68, 120]. У взрослых с поздним началом заболевания описан феномен «сэндвич-синдрома», сходный с COL6-ассоциированными миопатиями, однако различия в вовлечении малой и средней ягодичных мышц позволяют дифференцировать мерозин-дефицитную мышечную дистрофию от коллагенопатий [103].

Гистологическое исследование биоптатов мышечной ткани демонстрирует типичные дистрофические изменения, выраженную вариабельность размеров мышечных волокон, участки дегенерации, воспалительной инфильтрации и эндомизиального фиброза [49, 95]. Иммуногистохимически определяется полное или частичное отсутствие экспрессии $\alpha 2$ ламинина в мышцах и/или коже, при этом может наблюдаться компенсаторное повышение синтеза ламининов $\alpha 4$ и $\alpha 5$ [66, 76, 97, 134]. Для определения степени дефицита используются антитела к длинному фрагменту ламинина-2 (300 кДа), а также маркеры к гликозилированным эпитопам α -дистрогликана, что позволяет отличить первичный и вторичный дефицит мерозина [66].

Окончательная верификация диагноза мерозин-дефицитной мышечной дистрофии осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования. Диагноз мерозинопатии подтверждается при наличии характерной клинической картины и выявлении биаллельных (гомозиготных или компаунд-гетерозиготных)

патогенных или вероятно патогенных вариантов в гене *LAMA2* при проведении молекулярно-генетического тестирования. Методом выбора является один из вариантов секвенирования нового поколения (англ. next-generation sequencing, NGS): прямое секвенирование гена *LAMA2*, панель генов, полноэкзомное или полногеномное секвенирование. Целенаправленное тестирование применяется в тех случаях, когда на основании клинической картины можно обоснованно предположить вовлечение гена *LAMA2*. В то же время, при более позднем дебюте, атипичном течении заболевания или неясной клинической картине более обоснованным является использование панелей генов или методов широкогеномного анализа, которые позволяют диагностировать заболевание даже в случаях, когда мерозинопатия изначально не рассматривалась в качестве возможного диагноза [95]. В случаях, когда высокопроизводительное секвенирование выявляет лишь один значимый вариант в гене *LAMA2* при наличии типичной клинической картины и характерных нейровизуализационных признаков, рекомендовано проведение анализа на крупные делеции и дупликации методом хромосомного микроматричного анализа или MLPA (от англ. - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов). Вариации числа копий генов (в англ. - copy number variation, CNV) в гене *LAMA2* детектируются в среднем 20% случаях [95, 97].

1.7. Корреляция генотипа и фенотипа

Клиническая тяжесть и прогноз при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии в значительной степени зависят от типов каузативных вариантов в гене *LAMA2*, возраста начала симптомов и степени нарушения экспрессии ламинина $\alpha 2$. Существует общепринятая связь между типом мутации и клиническим фенотипом: нонсенс и варианты со сдвигом рамки считывания, как правило, ассоциированы с тяжелыми врожденными формами заболевания, а миссенс и сплайсинг варианты — с более мягким течением, характерным для форм, дебютирующих в детском или более позднем возрасте [49, 95, 120].

Нонсенс и варианты со сдвигом рамки считывания приводят к преждевременному прекращению трансляции белка и, как следствие, полному отсутствию $\alpha 2$ ламинина в тканях. Этим объясняется их наибольшая представленность у пациентов с врожденной формой мерозинопатии. В ряде когортных исследований были идентифицированы часто встречающиеся патогенные варианты, такие как с.7147C>T (p.R2383*), приводящий к образованию стоп-кодона в С-концевом домене белка; с.2049_2050delAG (p.R683Sfs*21), вызывающий сдвиг рамки считывания и образование укороченного белка в глобулярном N-терминальном домене L4a; а также вариант нуклеотидной последовательности с.3976C>T (p.R1326Ter), затрагивающий центральный домен и также приводящий к полной потере функции $\alpha 2$ ламинина [120].

Напротив, патогенные миссенс-варианты и варианты без сдвига рамки считывания (в англ. – in frame) чаще встречаются у пациентов с фенотипом пояснично-конечностной мышечной дистрофии. Такие мутации приводят к частичному дефициту мерозина и, как следствие, более легким клиническим проявлениям [25, 57, 97]. Тем не менее, эта закономерность прослеживается не всегда. В исследовании Тап и соавт. (2021) при врожденной форме заболевания миссенс варианты были зарегистрированы в 12.9% случаев [120]. А Geranmayeh F. и соавт. (2010) сообщали о семье, члены которой имели гомозиготные миссенс варианты в гене *LAMA2*, при этом не все освоили навык самостоятельной ходьбы [62]. Внутрисемейная вариабельность фенотипа отмечена и при ПКМД P23, что указывает на возможное влияние дополнительных модифицирующих факторов на клинические проявления и течение заболевания помимо самой мутации в гене *LAMA2* [75, 118, 136].

Варианты, затрагивающие зону сплайсинга, часто приводят к промежуточному фенотипу. В когорте Тап и соавт. (2021) такие варианты были обнаружены у 66.7% амбулаторных и лишь у 17.5% неамбулаторных пациентов старше 18 месяцев [120]. Наконец, крупные делеции и дупликации (CNV) нередко приводят к тяжелому течению заболевания: они встречались у 50% пациентов, умерших до подросткового возраста, по сравнению с 26.4% у выживших [120].

Помимо типа нуклеотидного варианта, на фенотипические проявления, по всей видимости, влияет и расположение варианта в гене *LAMA2*. Изменения, затрагивающие LG домены, как правило, вызывают тяжелое течение заболевания, поскольку затрагивают критически важные сайты связывания $\alpha 2$ ламинина с α -дистрогликаном и интегринами [27]. Также каузативные варианты в этих доменах могут быть связаны с пороками развития головного мозга, эпилепсией и снижением интеллекта [27, 42]. В LN домене чаще встречаются in-frame и миссенс мутации. Варианты в LN домене ассоциируются с более мягким течением заболевания, а также могут быть связаны с проявлениями невропатии у пациентов [68, 114].

1.8. Дифференциальный диагноз

Врожденная мерозин-дефицитная мышечная дистрофия требует дифференциации с рядом заболеваний, проявляющихся мышечной слабостью и гипотонией с первых месяцев жизни. К ним относятся врожденные структурные миопатии (болезнь центрального стержня, немалиновая и центронуклеарная миопатии и др.) и мышечные дистрофии (миопатия Ульриха, дистрогликанопатии, синдром ригидного позвоночника), врожденные миастенические синдромы, спинальная мышечная атрофия, врожденная форма миотонической дистрофии [5, 36, 95]. Отличительными признаками ВМД 1А являются значительно повышенные уровни активности креатинфосфокиназы (КФК), превышающие норму в несколько раз, и характерные изменения на МРТ головного мозга, такие как гиперинтенсивный сигнал от белого вещества в режиме T2 и структурные аномалии.

При дистрогликанопатиях может наблюдаться частичный дефицит мерозина, выявляемый при биопсии мышечной ткани. Использование антител к длинному фрагменту $\alpha 2$ цепи ламинина позволяет отличить первичный дефицит мерозина от вторичного. Структурные изменения головного мозга, характерные для врожденных мышечных дистрофий с дефектами гликозилирования (мышечно-глазно-мозговой синдром, болезнь Фукуямы, синдром Уокера-Варбурга), обычно

более выражены и сопровождаются выраженной задержкой психического развития и эпилепсией [17]. Сочетание задержки развития и изменений на МРТ может потребовать дифференциации ВМД 1А с лейкодистрофиями. Для ВМД 1А характерно медленно прогрессирующее течение с возможной стабилизацией после первого года жизни и высокий уровень активности КФК, в отличие от лейкодистрофий, для которых типично быстрое прогрессирование [7].

Дифференциальная диагностика поздних форм мерозинопатии более сложна. Nelson и соавт. (2015) описали четырёх пациентов, у которых изначально были диагностированы миопатия Бетлема и миодистрофия Эмери-Дрейфуса [92]. У части пациентов наблюдались кожные изменения, контрактуры, дилатационная кардиомиопатия и аритмии. Также отмечались эпилепсия и изменения на МРТ головного мозга. Генетический анализ выявил гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *LAMA2*, что послужило основанием для пересмотра диагноза. Кроме того, мягкие формы ПКМД Р23 могут напоминать невропатии, при которых основным клиническим проявлением является поражение периферических нервов, а умеренная проксимальная мышечная слабость выявляется лишь при неврологическом осмотре [47].

1.9. Тактика ведения пациентов

Важность проактивного подхода к ведению пациентов с наследственными заболеваниями была очевидна давно [2]. Ранее выявление диагноза и правильная тактика ведения пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией крайне важна для улучшения качества жизни и профилактики летальных осложнений [73, 80, 117]. Сводная информация о подходах к ведению пациентов представлена в таблице 1.

В 2010 году был опубликован международный консенсус по ведению пациентов с врождёнными мышечными дистрофиями, в котором регламентированы основные подходы к мультидисциплинарному наблюдению и лечению данной группы больных. Согласно рекомендациям, дети с врождённой мышечной дистрофией

должны находиться под наблюдением специализированной команды, в которую входят педиатр, невролог, ортопед, пульмонолог, диетолог, кардиолог и специалист по физической терапии (таблица 1). Пациенты в возрасте до одного года, а также дети старшего возраста с тяжёлым течением заболевания (включая рефрактерные судорожные приступы, выраженную гипотонию и тяжёлые нутритивные расстройства), нуждаются в осмотрах каждые 3–4 месяца. При стабильном состоянии детям старше одного года рекомендовано плановое наблюдение с интервалом 4–6 месяцев. Обследование включает оценку питания, выявление гастроэзофагеального рефлюкса, проведение функциональных дыхательных тестов, ночной пульсоксиметрии или полисомнографии (у пациентов с повторяющимися респираторными инфекциями), а также кардиологическую и ортопедическую оценку [127].

Таблица 1 – Сравнительная тактика обследования пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

Специалист	Цель наблюдения	Обследования	Частота	Источник
Невролог	Оценка прогрессирования, лечение эпилепсии	ЭМГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга, неврологический осмотр	1–2 раза в год и при подозрениях на эпилепсию	Oliveira et al., 2020
	Оценка моторного развития	Шкалы моторного развития, клинический осмотр	Регулярно, начиная с раннего возраста	Tan et al., 2021
	Оценка естественного течения заболевания	Неврологический статус, миометрия, MFM-20/32, CHOP INTEND, HFMS, HINE, PBS, 6MWT, 10MWT, тесты на время, PedsQL и другие опросники, МРТ мышц	4 визита за 1,5 года в рамках протокола	Bouman et al., 2021
	Оценка естественного течения заболевания	Миометрия, MFM-32, PedsQL	1 раз в год в рамках протокола	Jain et al., 2019
Эпилептолог / нейрофизиолог	Контроль эпилепсии	ЭЭГ, МРТ головного мозга	1 раз в год или чаще при приступах	Salvati et al., 2021
	Оценка и контроль эпилепсии	ЭЭГ, наблюдение	По показаниям	Tan et al., 2021
Психолог / психиатр	Психоэмоциональная поддержка, адаптация	Беседы, шкалы депрессии и тревожности	По необходимости	Wang et al., 2010
	Выявление нарушений развития	Нейропсихологическое тестирование	Не менее 2 раз в год в первые 5 лет	Oliveira et al., 2020
Кардиолог	Выявление кардиомиопатии, нарушений ритма	ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ	Каждые 1–2 года, чаще при нарушениях	Zambon et al., 2020 Bouman et al., 2022
	Выявление аритмий, кардиомиопатии	ЭКГ, ЭхоКГ	С тяжелой ДН не реже одного раза в год При тахикардии, повышенной утомляемости или потере сознания неясного генеза - внепланово При отсутствии симптомов заболевания сердца: в возрасте 5 лет, 10 лет, а затем каждые 2 года	Oliveira et al., 2020
	Выявление кардиомиопатии	ЭКГ, ЭхоКГ	1 раз в год	Bouman et al., 2021

Продолжение Таблицы 1

Гастроэнтеролог/ диетолог	Коррекция питания, предотвращение аспирации	pH-метрия, ФЭГДС, нутритивная оценка	2 раза в год при нарушениях	Philpot et al., 1999
	Контроль роста и массы тела	ИМТ, дневники питания, нутритивная оценка	Каждые 6 месяцев	Wang et al., 2010
	Оценка питания, риска аспирации, выявление дефицита масса тела,	ФЭГДС, нутритивная оценка	По показаниям	Zambon et al., 2020
	Выявление ГЭРБ, запоров, риска аспирации, подбор оптимального положения для принятия пищи, оценка нутритивного статуса, здоровья костей	Уровень витамина Д и кальция в сыворотке крови, рентгенологические методы оценки дисфагии	Не менее 2 раз в год в первые 5 лет	Oliveira et al., 2020
Логопед / специалист по глотанию	Диагностика дисфагии, оценка жевания и глотания	ФЭГДС, оценка орофациальной мускулатуры	1–2 раза в год или по показаниям	Philpot et al., 1999
Физиотерапевт, эрготерапевт	Поддержание подвижности, профилактика контрактур	Функциональные тесты, ЛФК	2–3 раза в год	Wang et al., 2010
	Контроль объема движений и силы, физиотерапевтическое сопровождение	МФМ-32, объем движений, динамика контрактур	Регулярно, по индивидуальному плану	Zambon et al., 2020
	Поддержание функциональности и мобильности, профилактика и лечение контрактур и сколиоза, мероприятия по улучшению дыхательной функции, позиционирование	Оценка силы, подвижности суставов, мобильности, навыков самопомощи	1 раз в год	Oliveira et al., 2020
Ортопед	Оценка контрактур	Гониометрия	1 раз в год	Jain et al., 2019
	Оценка сколиоза, контрактур, хирургическое лечение	Гониометрия, рентгенография позвоночника	Регулярно	Zambon et al., 2020
	Оценка сколиоза, контрактур	Гониометрия Рентгенография позвоночника	4 раза за 1,5 года 1 раз в 1 год	Bouman et al., 2021
	Оценка мобильности суставов, состояния позвоночника	Не указано	Минимум 1 раз в год Чаше в периоды быстрого роста, потери функции или нарушения дыхания	Oliveira et al., 2020

Продолжение Таблицы 1

Пульмонолог	Раннее выявление дыхательной недостаточности	Спирометрия, ночная пульсоксиметрия	Не реже 1 раза в 6 месяцев или чаще при появлении ДН.	Wang et al., 2010
	Оценка функции дыхания	Спирометрия (ФЖЕЛ в положении сидя и лёжа)	1 раз в год	Jain et al., 2019
	Оценка функции дыхания и риска аспирации		Минимум 1 раз в год	Oliveira et al., 2020
	Мониторинг функции дыхания, выявление диафрагмальной дисфункции	Спирометрия, MIP/MEP, SNIP, ПСВ, УЗИ диафрагмы	4 раза за 1,5 года в рамках протокола	Bouman et al., 2021
	Оценка дыхательной системы, выявление ночной гипоксемии/ апноэ, назначение НИВЛ	ФЖЕЛ, ПСВ, SNIP, MIP, MEP, SpO2, полисомнография	1–2 раза в год или чаще при симптомах	Khan et al., 2023
Эндокринолог	Оценка костной плотности	Денситометрия	1 раз в год	Bouman et al., 2021

Примечание: 6MWT - 6-Minute Walking test, тест шестиминутной ходьбы, 10MWT - 10-Meter Walking test, тест ходьбы на 10 метров, ДН – дыхательная недостаточность, МРТ – магнитно-резонансная терапия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ФЭГДС – фиброгастродуоденоскопия, ФЖЕЛ– функциональная жизненная ёмкость лёгких, ПСВ – пиковая скорость выдоха, ЭКГ – электрокардиография, ЭМГ – электромиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ЭЭГ – электроэнцефалография, CHOP INTEND – The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у младенцев, HFMS - Hammersmith Functional Motor Scale, функциональная двигательная шкала Хаммермит, HINE – Hammersmith Infant Neurological Examinations, неврологическая шкала оценка младенцев Хаммерсмит, MIP - Maximum Inspiratory Pressure, максимальное давление на вдохе, MEP – Maximum Expiratory Pressure, максимальное давление на выдохе, MFM-20/32 – Motor Function Measure, шкала оценки двигательной функции, PBS – Pediatric Balance Scale, педиатрическая шкала баланса, SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure, носовое давление при вдохе, PedsQL- Pediatric Quality of Life Inventory, педиатрическая шкала оценки качества жизни

Большинство пациентов с врождённой формой заболевания не достигают навыка самостоятельной ходьбы и имеют склонность к прогрессирующей мышечной атрофии, что приводит к дефициту массы тела. В связи с этим, осмотр гастроэнтеролога и диетолога рекомендован не реже двух раз в год. Целью нутритивной поддержки является не достижение нормативных показателей массы тела, а обеспечение положительной динамики в прибавке веса в течение года. В качестве мер нутритивной коррекции могут применяться гиперкалорийные смеси. При наличии дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса и аспирационных пневмоний может потребоваться переход на энтеральное питание через назогастральный зонд или гастростому [95].

Функция внешнего дыхания должна оцениваться пульмонологом как минимум один раз в год. У детей старше 4–6 лет проводится спирометрия и измерение эффективности кашля. В целом, при любых нервно-мышечных заболеваниях считается, что снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ) менее 60% от должного значения коррелирует с нарушениями дыхания во сне, а ФЖЕЛ менее 40% ассоциируется с высоким риском ночной гиповентиляции [1]. В таких случаях необходимо проведение ночного мониторинга сатурации и уровня углекислого газа (капнография), а при наличии патологических изменений — назначение неинвазивной вентиляции лёгких [115]. У пациентов с выраженными деформациями позвоночника и повторяющимися инфекциями дыхательных путей может быть показана компьютерная томография грудной клетки для оценки наличия хронических ателектазов и компрессии бронхов телами позвонков.

Физиотерапия направлена на предотвращение контрактур, снижение гипотонии, поддержание подвижности и профилактику дыхательных нарушений. Рекомендуется ежедневная вертикализация с использованием ортопедических аппаратов, регулярные упражнения на растяжку и занятия плаванием [127].

Ортопедический осмотр и рентгенография позвоночника должны проводиться ежегодно, с увеличением частоты обследований в периоды ускоренного роста и при признаках прогрессирования сколиоза [135]. Для предотвращения

прогрессирующих суставных деформаций применяются ортезы и туторы, а для поддержания осанки — корректирующие корсеты.

Кардиологическое обследование проводится при отсутствии жалоб в возрасте 5 и 10 лет, а далее — каждые два года и включает электрокардиографию и эхокардиографию. При наличии тяжелой дыхательной недостаточности и использовании аппаратов вентиляции лёгких эхокардиография проводится ежегодно. При субъективных жалобах (например, тахикардии или повышенной утомляемости) показано проведение суточного мониторинга ЭКГ [95]. Другими исследователями предлагается стратегия раннего выявления сердечных нарушений, основанной на скрининге бессимптомных пациентов каждые два года с использованием комплексной кардиодиагностики, включающей электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографию [37].

1.10. Стратегии терапии

В настоящий момент патогенетического лечения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, доказавшего свою эффективность, не разработано, но активно ведутся исследования по нескольким направлениям [25, 53, 93, 106, 135]. Современные стратегии терапии мерозинопатии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Экспериментальные методы терапии мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (Nguyen и соавт. с изменениями) [93]

Цель	Стратегия	Метод / препарат	Преимущества	Ограничения	Модель / стадия
Базальная мембрана	Замена ламинина- $\alpha 2$	Ламинин- $\alpha 2$, ламинин-111, мини-агрины, интегрины	Восстановление структуры базальной мембраны	Иммунно-генность, большой размер белка, может потребоваться использование второго вида терапии	dyW/dyW (мышь), доклиническая стадия
Генетическая коррекция	Пропуск экзонов	Пропуск 4 экзона	Может частично восстановить продукцию белка	Зависит от доставки и специфичности экзона	dy2J (мышь), доклиническая стадия

Продолжение Таблицы 2

<i>Генетическая коррекция</i>	Редактирование генома	CRISPR-Cas9	Теоретическая возможность устранения мутации	Риски внецелевого редактирования, эффективность доставки	dyW/dyW (мышь), доклиническая стадия
<i>Апоптоз</i>	Ингибиторы апоптоза	Омигалин	Замедляет прогрессирование	Не устраняет генетическую причину	dy2J, dyW (мышь), клиническая фаза 1. Исследование приостановлено
<i>Фиброз</i>	Антифибротические препараты	Лозартан, модуляция TGF- β	Уменьшает фиброз и улучшает регенерацию	Не оказывает прямого воздействия на ламинин	dyW (мышь), доклиническая стадия
<i>Метаболизм</i>	Регуляция метаболизма	Метформин	Улучшение мышечной функции	Неизученный механизм действия. Различия эффекта в зависимости от пола	dyW (мышь), доклиническая стадия

Заключение

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является наиболее распространённой формой среди врождённых мышечных дистрофий. Заболевание отличается выраженной генетической и клинической гетерогенностью: в большинстве случаев оно проявляется тяжёлым неамбулаторным фенотипом с полным отсутствием экспрессии ламинина $\alpha 2$ в тканях организма. Вместе с тем, описан и более мягкий фенотип с поздним дебютом, при которых наблюдается частичное снижение содержания ламинина $\alpha 2$, - пояснично-конечностная форма заболевания. Подобная вариабельность клинических проявлений значительно затрудняет своевременную диагностику, особенно при нетяжёлом течении мерозинопатии, и ведет к несвоевременному оказанию помощи больным. Углублённое понимание спектра клинических и молекулярных особенностей мерозин-дефицитной мышечной дистрофии приобретает особую значимость в свете активной разработки терапевтических подходов к лечению данной патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и сроки исследования

В основу диссертационной работы лег комплексный анализ клинико-генетических данных пациентов с подтвержденным диагнозом мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

Исследование осуществлялось в отделе психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (директор профессор, д.м.н. Морозов Д.А., заведующая отделом профессор, д.м.н. Белоусова Е.Д., заведующие отделениями к.м.н. Артемьева С.Б., к.м.н. Перминов В.С.) в период с 2016 по 2024 годы. В период исследования пациенты также наблюдались в других медицинских учреждениях Российской Федерации.

Срок обследования и амбулаторного лечения определялся индивидуально для каждого пациента. Все пациенты находились под наблюдением исследователя в течение всего срока проведения работы с осуществлением повторного динамического обследования. С учетом ретроспективных данных максимальный период наблюдения за пациентом составил 14 лет.

В работе проводился ретроспективный анализ с серией проспективных наблюдений клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований пациентов. Ретроспективный анализ осуществлялся по историям болезни и данным генетического тестирования. Также учитывались данные катамнеза.

Большинству пациентов было проведено комплексное обследование в НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, часть пациентов (в т.ч. достигших совершеннолетия) была осмотрена в рамках амбулаторного приема, также проводился анализ медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из стационаров, консультативных заключений

специалистов, данных лабораторных, инструментальных и генетических исследований) до и после очных осмотров.

2.2. Общая характеристика пациентов

В исследование включены 114 пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией из 99 семей. Число sibсов в общей выборке составило 27/114 (23,7%) человек, 87/114 (76,3%) больных были из разных семей. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от формы заболевания: 100/114 (87,7%) человек имели врожденную форму (ВМД 1А), 14/114 (12,3%) человек страдали поясно-конечностной формой (ПКМД Р23). Также группа ВМД 1А была разделена по наличию амбулаторного статуса в анамнезе: 8/100 (8%) человек когда-либо имели способность ходить самостоятельно, у 92/100 (92%) пациентов отсутствовала самостоятельная ходьба на протяжении всего периода наблюдения. Распределение по полу в общей выборке было практически равное: 56/114 (49,1%) пациентов женского пола, 58/114 (50,9%) пациентов мужского пола. В группе ВМД 1А соотношение лиц женского и мужского пола также было сопоставимо: 52/100 (52%) и 48/100 (48%) соответственно. В группе ПКМД Р23 преобладали пациенты мужского пола - 10/14 (71,4%).

Наблюдение за 111 пациентами осуществлялось с детских лет, 3 пациента включены в исследование во взрослом возрасте. Возраст пациентов на момент последнего осмотра варьировал от 6 месяцев жизни до 52 лет. Шесть пациентов умерли в период исследования. При ВМД 1А во всех случаях заболевание дебютировало с рождения или в первые месяцы жизни, при ПКМД Р23 первые симптомы появлялись в диапазоне от 0 до 9 лет жизни ($Me = 1,0 [0,0; 2,0]$ год). Медиана возраста подтверждения диагноза составила 3 года $[1,0; 7,0]$: у пациентов с врожденной формой была равна 2 годам $[1,0; 6,0]$, у пациентов с поясно-конечностной формой – 8 годам $[4,0; 12,0]$. Время задержки постановки диагноза также соответствовало 2 годам $[1,0; 6,0]$ при ВМД 1А, 4,0 $[1,0; 11,0]$ годам при ПКМД Р23, 3,0 $[1,0; 6,0]$ годам в общей выборке. Максимальный срок задержки

постановки диагноза составил 46 лет при врожденной и 20 лет при пояснично-конечностной формах. Общие данные пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика всей группы исследования (N=114)

	ВМД 1А	ПКМД Р23	Вся выборка
Число пациентов, N (%)	100 (87,7%)	14 (12,3%)	114 (100%)
Пол пациентов:			
мужской	48 (48,0%)	10 (71,4%)	58 (50,9%)
женский	52 (52,0%)	4 (28,6%)	56 (49,1%)
Число больных сибсов	20 (18,0%)	7 (43,0%)	27 (23,7%)
Число пациентов из разных семей	80 (82,0%)	7 (57,0%)	87 (76,3%)
Амбулаторный статус в анамнезе:			
амбулаторные пациенты	8 (8,0%)	14 (100%)	22 (19,3%)
неамбулаторные пациенты	92 (92,0%)	0	92 (80,7%)
Умершие пациенты	6 (6,0%)	0	6 (5,3%)
Возраст дебюта, лет Me [Q25%; Q75%]	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 0,0]
Возраст на момент последнего наблюдения, лет Me [Q25%; Q75%]	7,0 [3,5; 11,5]	10,0 [5,0; 15,0]	7,0 [4,0; 12,0]
Возраст подтверждения диагноза, лет; Me [Q25%; Q75%]	2,0 [1,0; 6,0]	8,0 [4,0; 12,0]	3,0 [1,0; 7,0]
Метод подтверждения диагноза:			
генетический анализ	98 (98,0%)	14 (100%)	112 (98,2%)
биопсия (ИГХ)	11 (11,0%)	0	11 (1,8%)
Время задержки постановки диагноза, лет; Me [Q25%; Q75%]	2,0 [1,0; 6,0]	4,0 [1,0; 11,0]	3,0 [1,0; 6,0]

Примечание: ИГХ – иммуногистохимия, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Дети, подростки и взрослые пациенты любого возраста мужского и женского пола с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией.
2. Диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии подтвержден данными генетического обследования на основании наличия у пациента двух компаунд-гетерозиготных или гомозиготной мутации в гене *LAMA2*, не являющимися доброкачественными и/или иммуногистохимически при исследовании биопсии мышечной ткани (снижением или отсутствием маркеров мерозина).
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Пациенты с другими нервно-мышечными заболеваниями, не связанными с вариантами в гене *LAMA2*.
2. Пациенты с клиническо-диагностической картиной мерозин-дефицитной мышечной дистрофии без генетического или иммуногистохимического подтверждения диагноза.
3. Пациенты с одним найденным вариантом в гене *LAMA2*, а также пациенты, у которых одна из мутаций в гене *LAMA2* была признана доброкачественной (полиморфизмом) при отсутствии иммуногистохимического подтверждения по биопсии мышечной ткани.

В результате в работу включено 2 пациента только на основании гистологического исследования и 112 пациентов на основании генетического исследования, у 11 из которых также имелось иммуногистохимическое подтверждение по мышечному биоптату.

3.3. Методы исследования

Обследование больных с мерозинопатиями включало в себя:

1. Сбор анамнеза. Особое внимание уделялось возрасту дебюта заболевания, первым симптомам, характеру течения заболевания, достигнутому максимальному двигательному навыку, наличию рекуррентных заболеваний,

проведенным оперативным вмешательствам и показаниям к ним, возрасту постановки диагноза и времени подтверждения диагноза от начала заболевания.

2. Генеалогический анализ родословной семьи для выявления наследственной отягощенности по нервно-мышечной патологии, вариантов наследования мутаций (de novo или от родителей).

3. Оценка фенотипических особенностей и физического развития, включавшего рост, массу тела, вычисление ИМТ (индекса массы тела). Состояние питания оценивалось сигмальным методом с помощью индекса Z-score - показателя стандартных отклонений, на который исследуемая величина отличается от медианы стандартной популяции. Величина Z-score рассчитывается и оценивается для разных параметров (массы тела к возрасту, длины тела к возрасту, ИМТ к возрасту, массы тела к длине тела), однако одним из наиболее достоверных критериев диагностики расстройств питания во всех возрастных категориях является индекс массы тела (ИМТ), поэтому именно соотношение ИМТ/возраст было выбрано в данном исследовании для оценки состояния питания. Для вычисления индекса Z-score ИМТ к возрасту использовались калькуляторы WHO Anthro для детей до 5 лет и WHO Anthro Plus для детей 5 лет и старше с официального сайта Всемирной Организации Здравоохранения [140]. Состояние питания рассчитывалось на основании разработанных Американским обществом парентерального и энтерального питания (A.S.P.E.N., American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) и принятых в РФ критериев расстройств питания с оценкой индекса Z-score индекса массы тела (ИМТ) к возрасту. Согласно A.S.P.E.N., критерии недостаточности питания по соотношению ИМТ к возрасту (показатель Z-score) следующие [141]:

± 1 SD – норма,

от -1,0 до -1,9 SD – легкая степень недостаточности питания (БЭН),

от -2,0 до -2,9 SD – средняя степень недостаточности питания (БЭН),

≥ -3 SD – тяжелая степень недостаточности питания (БЭН).

Критерии избыточности питания по соотношению ИМТ к возрасту (показатель Z-score):

от 1,0 до 1,9 SD – избыточная масса тела,
от 2 до 2,5 SD – ожирение 1 степени,
от 2,6 до 3,0 – ожирение 1 степени,
от 3,1 до 3,9 – ожирение 3 степени.

4. Оценка соматического статуса. С особым вниманием учитывалось отсутствие или наличие контрактур и деформаций позвоночника, состояние дыхательной системы и респираторная поддержка, состояние сердечно-сосудистой системы и прием кардиопротективной терапии, состояние желудочно-кишечного тракта и необходимость в установке гастростомы.

5. Оценка неврологического статуса по стандартной методике [21].

6. Оценка моторных навыков проводилась согласно нормам, предложенным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) [140]. По данным ВОЗ, выделяется шесть основных двигательных навыков. Нормальные интервалы освоения навыков следующие:

- сидение без поддержки — от 3,8 до 9,4 месяцев жизни
- стояние с поддержкой — от 4,8 до 11,7 месяцев жизни
- ползание от 5,2 до 13,9 месяцев жизни
- ходьба с поддержкой от 6,0 до 14,1 месяцев жизни
- стояние без поддержки — от 6,9 до 17,4 месяцев жизни
- самостоятельная ходьба — от 8,2 до 18 месяцев жизни.

Под самостоятельной ходьбой понималась возможность пройти не менее 5 шагов без поддержки.

С учетом выраженной задержки моторного развития у большинства пациентов помимо вышеперечисленных навыков также оценивались способность удержания головы и сидение с поддержкой [3].

7. Двигательные возможности пациентов также оценивались по следующим моторным шкалам:

- Шкала BSID-III (Bayley Scales of Infant Development III, Шкала Бейли для младенцев и детей младшего возраста, третье издание): комплексный тест оценки развития детей в возрасте от 16 дней до 42 месяцев жизни. В данном исследовании пациентам проводилось тестирование по шкале крупной

моторики, которая включает в себя оценку следующих функций: движений туловища и конечностей, статическое позиционирование, динамические движения (локомоция и координация), баланс, моторное планирование. Конечным результатом оценки было значение процентиля, которое указывало положение ребенка относительно детей в стандартной выборке. Оценка по шкале Бейли осуществлялась пациентам проспективной группы минимум один раз за период наблюдения. Пациентам, возраст которых на дальнейших визитах превысил 42 месяца жизни, проводилось тестирование по шкале MFM-20.

- Тест оценки моторной функции MFM (Motor Function Measure): шкала оценки, разработанная и валидированная для измерения двигательных возможностей пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Повторяемая с течением времени шкала MFM позволяет оценить изменения моторной функции пациента и скорректировать программу реабилитации. Тест MFM охватывает все уровни двигательных возможностей пациента: крупную моторику (D1), силу аксиальной и проксимальной мускулатуры (D2), а также мелкую моторику (D3). Данная шкала разработана в двух вариантах: MFM-20 для пациентов от 2 до 6 лет и MFM-32 для детей старше 6 лет и взрослых. Тест имеет четырехбалльную систему оценки, итоговые результаты выражаются в процентах.

8. Для оценки эмоциональных, когнитивных и возможностей пациентов проспективной группы применялась шкала DP-3 (Developmental Profile 3), валидированная в России и представляющая собой опросник для родителей/законных представителей пациентов в возрасте от 0 до 12 лет 11 месяцев. Тест DP-3 охватывает несколько сфер развития: двигательную, адаптивно-поведенческую, когнитивную, социально-эмоциональную, общение, а также включает суммарную оценку всех навыков. Принимая во внимание особенности течения заболевания и связанные с ними низкие результаты по двигательной и адаптивно-поведенческой шкалам, в данном исследовании общий балл по всем сферам не учитывался.

9. Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (уровень активности креатинфосфокиназы, глюкозы) проводились для оценки общего соматического состояния пациентов.

10. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы: электрокардиография, эхокардиография проводились всем пациентам; суточное мониторирование сердечного ритма и осмотр кардиолога выполнялись при наличии показаний.

11. Минеральная плотность костной ткани оценивалась по уровню общего и ионизированного кальция, фосфора, 25ОН витамина Д (25-гидроксикальциферола) в биохимическом анализе крови у всех пациентов; больным старше 6 лет по показаниям проводились рентгенография кистей для оценки костного возраста, денситометрия позвоночника и всего тела, осмотр эндокринолога.

12. Для оценки состояния опорно-двигательного аппарата применялась рентгенография позвоночника и тазобедренных суставов, осмотр ортопеда.

13. Состояние дыхательной системы оценивалось по результатам кислотно-основного состояния крови (рН крови, рСО₂), спирометрии детям старше 5 лет, ночной пульсоксиметрии и/или кардиореспираторному мониторингу, по показаниям проводился осмотр пульмонолога.

14. Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) и игольчатая электромиография (иЭМГ) выполнялись для исследования электрической активности периферических нервов и мышц верхних и нижних конечностей. Исследования проводились на приборе фирмы Nicolet (США) с помощью программного обеспечения «Viking Quest».

15. Магнитно-резонансная томография мышц бедра и голени проводилась на магнитных томографах Philips Intera напряженностью магнитного поля 1,5 Т и SIGNA Architect 3.0 Т в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1- и T2- взвешенных изображений и FLAIR со стандартным шагом сканирования. Степень фиброза оценивалась согласно шкале степеней дегенерации мышечной ткани (модификация по E. Mercuri, 2002 [4, 88], где:

0 - нормальная мышечная ткань;

1 - начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышения МР-сигнала;

2a - поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающимися сливаться, с вовлечением до 30% объема конкретной мышцы;

2b - поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающимися сливаться, с вовлечением от 30 до 60% объема конкретной мышцы;

3 - появления размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3 областей в одной мышце с повышением МР-сигнала;

4 - последняя стадия деградации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканями с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки.

16. Магнитно-резонансная томография головного мозга осуществлялась на магнитных томографах Philips Intera напряженностью магнитного поля 1,5 Т и SIGNA Architect 3.0 Т в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1- и T2- взвешенных изображений и FLAIR со стандартным шагом сканирования.

17. Электроэнцефалография (ЭЭГ) бодрствования продолжительностью 20 минут с проведением функциональных проб выполнялась пациентам без жалоб и эпилептических приступов. Пациентам с эпилепсией или наличием эпилептической активности проводилось видео-ЭЭГ-мониторирование дневного или ночного сна (не менее 4-х часов). ЭЭГ проводилась на аппаратах Nicolet EEG (Nicolet Biomedical, США), системе видео-ЭЭГ мониторинга «Мицар» (Россия) и система видео-ЭЭГ мониторинга EBN «BE Plus» (Италия).

18. Для подтверждения диагноза и уточнения характера повреждения мышечных волокон части пациентов проводилась биопсия мышечной ткани с проведением иммуногистохимических проб. Осуществлялась пункционная биопсия четырехглавой мышцы бедра (*m. quadriceps femoris*) иглой Бергстрема диаметром 5 мм. Данная мышца считается оптимальной для забора материала при проксимальной мышечной слабости в связи с изученностью паттерна распределения типов мионов. Биопсию проводили под местной анестезией или

наркозом (для детей младше 5 лет). Морфологический анализ осуществляли с помощью световой микроскопии при помощи микроскопа Nikon Eclipse Ni (Nikon Corp.; Япония) (окраска парафиновых и замороженных срезов, гистоферментохимическая и иммуногистохимическая окраска) и электронной микроскопии согласно протоколам производителей. При проведении иммуногистохимических реакций использовали коммерческие антитела TM Novocastra к следующим компонентам мышечной ткани: дистрофин (NCL-Dys1 (rod domain), NCL-Dys2 (C terminus), NCL-Dys3 (N terminus), NCL-DysA (rod domain), NCL-DysB (N terminus)), саркогликан α , саркогликан β , саркогликан γ , саркогликан δ , дисферлин, коллаген VI, ламинин $\alpha 2$ (мерозин) (NCL-MEROSIN, клон Mer3/22B2), эмерин, десмин, актин, миозин, кавеолин, МНС (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости).

19. Генетическая диагностика осуществлялась несколькими методами: исследования методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing (NGS) - секвенирование нового поколения): секвенирование по таргетным панелям («Нервно-мышечные заболевания», «Большая неврологическая панель», «Врожденные миопатии»), полное секвенирование экзома, полное секвенирование генома; а также применялись другие молекулярно-генетические методы: поиск вариантов числа копий (MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, мультиплексная лигазная цепная реакция), хромосомный микроматричный анализ (ХМА)); прямое секвенирование по Сэнгеру. Объем исследования определялся исходя из полученных генетических данных. Учитывая давность генетического тестирования у некоторых пациентов, проведение анализа в разных лабораториях, а также значительного накопления новых генетических данных в последние годы, результаты всех пациентов были пересмотрены с использованием Сообщества по геномике человека VarSome, баз данных ACMG (The American College of Medical Genetics and Genomics), ClinVar, LOVD (Leiden Open Variation Database). Все варианты нуклеотидной последовательности были классифицированы согласно Руководству по интерпретации данных последовательности ДНК человека по следующим характеристикам [19]:

- патогенный (pathogenic);
- вероятно патогенный (likely pathogenic);
- неопределенного значения (uncertain significance);
- вероятно доброкачественный (likely benign);
- доброкачественный (benign).

В результате из первоначальной группы в 118 человек было исключено 4 пациента, у которых один из двух выявленных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2* был классифицирован как доброкачественный и, соответственно, не мог являться причиной заболевания, а дальнейшая генетическая или иммуногистохимическая диагностика не смогла быть проведена по разным причинам.

Секвенирование выявленных в гене *LAMA2* вариантов нуклеотидной последовательности по Сэнгеру проведено 112 пациентам. Секвенирование выявленных в гене *LAMA2* вариантов нуклеотидной последовательности по Сэнгеру родителей пациентов было выполнено у 91 больного, анализ не был проведен у пациентов, у которых один или оба родителя были недоступны для исследования (потеря связи, смерть).

20. Статистическая обработка данных проводилась с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Во всех случаях использовались двусторонние варианты статистических критериев. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$ (при апостериорных попарных сравнениях – при скорректированном уровне значимости $\text{adj } p < 0,05$). Тип распределения количественных переменных оценивался путем анализа частотных гистограмм, а также с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при $N > 50$) или Шапиро-Уилка (при $N < 50$). Поскольку распределение большинства количественных переменных не соответствовало нормальному, для их описания использовались медиана и квартили, также указывался диапазон значений. Для описания ранговых и категориальных переменных использовались частота и доля (в процентах). Для сравнения двух несвязанных групп по количественным переменным с нормальным распределением применялся Т-тест для несвязанных совокупностей. Для сравнения двух

несвязанных групп по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным применялся тест Манна-Уитни. Для сравнения двух несвязанных групп по категориальным переменным использовался тест Хи-квадрат Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. Для сравнения трех несвязанных групп по количественным переменным с нормальным распределением применялся дисперсионный анализ (ANOVA). В случае выявления значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения. Для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони или Т3 Даннета. Для сравнения трех несвязанных групп по количественным переменным с ненормальным распределением и ранговым переменным применялся тест Краскела-Уоллиса. В случае выявления значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения. Для поправки на множественные сравнения применялся метод Данна. Для сравнения трех несвязанных групп по категориальным переменным использовался тест Хи-квадрат Пирсона, а при наличии ограничений к его применению – точный критерий Фишера. В случае выявления значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения. Для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони. Для сравнения несвязанных групп по показателям, которые могли оцениваться неоднократно у одних и тех же участников, использовалась линейная смешанная модель. Для сравнения более двух связанных групп по ранговым переменным (максимальный моторный навык) применялся тест Фридмана. В случае выявления значимых различий проводились апостериорные попарные сравнения. Для поправки на множественные сравнения применялся метод Бонферрони. Для оценки связи между количественными переменными с ненормальным распределением и/или ранговыми переменными применялся коэффициент корреляции Спирмена. Оценка тесноты связи проводилась с помощью шкалы Чеддока.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Дебют заболевания

Все пациенты с врожденной формой заболевания имели клинические проявления с первых месяцев жизни. Медиана [Q1; Q3] возраста дебюта составила 0,0 [0,0; 0,0] лет как в неамбулаторной, так и в амбулаторной группах. Самый поздний дебют зафиксирован у пациента в 3 месяца. Слабое шевеление плода, говорящее о внутриутробном начале заболевания, отмечалось у 9 из 50 пациентов, о которых имелись данные перинатального анамнеза, что составило 18,0%.

Первыми симптомами заболевания при врожденной форме были: мышечная гипотония и арефлексия, поза «лягушки», бедность движений, тихий плач (так называемый симптомокомплекс «вялого» ребенка), также отмечались трудности кормления (слабое сосание, плохой набор массы), респираторные нарушения (скопление мокроты в дыхательных путях, внутриутробная пневмония, падение сатурации), ортопедические деформации (врожденная двусторонняя косолапость, врожденные вывихи тазобедренных суставов). Зачастую дети наблюдались стационарно в отделении патологии новорожденных или в условиях реанимации, в том числе на зондовом питании и ИВЛ. 12/100 (12%) пациентов имели нормальный мышечный тонус при рождении. В целом клинические проявления заболевания зарегистрированы не позже трех месяцев жизни и по сроку дебюта не отличались у амбулаторных и неамбулаторных лиц с врожденной формой ($p=1,000$).

При ПКМД P23 возраст дебюта значимо отличался от ВМД 1А ($p < 0,001$): первые симптомы появились в диапазоне от 0 до 9 лет жизни. Больные с дебютом на первом году жизни (6/14, 42,9%) имели легкую или умеренную мышечную гипотонию, приобретали двигательные навыки по верхней границе нормы или с темповой задержкой. Других признаков заболевания в младенческом возрасте не отмечалось. Более выраженные же клинические проявления стали заметны после освоения самостоятельной ходьбы и выражались в измененной походке,

трудностях вставания с пола, приседания на корточки. У всех остальных пациентов с ПКМД P23 (8/14, 57,1%) первыми клиническими проявлениями стали нарушения походки, частые падения, трудности при беге, подъеме по лестнице, утомляемость при ходьбе, формирование контрактур в голеностопных суставах. Один пациент с ПКМД P23 на момент последнего осмотра в 1 год 9 месяцев имел нарушения походки, сниженные сухожильные рефлексy с рук и четырехглавой мышцы бедра и применял миопатические приемы в повседневной активности, при этом у него отмечался нормальный мышечный тонус, а также отсутствовала гипотрофия мышц. Примечательно, что у данного пациента при рождении была умеренно выраженная гипотония и задержка моторного развития в первом полугодии жизни, по всей видимости, связанные с отягощенным перинатальным анамнезом. Учитывая восстановление двигательных функций и мышечного тонуса, истинный дебют заболевания у ребенка мог проявиться только с началом самостоятельной ходьбы.

3.2. Моторное развитие

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является одной из наиболее тяжелых форм врожденных мышечных дистрофий, что проявляется в том числе в резком ограничении моторных навыков. Большинство пациентов с ВМД 1А смогли сидеть самостоятельно (независимо от того, были ли пациенты помещены в эту позу или достигли ее сами), для 69/100 (69,0%) человек это стало максимальным достигнутым навыком. Всего навык сидеть посаженными приобрели 86/100 (86,0%) пациентов в среднем в возрасте 17 месяцев. Другие максимально достигнутые навыки распределились следующим образом: 3/100 (3,0%) не имеют никаких навыков, 2/100 (2,0%) удерживают голову вертикально, 9/100 (9,0%) сидят с поддержкой, 3/100 (3,0%) стоят с поддержкой, 1/100 (1,0%) стоит самостоятельно, 5/100 (5,0%) ходят с поддержкой, 8/100 (8,0%) ходят самостоятельно (рисунок 3). Ходьбой с поддержкой считалось перемещение с использованием ортезов (аппараты на голеностопные суставы, аппараты на голеностопные и коленные суставы, аппараты на голеностопные, коленные и

тазобедренные суставы), внешней опоры (перила, мебель) или с помощью взрослого.

Три пациента, не имевших никаких моторных навыков, были оценены на первом году жизни (в возрасте 6, 7 и 10 месяцев).

Максимальный достигнутый двигательный навык у пациентов с ВМД 1А (N=100)

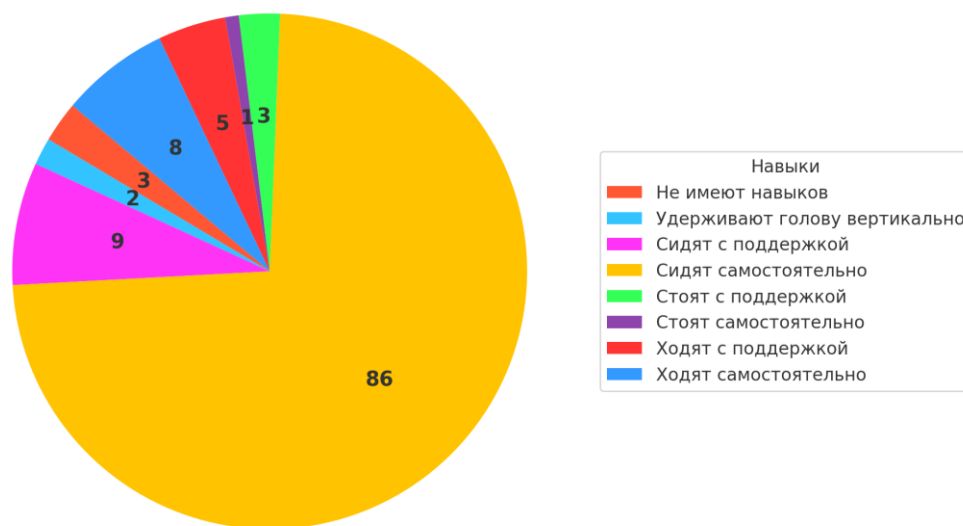


Рисунок 3 – Максимальный достигнутый двигательный навык у пациентов с врожденной мерозин-дефицитной мышечной дистрофией 1А типа

8/100 (8,0%) пациентов, освоивших навык самостоятельно ходьбы, составили амбулаторную группу ВМД 1А. Под амбулаторностью понималась возможность пройти 5 и более шагов самостоятельно без использования опоры. Средний возраст начала ходьбы составил $42,3 \pm 18,6$ месяца и варьировал в диапазоне от 18 (1 год 6 месяцев) до 72 месяцев (6 лет). Не у всех больных амбулаторный статус был одинаков: три пациента могли совершить только несколько самостоятельных шагов в пределах комнаты, пять пациентов перемещались на более дальние расстояния в несколько сотен метров. Один пациент (1/8, 12,5%), который ранее мог ходить самостоятельно, в возрасте трех лет утратил навык и в настоящий момент перемещается с поддержкой. Причиной потери амбулаторного статуса стало формирование контрактур в голеностопных суставах.

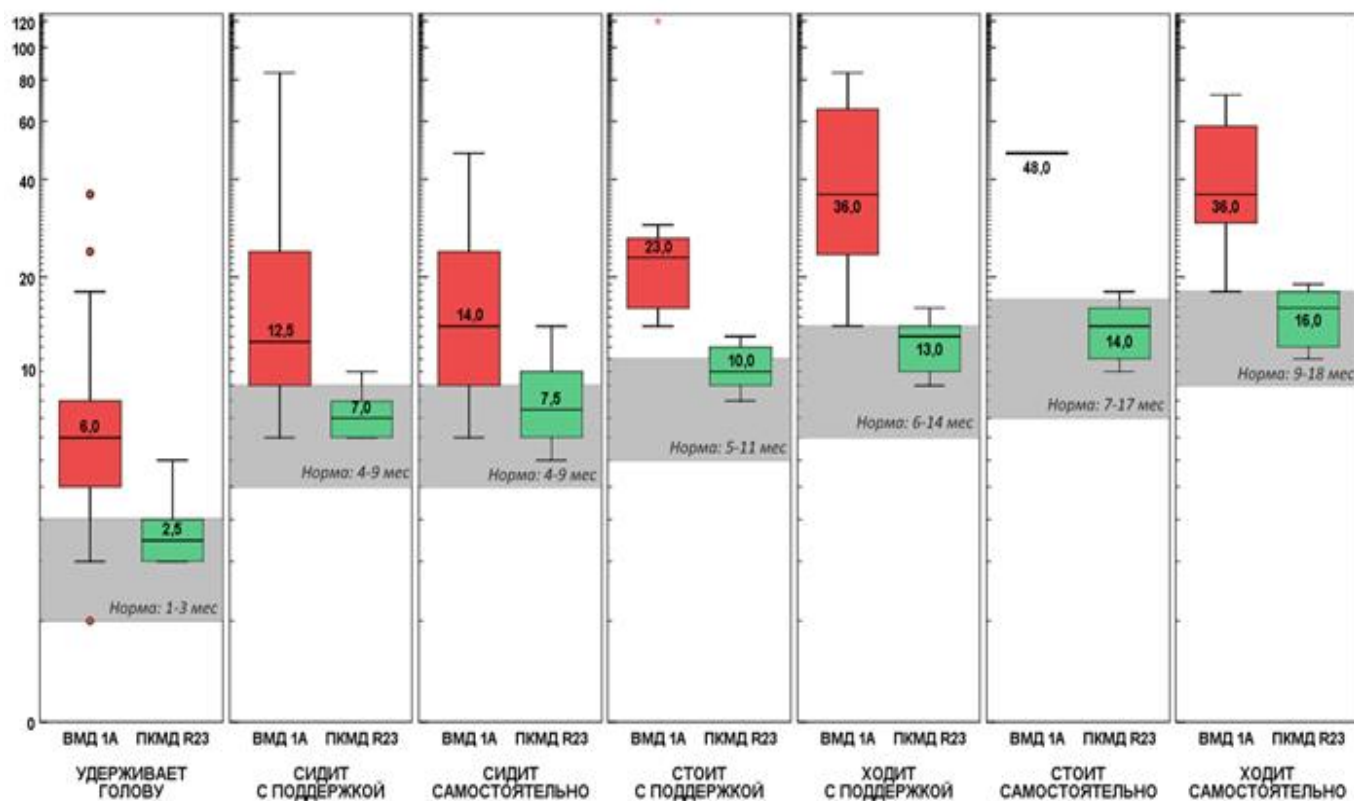


Рисунок 4 – Возраст освоения моторных навыков в месяцах при врожденной и поясно-конечностной формах мерозинопатии. Серая зона соответствует нормальному интервалу развития.

Во всех случаях ВМД 1А отмечалась задержка приобретения двигательных навыков. Средний возраст освоения моторных вех был следующим: удержание головы - $8,0 \pm 7,2$ месяцев, сидение с поддержкой - $17,3 \pm 12,7$ месяцев, самостоятельное сидение - $16,8 \pm 8,9$ месяцев, стояние с поддержкой - $34,6 \pm 38,1$ месяцев, самостоятельное стояние - 48,0 месяцев, ходьба с поддержкой - $44,6 \pm 26,7$ месяцев, самостоятельная ходьба - $42,3 \pm 18,6$ месяцев (рисунок 4, таблица 4).

За период наблюдения 8/97 (8,2%) пациентов перестали удерживать голову (медиана возраста 114 месяцев [90,0; 156,0]); 2/95 (2,1%) потеряли способность сидеть с поддержкой (Ме=156 месяцев [132,0; 180,0]); 13/86 (15,1%) перестали сидеть самостоятельно (Ме=120 месяцев [108,0; 144,0]); 2/17 (11,8%) потеряли навык стояния с поддержкой (Ме=132 месяца [108,0; 156,0]); 1/11 (9,1%) перестал стоять сам в возрасте 156 месяцев, 2/13 (15,4%) потеряли способность ходить с поддержкой (Ме=27 месяцев [18,0; 36,0]); 1/8 (12,5%) утратил самостоятельную ходьбу в 36 месяцев (таблица 4).

Таблица 4 – Возраст освоения и утраты моторных навыков при разных формах мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

	Все пациенты	ВМД 1А (вся группа)	ВМД 1А неамбулаторные	ВМД 1А амбулаторные	ПКМД P23
Возраст достижения максимального моторного навыка, месяцы	23,5 ± 19,4	24,8 ± 20,6	23,0 ± 20,1	42,3 ± 18,6	15,4 ± 2,7
Возраст приобретения навыка, месяцы					
Удерживает голову	7,3 ± 7,0	8,0 ± 7,2	8,0 ± 6,7	8,1 ± 11,5	2,7 ± ,9
Сидит с поддержкой	16,3 ± 12,4	17,3 ± 12,7	18,0 ± 12,9	12,1 ± 9,8	7,3 ± 1,4
Сидит сам	15,4 ± 8,8	16,8 ± 8,9	16,6 ± 8,2	19,0 ± 16,8	8,2 ± 2,9
Стоит с поддержкой	18,8 ± 24,5	34,6 ± 38,1	37,8 ± 40,6	15,0	10,3 ± 1,7
Стоит сам	16,4 ± 9,4	48,0	48,0	-	14,0 ± 2,6
Ходит с поддержкой	27,3 ± 24,0	44,6 ± 26,7	45,8 ± 35,1	43,7 ± 21,0	12,7 ± 2,5
Ходит сам	25,2 ± 17,2	42,3 ± 18,6	-	42,3 ± 18,6	15,4 ± 2,7
Возраст утраты навыка, месяцы					
Удерживает голову	120,0 ± 36,3	120,0 ± 36,3	120,0 ± 36,3	-	-
Сидит с поддержкой	156,0 ± 33,9	156,0 ± 33,9	156,0 ± 33,9	-	-
Сидит сам	130,6 ± 36,5	130,6 ± 36,5	130,6 ± 36,5	-	-
Стоит с поддержкой	132,0 ± 33,9	132,0 ± 33,9	132,0 ± 33,9	-	-
Стоит сам	156,0	156,0	156,0	-	-
Ходит с поддержкой	27,0 ± 12,7	27,0 ± 12,7	27,0 ± 12,7	-	-
Ходит сам	36,0	36,0	-	36,0	-

В группе ПКМД P23 все пациенты освоили основные вехи моторного развития (рисунок 2). Не у всех пациентов двигательное развитие соответствовало декретированным срокам; с задержкой начали сидеть - 4/14 (28,6%), стоять с поддержкой - 4/14 (28,6%), ходить с поддержкой – 3/14 (21,4%), стоять самостоятельно – 1/14 (7,1%), ходить самостоятельно - 1/14 (7,1%). Средний возраст начала самостоятельной ходьбы составил $15,4 \pm 2,7$ месяцев. Только один человек с поясно-конечностной формой начал ходить позже нормы – в 19 месяцев, еще 3 пациента освоили самостоятельную ходьбу в 18 месяцев, что является

верхней границей нормы. Ни один пациент с ПКМД Р23 за период наблюдения не потерял моторных навыков.

Сроки освоения таких моторных вех, как удержание головы ($p<0,001$), самостоятельное сидение ($p<0,001$), самостоятельная ходьба ($p<0,001$) достоверно отличались в группах ВМД 1А и ПКМД Р23, возраст освоения стояния с поддержкой ($p=0,056$) и без ($p=0,143$) и ходьбы с поддержкой ($p=0,103$) не достиг статистически значимых отличий между двумя формами заболевания, хотя во всех случаях был значительно выше при ВМД 1А. Вероятно, это связано с малым количеством человек, которые приобрели эти навыки.

3.3. Фенотипические особенности и клиническая картина заболевания

Пациенты с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией часто имеют фенотипические особенности, которые отличают их от других форм миопатий. Мы провели оценку параметров, которые наиболее часто встречались у наших пациентов. Ниже в таблице 5 приведена частота наличия отдельных показателей у пациентов с мерозинопатией.

Таблица 5 – Характерные особенности фенотипа и клинической картины у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

Признак	ВМД 1А (НА)	ВМД 1А (А)	ПКМД Р23	Уровень значимости (p)	Выборка в целом
<i>Мышечная гипотония</i>	87/87 (100,0%)	8/8 (100,0%)	13/14 (92,9%)	0,202	108/109 (99,1%)
<i>Снижение сухожильных рефлексов:</i>	87/87 (100%)	8/8 (100%)	14/14 (100%)	<0,001	109/109 (100%)
- <i>Арефлексия</i>	86/87 (98,9%)	6/8 (75,0%)	8/14 (57,1%)	<0,001	100/109 (91,7%)
- <i>Гипорефлексия</i>	1/87 (1,1%)	2/8 (25,0%)	6/14 (42,9%)	<0,001	9/109 (8,3%)
<i>Ригидность позвоночника</i>	56/70 (80,0%)	4/7 (57,1%)	12/14 (85,7%)	0,276	72/91 (79,1%)

Продолжение Таблицы 5

<i>Мышечная гипотрофия:</i>	87/92 (94,6%)	8/8 (100,0%)	12/14 (85,7%)	0,272	107/114 (93,9%)
- Диффузная	86/87 (98,9%)	8/8 (100,0%)	5/12 (41,7%)	<0,001	99/107 (92,5%)
- Аксиальная	1 (1,1%)	0/8 (0,0%)	7/12 (58,3%)	<0,001	8/107 (7,5%)
- Проксимальная	1 (1,1%)	0/8 (0,0%)	4/12 (33,3%)	<0,001	5/107 (4,7%)
<i>Псевдогипертрофии</i>	0/87 (0,0%)	0/8 (0,0%)	3/14 (21,4%)	0,002	3/109 (2,8%)
<i>Макроглоссия</i>	14/86 (16,3%)	0/8 (0,0%)	1/14 (7,1%)	0,590	15/108 (13,9%)
<i>Гипомимия</i>	72/100 (78,3%)	3/8 (37,5%)	0/14 (0,0%)	<0,001	75/114 (65,8%)
<i>Дизартрия</i>	65/82 (79,3%)	5/8 (62,5%)	2/14 (14,3%)	<0,001	72/104 (69,2%)
<i>Глазодвигательные нарушения:</i>	32/80 (40,0%)	0/8 (0,0%)	3/13 (23,1%)	0,044	35/101 (34,7%)
- Ограничение взора вверх	20/32 (62,5%)	0/8 (0,0%)	2/3 (66,7%)	1,000	22/35 (62,9%)
- Ограничение взора в стороны	13/32 (40,6%)	0/8 (0,0%)	1/3 (33,3%)	1,000	14/35 (40,0%)
- Косоглазие или ограничение конвергенции	11/32 (34,4%)	0/8 (0,0%)	1/3 (33,3%)	1,000	12/35 (34,3%)
- Птоз	10/32 (31,3%)	0/8 (0,0%)	0/3 (0,0%)	0,369	10/35 (28,6%)
<i>Долихоцефалия</i>	34/86 (39,5%)	0/8 (0,0%)	0/14 (0,0%)	0,001	34/108 (31,5%)

Примечание: ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД Р23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

Наиболее характерными признаками мерозинопатии были мышечная гипотония (108/109 (99,1%)) и снижение сухожильных рефлексов (100%). Мышечная гипотония выявлена у всех пациентов с врожденной формой и 13/14 (92,9%) лиц с поясно-конечностной формой. Лишь один пациент с ПКМД Р23 имел нормальный мышечный тонус. У подавляющего числа больных отсутствовали сухожильные рефлексы (100/109 (91,7%)), но достоверно чаще

арефлексия отмечалась при врожденной форме ($p<0,001$), тогда так при пояснично-конечностной форме почти в половине случаев регистрировались сниженные рефлексы (6/14 (42,9%)).

Мышечная гипотрофия также отмечалась у большинства больных (107/114 (93,9%)). У лиц с врожденной формой превалировал диффузный характер гипотрофии независимо от статуса ходьбы, у лиц с пояснично-конечностной формой чаще отмечалась гипотрофия аксиальной (7 (58,3%)) и/или проксимальной (4 (33,3%)) мускулатуры. Отличительным признаком ПКМД Р23 было наличие псевдогипертрофий икроножных и/или брахиорадиальных и трапециевидных мышц, которые были зафиксированы у 3/14 (21,4%) лиц. Несмотря на малое число пациентов с мышечными псевдогипертрофиями, получена статистически значимая разница между двумя формами заболевания ($p=0,002$).

Макроглоссия регистрировалась у 15/108 (13,9%) пациентов, несколько чаще встречалась при врожденной форме заболевания, однако достоверных отличий между двумя формами не получено. Гипомимия имела разную степень выраженности: от легкой слабости мышц, выявляемой при проведении проб, до тяжелых проявлений, ухудшающих качество жизни (отсутствие полного смыкания глазных щелей, невозможность улыбнуться или оскалиться, постоянно приоткрытый рот, нарушенное звукопроизношение). В нашей выборке слабость лицевых мышц присутствовала у 75/114 (65,8%) пациентов и только при врожденной форме заболевания. У многих пациентов отмечалась вытянутая форма лица, которая в совокупности с гипомимией придавала лицу характерный фенотип (рисунок 5). Дизартрия также оказалась характерной особенностью мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, регистрировалась у 72/104 (69,2%) человек во всех группах, но достоверно чаще встречалась у неамбулаторных больных с ВМД 1А по сравнению с ПКМД Р23 ($p<0,001$).

Фенотипические особенности пациентов с разными формами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии представлены на рисунке 5.

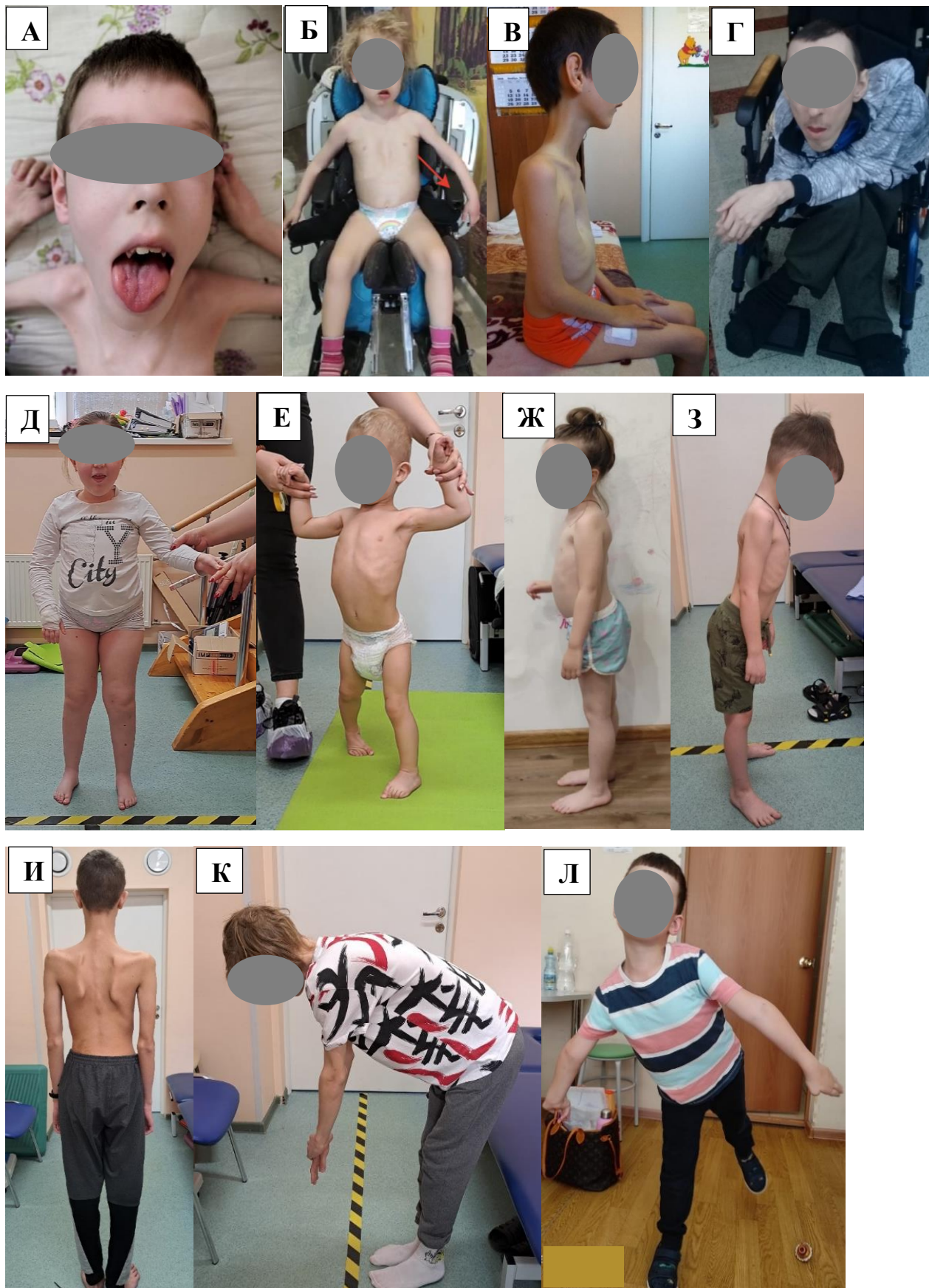


Рисунок 5 – Пациенты с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. А-Е – пациенты с врожденной формой заболевания, не достигшие этапа самостоятельной ходьбы. Ж – амбулаторная пациентка с врожденной формой заболевания. З-Л – пациенты с поясно-конечностной формой заболевания.

У трети больных (35/101 (34,7%)) были выявлены глазодвигательные нарушения, такие как офтальмопарез, нарушение конвергенции, косоглазие, птоз. Офтальмопарез при мерозинопатии проявлялся изолированным ограничением взора вверх (22/35 (62,9%)) или в стороны (14/35 (40,0%)) и их сочетанием. Косоглазие и/или нарушение конвергенции отмечены у 12/35 (34,3%) больных, еще реже встречался птоз - 10/35 (28,6%) и был зафиксирован только в неамбулаторной группе ВМД 1А. Все остальные глазодвигательные нарушения практически в равной мере встречались как при врожденной, так и при поясно-конечностной формах заболевания.

Больше трети больных (34/86 (39,5%)) ВМД 1А имели долихоцефальную форму черепа, при этом она была характерна только для неамбулаторных пациентов и не встречалась у ходячих пациентов ни с ВМД 1А, ни с ПКМД Р23.

Ригидность позвоночника выявлена у 72/91 (79,1%) больных. В некоторых случаях отмечалось ограничение движений в одном отделе позвоночника (шейном, грудном или поясничном), но наиболее распространена была ригидность всех отделов позвоночного столба, что придавало пациенту характерный вид с выпрямленной спиной и сглаженными физиологическими изгибами позвоночника. Ригидность позвоночника присутствовала у пациентов во всех группах с высокой частотой встречаемости: ВМД 1А неамбулаторные - 56/70 (80,0%), ВМД 1А амбулаторные - 4/7 (57,1%), ПКМД Р23 - 12/14 (85,7%).

Было замечено, что некоторые фенотипические особенности проявляются у пациентов не сразу, а в процессе развития заболевания. С этой целью проанализированы возраст и длительность заболевания у пациентов с наличием и отсутствием определенных признаков (таблица 6). Результаты показали, что формирование макроглоссии, офтальмопареза, птоза, ригидности позвоночника достоверно зависит как от возраста пациентов, так и от длительности заболевания. Однако, этот метод имеет ограничения, поскольку оценивалось наличие признака на момент осмотра в отсутствии данных, когда признак возник.

Таблица 6 – Сравнение возраста и длительности заболевания у пациентов с наличием и отсутствием признака

ВСЯ ВЫБОРКА	Пациенты с отсутствием признака	Пациенты с наличием признака	Уровень значимости (p)
<i>Ригидность позвоночника</i>			
Число участников с оцененным показателем, n	19	72	-
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	4,0 [2,0; 5,0]	9,0 [6,0; 14,0]	<0,001
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	4,0 [2,0; 5,0]	9,0 [6,0; 14,0]	<0,001
<i>Офтальмопарез</i>			
Число участников с оцененным показателем, n	66	35	-
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 10,0]	10,0 [5,0; 14,0]	0,019
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [3,0; 9,0]	10,0 [5,0; 14,0]	0,009
<i>Птоз</i>			
Число участников с оцененным показателем, n	91	10	-
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	7,0 [4,0; 11,0]	14,0 [9,0; 18,0]	0,003
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 11,0]	14,0 [9,0; 18,0]	0,002
<i>Макроглоссия</i>			
Число участников с оцененным показателем, n	93	15	-
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 12,0]	10,0 [7,0; 15,0]	0,031
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [4,0; 11,0]	10,0 [7,0; 15,0]	0,025
<i>Гипомимия</i>			
Число участников с оцененным показателем, n	39	75	-
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	6,0 [2,0; 10,0]	7,0 [4,0; 13,0]	0,181
Длительность заболевания (лет), Me [Q1; Q3]	5,0 [2,0; 10,0]	7,0 [4,0; 13,0]	0,056

3.4. Показатели физического развития при рождении

Были проанализированы показатели физического развития при рождении и на протяжении жизни. Данные о массе и длине тела при рождении имелись у 77 пациентов, родившихся в срок. Во всей выборке в целом длина тела при рождении была выше средней: медиана показателя Z-score рост/возраст составила 1,7 [0,6; 2,2]. Причем, отдельные пациенты имели очень высокие показатели длины тела при рождении, максимальное число Z-score рост/возраст составило 5,8. Ни один доношенный пациент не имел низкого роста при рождении, напротив, почти у

половины (34/77 (44,2%)) пациентов регистрировался высокий рост ($Z\text{-score} > 2,0$). Результаты не отличались во всех группах больных.

В противоположность длине, ИМТ при рождении никогда не был высоким: у 67/77 (87,0%) человек $Z\text{-score}$ ИМТ/возраст был нормальным, у 8/77 (10,4%) – низкий, у 2/77 (2,6%) – патологически низкий. Патологически низкий ИМТ при рождении встречался только у пациентов неамбулаторной группы ВМД 1А. Медиана показателя $Z\text{-score}$ ИМТ/возраст составила -1,1 [-1,7; -0,4] для всей выборки, -1,0 [-1,7; -0,2] в группе ВМД, -1,6 [-2,0; -1,0] в группе ПКМД.

3.5. Показатели физического развития в последующие годы жизни

Антропометрия у некоторых участников проводилась неоднократно в разные возрастные периоды; всего проведено 207 измерений у 97 пациентов: 85/100 (85,0%) лицам с ВМД 1А и 12/14 (85,7%) лицам с ПКМД Р23. Медиана возраста проведения антропометрии у неамбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания составила 5,0 (от 0 до 17) лет, у амбулаторных пациентов с врожденной формой – 6,0 (от 1 до 17) лет, у лиц с поясно-конечностной формой – 8,0 (от 1 до 16) лет.

У неамбулаторных больных с ВМД 1А отмечалось неравномерное физическое развитие: у одного и того же пациента на разных этапах жизни мог регистрироваться как нормальный, так и высокий рост, как нормальный вес, так и тяжелая белково-энергетическая недостаточность (БЭН). И напротив, на фоне коррекции диеты и использования специализированных лечебных энтеральных смесей некоторые пациенты компенсировали БЭН. В неамбулаторной группе ВМД 1А (с учетом данных всех измерений у лиц с проведенной антропометрией) показатели роста в 75,3% (125 измерений) были нормальными, в 18,1% (30 измерений) отмечалась задержка роста ($Z\text{-score} < -2,0$), в 6,6% (11 измерений) – высокий рост ($Z\text{-score} > 2,0$). У лиц с обеими формами заболевания, способных ходить самостоятельно, задержки роста не отмечалось ни на одном из этапов наблюдения. В амбулаторной группе ВМД 1А в 73,3% (11 измерений) фиксировался нормальный рост, в 26,7% (4 измерения) – высокий рост. У всех

пациентов с поясно-конечностной формой были средние ростовые данные (рисунок 6). Больные, не достигшие навыка самостоятельной ходьбы, имели достоверно более низкие показатели роста по сравнению с лицами, страдающими ПКМД R23 ($p=0,009$).

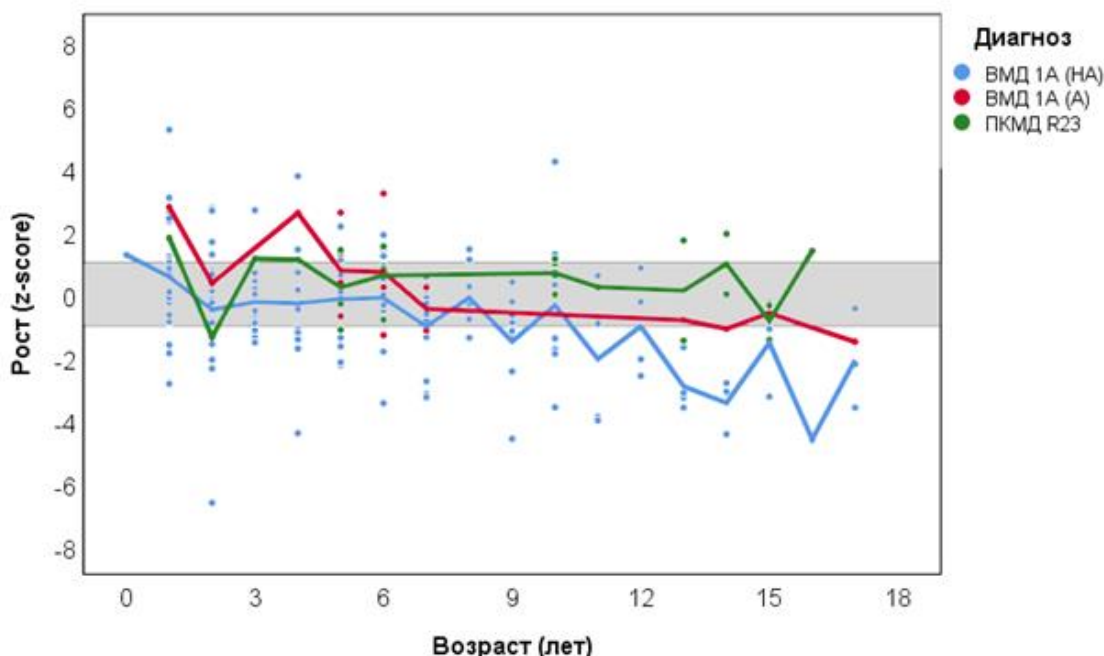


Рисунок 6 – Показатели роста (Z-score) у пациентов разного возраста с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. Серой зоной обозначен коридор нормальных значений. *Примечание:* ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД R23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

В отличие от роста у подавляющего большинства пациентов с обеими формами заболевания по мере взросления отмечалось прогрессирование дефицита веса. Недостаточность питания различной степени выраженности встречалась во все возрастные периоды.

У пациентов неамбулаторной группы ВМД 1А отмечался наибольший разброс показателей ИМТ: тяжелая БЭН встречалась в 34,9% (58 измерений), средняя БЭН – в 21,7% (36 измерений), легкая БЭН – в 14,5% (24 измерения), нормальный вес – в 19,9% (33 измерения), избыточная масса тела – в 4,2% (7 измерений), ожирение 2 степени – в 3,0% (5 измерений), ожирение 3 степени – в

1,8% (3 измерения) (рисунок 7). У двоих детей в разные периоды жизни отмечалась и избыточная масса тела, и недостаточность питания.

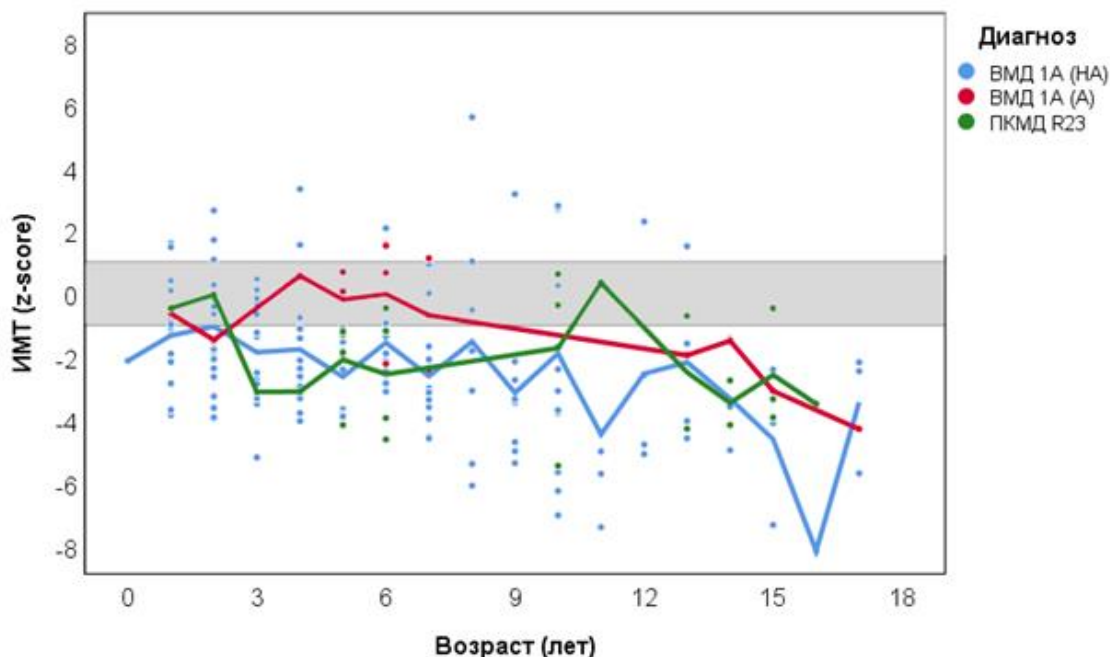


Рисунок 7 – Показатели ИМТ/возраст (Z-score) у пациентов разного возраста с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. Серой зоной обозначен коридор нормальных значений. *Примечание:* ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД R23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

Пациенты, способные ходить самостоятельно, ожирением не страдали. Нормальные показатели ИМТ, а также легкая степень недостаточности питания у амбулаторных лиц наблюдались со схожей частотой: в 33,3% и 26,7% соответственно при врожденной форме и в 30,8% и 23,1% соответственно при поясно-конечностной форме. У пациентов с ПКМД R23 по сравнению с амбулаторными ВМД 1А чаще отмечалась тяжелая форма БЭН (42,3% против 13,3%). Однако, статистически значимой разницы между показателями ИМТ ни в одной сравниваемой группе не было достигнуто ($p=0,374$).

Прослеживается зависимость антропометрических показателей от возраста пациентов (рисунок 8). У неамбулаторных больных с ВМД 1А достоверно снижаются показатели роста и нарастает степень недостаточности питания по мере прогрессирования заболевания ($p<0,001$). При рождении медиана показателя

Z-score ИМТ/возраст в группе пациентов ВМД 1А находился в пределах нормативных границ (-0,96), однако с первых месяцев жизни этот параметр снижается, сохраняя относительную стабильность на протяжении дошкольного и младшего школьного возраста и достигая минимального уровня к концу пубертатного периода (-4,11). Самый большой разброс значений Z-score ИМТ/возраст зафиксирован в возрастном периоде от 6 лет до 8 лет 11 месяцев (максимальный 5,59, минимальный -6,15). На рисунке 5 представлена динамика показателей недостаточности питания в разные возрастные периоды у пациентов с ВМД 1А.

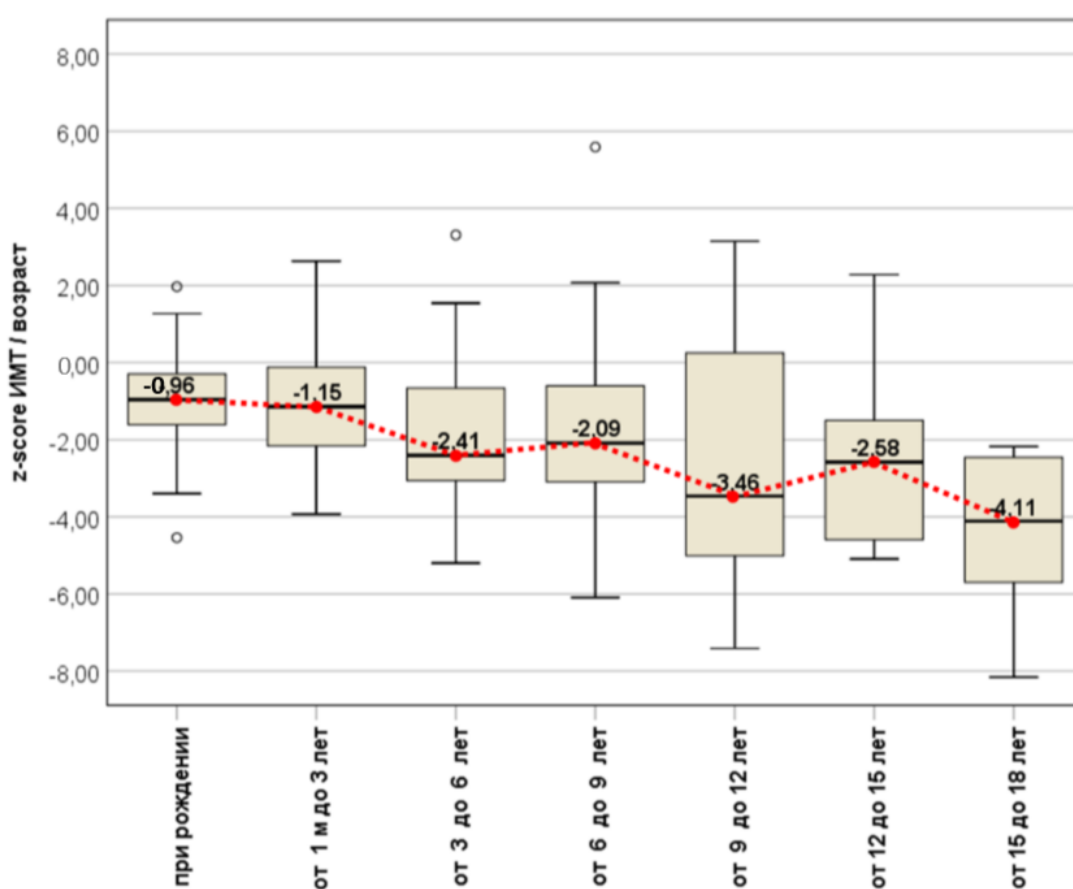


Рисунок 8 – Динамика показателей ИМТ/возраст (Z-score) у пациентов с врожденной формой заболевания в разные возрастные периоды

В амбулаторной группе ВМД 1А показатели роста также достоверно снижаются по мере взросления ($p < 0,001$) и отмечается тенденция к нарастанию недостаточности питания ($p = 0,052$). У пациентов с ПКМД Р23, несмотря на рано формирующийся дефицит массы тела, антропометрические показатели остаются относительно стабильными на протяжении периода роста и развития.

3.6. Оценка двигательных возможностей пациентов с помощью шкал

Для объективной оценки двигательных возможностей пациентов в отдельные периоды жизни и в динамике проводилась оценка по функциональным моторным шкалам. Для детей до 36 месяцев была выбрана шкала Бейли (BSID-III (Bayley Scales of Infant Development III), подтест крупной моторики; пациентам старше двух лет проводилась оценка по шкале моторной функции MFM, ранее показавшей высокую чувствительность у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией, пациенты в возрасте от двух до трех лет были протестированы по обеим шкалам.

3.6.1. Оценка по шкале BSID-III

Учитывая тот факт, что у пациентов с мерозинопатией ведущими являются двигательные нарушения, проявляющиеся в том числе задержкой моторного развития, проводилась оценка по шкале BSID-III производилась только по подтестам крупной и мелкой моторики с целью выявления степени отставания двигательных возможностей пациентов относительно здоровых сверстников. Было протестировано 8 детей: 7/100 (7,0%) детей с ВМД 1А и 1/14 (7,1%) ребенок с ПКМД Р23. Все дети с врожденной формой заболевания не освоили навык самостоятельно ходьбы ни на момент проведения тестирования, ни за весь последующий период наблюдения. Оценка по шкале Бейли у каждого ребенка производилась 1 раз, оценивалась степень отставания моторного развития от здоровых сверстников в процентилях. На момент тестирования дети имели разные моторные навыки: от невозможности сидеть самостоятельно до ходьбы у опоры. Несмотря на это все пациенты с врожденной формой заболевания получили крайне низкие баллы по подтестам крупной и мелкой моторики шкалы BSID-III, соответствующие показателю менее 1 процентиля – очень низкому развитию. Результат оценки ребенка с поясно-конечностной формой заболевания по моторным подтестам BSID-III соответствовал среднему уровню развития (интервал 25-50 перцентиль). Данные представлены в таблице 7 ниже.

Таблица 7 – Результаты по шкале BSID-III (подтесты крупной и мелкой моторики) у пациентов с ВМД 1А

Пациент	Возраст, месяцы и дни	Предварительный общий балл (подтест крупной моторики)	Предварительный общий балл (подтест мелкой моторики)	Суммарный процентиль
1	27 месяцев 5 дней	10	23	<0,1
2	21 месяц 20 дней	15	22	<0,1
3	22 месяца 6 дней	20	26	<0,1
4	24 месяца 24 дня	24	27	<0,1
5	16 месяцев 2 дня	28	25	0,1
6	6 месяцев 20 дней	1	12	<0,1
7	18 месяцев 17 дней	33	29	0,3
8	32 месяца 8 дней	55	46	34

3.6.2. Шкала моторной функции MFM

Для оценки двигательных навыков у пациентов старше 2 лет использовалась шкала оценки моторной функции MFM (Motor function measure). У детей в возрасте от 2 до 6 лет применялся упрощенный вариант MFM-20, пациенты от 7 лет и старше были протестированы по полной версии шкалы – MFM-32. У каждого больного оценивался общий процент, а также отдельно результаты по трем областям, где:

D1 – положение стоя и перемещение;

D2 – функции аксиальной и проксимальной мускулатуры;

D3 – дистальная двигательная функция.

Тестирование некоторых участников проводилось неоднократно; всего проведено 25 оценок у 21 участника по версии MFM-20 и 39 оценок у 31 пациента по версии MFM-32.

Медиана возраста оценки по шкале MFM-20 составила 5,0 [4,0; 5,0] лет. Было протестировано 16 человек (16/100, 16%) с врожденной формой (из них 2 ребенка, достигших навыка самостоятельной ходьбы) и 5 (5/14, 35,7%) человек с поясно-конечностной формой заболевания.

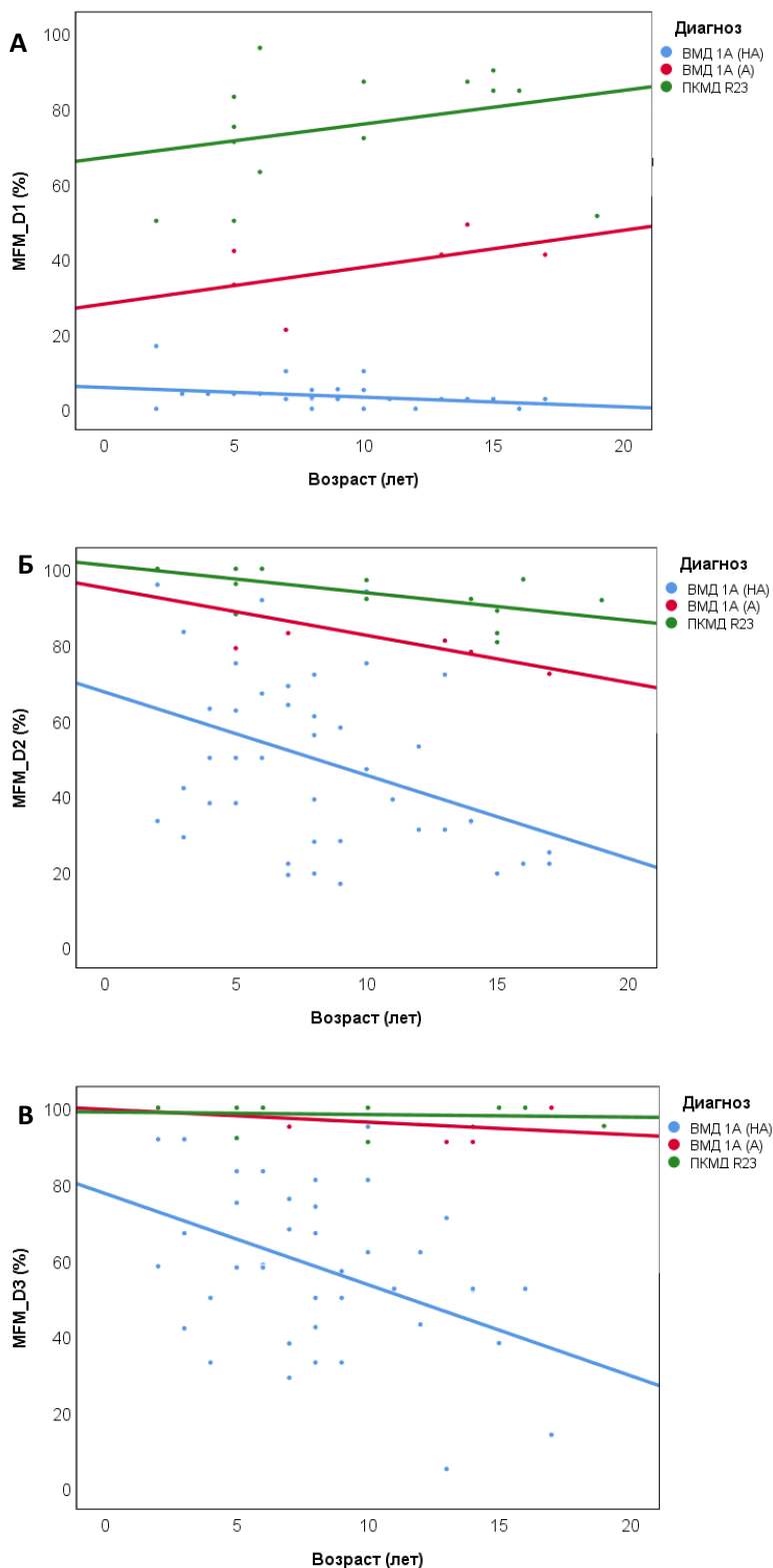


Рисунок 9 – Показатели шкалы измерения моторной функции MFM-20/32 по модулю D1 (положение стоя и перемещение, рисунок 9А), D2 (функции аксиальной и проксимальной мускулатуры, рисунок 9Б), D3 (дистальная двигательная функция, рисунок 9В) у пациентов разного возраста. *Примечание:* ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД R23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

Общий результат по шкале MFM-20 у неамбулаторной группы ВМД 1А составил 37,5% (минимально 23,0%, максимально 63,3%), у амбулаторной группы - 71,0% (65,0 – 77,0), у группы ПКМД - 87,0 % (80,0 – 98,0). Во всех группах детей наиболее сильно страдали крупные моторные навыки (раздел D1): у неходячих пациентов с ВМД 1А результат составил 4,0 % (0,0 – 16,7), у пациентов с ВМД 1А, способных ходить, - 37,5% (33,0 – 42,0), у детей с ПКМД Р23 - 71,0% (50,0 – 96,0). Результаты по разделу D2, оценивающего функции аксиальной и проксимальной мускулатуры, были следующими: неамбулаторные ВМД 1А - 56,3% (29,0 – 95,8), амбулаторные ВМД 1А - 89,5% (79,0 – 100,0), ПКМД Р23 - 100,0 % (88,0 – 100,0). У пациентов с МДМД была наиболее развита дистальная двигательная функция (раздел D3): у пациентов с ВМД 1А, не достигших самостоятельной ходьбы, медиана составила 58,5% (33,0 – 92,0), амбулаторные пациенты с обеими формами заболевания набрали максимальные баллы – 100% (рисунок 9).

Статистически значимые различия в результатах отмечались между неамбулаторной группой ВМД 1А и ПКМД Р23 по всем показателям (D1, D2, D3, общий процент), также достоверно отличались общие результаты ($p=0,006$) и проценты по разделу D1 (положение стоя и перемещение) ($p<0,001$) между амбулаторными и неамбулаторными детьми с врожденной формой заболевания. Статистически значимых различий между ходячими пациентами с ВМД 1А и ПКМД Р23 получено не было, но прослеживалась тенденция к более высоким баллам по разделу крупной моторной функции (D1) у пациентов с поясно-конечностной формой заболевания ($p=0,093$).

По шкале MFM-32 были оценены 24 (24/100, 24%) пациента с врожденной формой (21 неамбулаторных, 3 амбулаторных) и 7 (7/14, 50%) пациентов с поясно-конечностной формой. Больные имели возраст от 7 до 19 лет (медиана 10,5 [8,0; 14,5] лет). Общий процент по шкале MFM-32 составил 25,0% (минимально 7,0%, максимально 60,0%) в группе неамбулаторных ВМД 1А, 66,3 % (61,0 – 69,0) в группе амбулаторных ВМД 1А и 90,5 % (76,0 – 92,7) в группе ПКМД Р23. Как и при оценке по упрощенной версии, самые низкие результаты были получены за крупные двигательные функции (D1): 2,6% (0,0 – 10,0) - у лиц, не достигших

независимой ходьбы, 41,0% (21,0 – 49,0) - у ходячих пациентов с ВМД 1А, 85,8% (51,3 – 90,0) - у пациентов с ПКМД Р23. Результаты тестирования по разделу D2 были следующими: 36,2% (16,7 – 94,0) – у неамбулаторных ВМД 1А, 79,5% (72,2 – 83,0) у амбулаторных ВМД 1А, 91,9% (80,6 – 97,2) у ПКМД Р23. Мелкая моторика и функция дистальных отделов конечностей была развита лучше по сравнению с другими навыками, составив 52,4% (5,0 – 95,0) у неамбулаторных ВМД 1А, 93,0% (91,0– 100,0) у амбулаторных ВМД 1А, 100% (91,0 – 100,0) у ПКМД Р23.

Наши данные продемонстрировали достоверные отличия показателей по всем оцененным разделам (D1, D2, D3, общий процент) между неамбулаторными и амбулаторными пациентами с врожденной формой заболевания, а также неамбулаторными пациентами и больными с поясно-конечностной формой. Показатели лиц с ПКМД Р23 также были статистически значимо выше по общему результату ($p<0,001$) и по разделу D2 ($p=0,021$) по сравнению с лицами с ВМД 1А, способных самостоятельно ходить.

3.6.3. Оценка развития с помощью методики DP3

Пациенты с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией могут иметь интеллектуальные нарушения. Чтобы оценить наличие этой патологии, а также выявить другие расстройства развития у пациентов, в данном исследовании использовался опросник Developmental Profile 3 (DP3), проводимый у детей до 12 лет жизни. Опрос для каждого пациента был проведен один раз, поскольку основное заболевание не предполагает прогрессирующее снижение высших психических функций. Оценка по методике DP3 была проведена 49/114 (43%) пациентам: 45/100 (45%) с врожденной и 4/14 (28,6%) с поясно-конечностной формой заболевания.

Самые низкие показатели у пациентов с обеими формами заболевания были получены по двигательным навыкам и адаптивному поведению, однако наблюдалась статистически значимая разница в результатах ВМД 1А и ПКМД Р23: ни один пациент с поясно-конечностной формой не имел задержки

двигательного развития в отличие от пациентов с врожденной формой заболевания, абсолютное большинство (43/45; 95,6%) которых значимо отставали в моторном развитии. По другим трем сферам (когнитивной, социально-эмоциональной и коммуникативной) при врожденной форме заболевания отмечался большой разброс показателей, от задержки развития у одних пациентов до способностей «много выше среднего» у других детей. При поясно-конечностной форме не наблюдалось задержки ни в одной из сфер. Однако, судить о результатах пациентов с ПКМД Р23 следует с осторожностью, поскольку многие пациенты этой группы были старше 12 лет, и опросник был проведен только 4 детям. Ниже на рисунках 10-12 представлено распределение результатов шкалы DP3 в когнитивной, социально-эмоциональной и речевой сферах детей с врожденной формой МДМД.

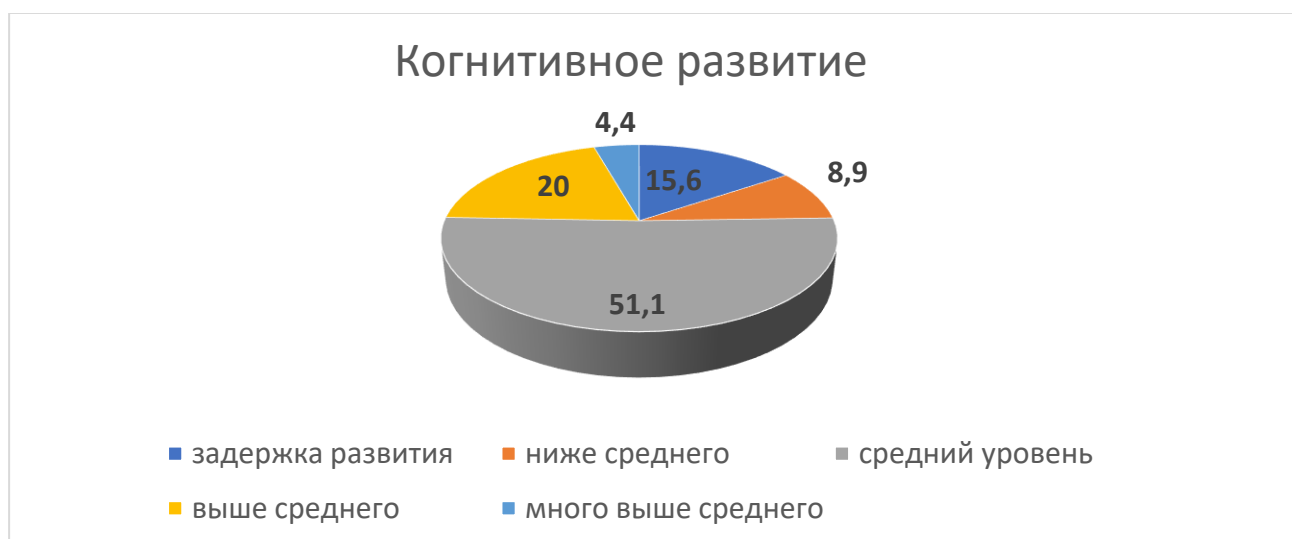


Рисунок 10 – Распределение показателей когнитивного развития по шкале DP3 у пациентов с врожденной мерозин-дефицитной мышечной дистрофией 1А

Половина детей (23/45; 51,1%) имела средний уровень интеллектуального развития. Задержка когнитивного развития была выявлена у 7/45 (15,6%) пациентов с ВМД 1А. Еще у 4/45 (8,9%) детей отмечался уровень когнитивного развития «ниже среднего». 9/45 (20%) больных продемонстрировали умственное развитие «выше среднего», а у 2/45 (4,4%) пациентов уровень интеллекта значительно превосходил сверстников.

Социально-эмоциональное развитие

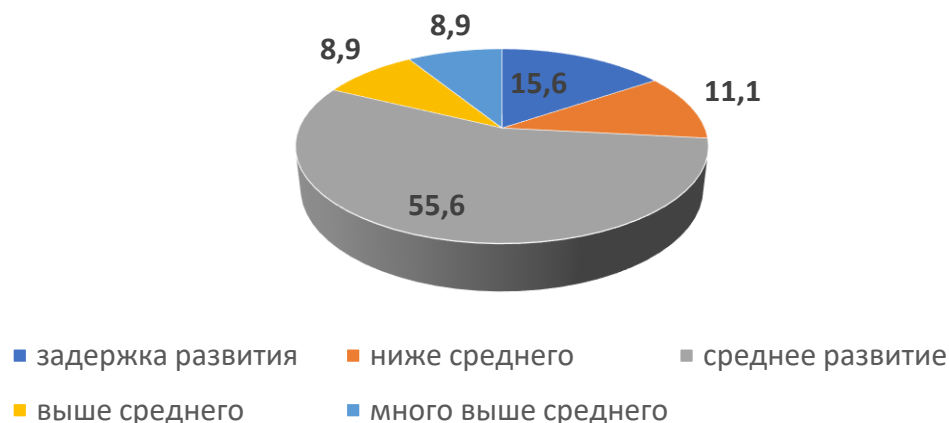


Рисунок 11 – Распределение показателей социально-эмоционального развития по шкале DP3 у пациентов с врожденной мерозин-дефицитной мышечной дистрофией 1А

Общение

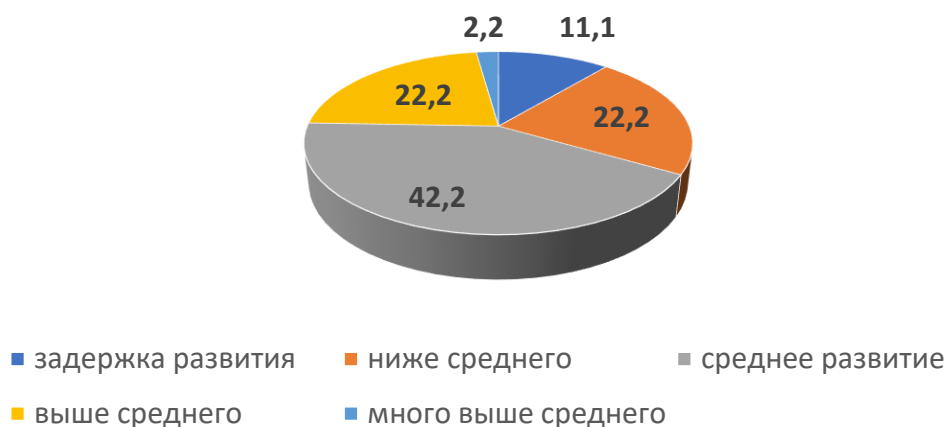


Рисунок 12 – Распределение показателей по шкале общения у пациентов с врожденной мерозин-дефицитной мышечной дистрофией 1А

Сходные результаты продемонстрировали пациенты и по другим аспектам высших психических функций. Большинство лиц имело средние показатели по социально-эмоциональной шкале (25/45; 55,6%) и шкале общения (19/45; 42,2%). Задержка в социально-эмоциональной сфере наблюдалось у 7/45 (15,6%) детей, задержка в коммуникативной сфере - у 5/45 (11,1%) детей.

3.7. Патология ЦНС

Основными клиническими проявлениями патологических изменений ЦНС при мерозинопатии были эпилепсия (12/114; 10,5%), нарушение интеллекта (11/114; 9,6%), расстройство аутистического спектра (4/114; 3,5%). Данные изменения были выявлены только у пациентов с врожденной формой заболевания. Также поражение ЦНС выражалось в наличии патологической активности на ЭЭГ (24/63; 38,1%) и структурных мальформациях головного мозга (5/79; 6%). Эти изменения регистрировались при обеих формах заболевания.

С целью выявления патологической активности большинству пациентов проводилась ЭЭГ с функциональными пробами, при наличии изменений – дополнительно записывался видео-ЭЭГ-мониторинг в бодрствовании и во сне. Всего исследования проведены 63 больным в возрасте от 6 месяцев до 29 лет: 56 пациентам с ВМД 1А, 7 пациентам с ПКМД Р23. Диагноз эпилепсии был поставлен 12/114 (10,5%) пациентам, все они имели врожденную форму заболевания. Эпилепсия характеризовалась относительно поздним началом: средний возраст дебюта эпилепсии составил 11,5 лет (диапазон от 5 до 16 лет). Наиболее частым типом приступов были фокальные (7/12; 58,4%). Приступы с фокальным началом имели разнообразную феноменологию: тонические, клонические с автоматизмами и без, эпилептические спазмы, вегетативные и зрительные. Практически все фокальные приступы сопровождались нарушением осознанности. Вегетативные приступы отмечались у двух пациентов и проявлялись головокружением, тошнотой, позывами на рвоту или рвотой, падением сатурации, тахи- и брадикардией, чувством нехватки воздуха. Учитывая особенности проявления вегетативных приступов, данные эпизоды были расценены как осложнения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (гиповентиляция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), в связи с чем у обоих пациентов отмечалась задержка постановки диагноза эпилепсии. У трети больных (4/12; 33,3%) регистрировались генерализованные приступы, один пациент (1/12; 8,3%) имел сочетание фокальных и генерализованных приступов. Феноменология генерализованных приступов соответствовала абсансам,

атоническим, тонико-клоническим и миоклоническим приступам. Индивидуальные характеристики эпилепсии пациентов приведены в таблице 8.

Наиболее часто назначаемым антиэпилептическим препаратом (АЭП) был леветирацетам, также применялись вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин в монотерапии и в комбинациях. Два пациента по собственному решению не принимали АЭП в связи с редкими приступами, у одного из них произошла самопроизвольная ремиссия, в течение пяти лет до настоящего момента новых эпизодов приступов не фиксировалось. У двух детей на фоне монотерапии достигнуто урежение приступов на 50 и 75% соответственно. Треть больных (4/12; 33,3%) имела фармакорезистентную эпилепсию. В нашей выборке не наблюдалось зависимости генерализованной и фокальной эпилепсии от ответа на антиэпилептическую терапию. Больные с рефрактерной эпилепсией имели как фокальные (1/4), так и генерализованные (2/4) приступы, один человек имел их сочетание.

При рассмотрении потенциальных предикторов развития рефрактерной эпилепсии (возраст дебюта эпилепсии, наличие пахигиирии, наличие минимум одного варианта нуклеотидной последовательности в домене LG у пациента, сочетание типов вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*) в нашей выборке не было выявлено ни одного фактора, достоверно влияющего на формирование фармакорезистентной эпилепсии.

Таблица 8 – Индивидуальные характеристики пациентов с эпилепсией, страдающих мерозин-дефициной мышечной дистрофией

	Возраст дебюта эпилепсии	Тип приступов	Особенности ЭЭГ	АЭП	Течение эпилепсии	Задержка когнитивного развития	МРТ головного мозга	Домен LG
Пациент 1	13	Фокальные моторные с автоматизмами + генерализованные миоклонические	ГЭА, мульти РЭА, SWAS во сне	ЛВТ, ВПА, ТПМ	Фармакорезистентная	да	ЛП	да
Пациент 2	5	Фокальные тонические с переходом в атонические	ГЭА, мульти РЭА	ЛВТ	Ремиссия 4,5 года	нет	ЛП	да
Пациент 3	13	Генерализованные (БТКП, миоклонические)	ГЭА, мульти РЭА	ЛТЖ	Ремиссия 1 год	нет	ЛП	да
Пациент 4	8	Фокальные вегетативные	ГЭА	ВПА	Уменьшение частоты приступов на 50%	нет	Пахигирия + ЛП	да
Пациент 5	13	Фокальные зрительные	РЭА	ВПА, КБМЗ, ЛВТ	Фармакорезистентная	нет	ЛП	да
Пациент 6	6	Фокальные вегетативные	Мульти РЭА	ЛВТ	Уменьшение частоты приступов на 75%	нет	ЛП	нет
Пациент 7	10	Генерализованные (абсансы)	ГЭА	ВПА, ЛВТ, ЛТЖ	Фармакорезистентная	нет	ЛП	да
Пациент 8	10	Фокальные зрительные	РЭА	ЛВТ	Ремиссия 9 месяцев	нет	ЛП	нет
Пациент 9	13	Фокальные эпилептические спазмы	РЭА и ГЭА	Не получает	Сохранение редких приступов (3-4 раза в год)	нет	ЛП	да

Продолжение Таблицы 8

Пациент 10	13	Фокальные тонические, клонические, с автоматизмами	Мульти РЭА	не получает	Самопроизвольная ремиссия 5 лет	нет	ЛП	да
Пациент 11	11	Генерализованные (БТКП, миоклонические)	ГЭА, мульти РЭА	ВПА, ЛВТ	Фармакорезистентная	да	ЛП	нет
Пациент 12	16	Генерализованные атонические	ГЭА	ВПА	Ремиссия 8 лет	нет	ЛП	да

Примечание. SWAS – spike-and-wave activation in sleep, синдром спайк-волновой активации во сне, БТКП - билатеральный тонико-клонический приступ, ВПА – вальпроаты, ГЭА – генерализованная эпилептиформная активность, КБМЗ – карбамазепин, ЛВТ – леветирацетам, ЛП – лейкопатия, ЛТЖ – ламотриджин, РЭА – региональная эпилептиформная активность, ТПМ – топирамат.

Когнитивные нарушения у пациентов определялись на основании опросника DP3, а также основывались на результатах психолого-педагогической комиссии. Одиннадцать пациентов (11/114; 9,6%) нашей выборки имели интеллектуальные нарушения: у двух фиксировались эпилептические приступы, у трех наблюдалась патологическая ЭЭГ, у двух больных не было электрофизиологических отклонений, четырём пациентам ЭЭГ не проводилась. Следует отметить, что все пациенты с когнитивными нарушениями страдали врожденной формой заболевания.

В нашей выборке диагноз расстройства аутистического спектра (РАС) имели четверо (4/114; 3,5%) человек, все страдали врожденной формой заболевания. Никто из пациентов не имел диагноза эпилепсии, и только у одного ребенка была зафиксирована эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Среди всех лиц с проведенным электрофизиологическим исследованием нормальная ЭЭГ наблюдалась у 39/63 (61,9%), эпилептиформная активность (ЭА) - у 24/63 (38,1%) человек, что составило более трети пациентов. Из 24 пациентов с ЭА на ЭЭГ 12 пациентов страдали эпилепсией.

У всех больных с эпилепсией регистрировалась патологическая активность на ЭЭГ. Изменения на ЭЭГ были распределены следующим образом: региональная ЭА - у 2/12 человек (16,7%), мультирегиональная ЭА – так же у 2/12 человек (16,7%), генерализованная ЭА у 3/12 (25%) человек, сочетание региональной и генерализованной ЭА у 1/12 (8,3%) пациента, сочетание мультирегиональной и генерализованной ЭА у 4/12 (33,3%) пациентов. Основной корковый ритм в большинстве случаев соответствовал возрастной норме, исключение составил один больной (1/12; 8,3%). У двух пациентов (2/12; 16,7%) ЭА сочеталась с замедлением основной активности.

В группе пациентов с ЭА без эпилепсии (12/51 (23,5%)) патологические ЭЭГ-изменения были представлены региональной (5/12; 41,7%), генерализованной (2/12; 16,7%) эпилептической активностью, а также их сочетанием (2/12; 16,7%), у 3/12 (25%) человек регистрировался фотопароксизмальный ответ (ФПО) (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика пациентов, страдающих мерозин-дефицитной мышечной дистрофией, с эпилептиформной активностью без эпилепсии

	Возраст проведения ЭЭГ	Особенности ЭЭГ	Задержка когнитивного развития/ аутизм	МРТ головного мозга	Домен LG
Пациент 13	13	ГЭА	нет	ЛП	да
Пациент 14	15	ФПО 2 тип по Waltz	нет	ЛП	да
Пациент 15	5	РЭА + ГЭА	нет	пахигирия + ЛП	нет
Пациент 16	6	РЭА	нет	ЛП	да
Пациент 17	12	РЭА + ГЭА	нет	ЛП	да
Пациент 18	6	РЭА	да	ЛП	да
Пациент 19	5	РЭА	нет	ЛП	да
Пациент 20	5,5	РЭА	нет	ЛП	нет
Пациент 21	3,5	ФПО 2 тип по Waltz	нет	ЛП	нет
Пациент 22	14	ГЭА	нет	ЛП	да
Пациент 23	2	ФПО 2-3 тип по Waltz	нет	ЛП	нет
Пациент 24	6	РЭА	нет	ЛП	нет

Примечание. ГЭА - генерализованная эпилептиформная активность, РЭА – региональная эпилептиформная активность, ФПО- фотопароксизмальный ответ

Основной корковый ритм у всех больных соответствовал возрастной норме, у одного человека (1/12; 8,3%) отмечалось сочетание ЭА с замедлением основной активности. Наиболее часто эпилептиформная активность локализовалась в теменных, задневисочных и затылочных областях независимо от наличия диагноза эпилепсии. Специфических изменений по данным ЭЭГ у больных мерозин-дефицитной мышечной дистрофией выявлено не было. В нашей выборке все пациенты с эпилепсией имели врожденную форму заболевания и только у двух человек с патологической

активностью на ЭЭГ была поясно-конечностная форма. Однако, статистически значимой разницы ни по наличию эпилептиформной активности ($p=0,699$), ни по проявлению эпилептических приступов ($p=0,329$) у пациентов с разными формами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии показано не было.

МРТ головного мозга была проведена 84/114 (73,7%) больным. Структурные нарушения коры головного мозга были зарегистрированы у 5/84 (6,0%) человек и представлены двусторонней затылочной лиссэнцефалией (пахигирией) и двусторонней булжниковой мальформацией (ранее – лиссэнцефалия 2 типа). Пахигирия отмечалась у двух пациентов с врожденной формой и у двух пациентов с поясно-конечностной формой заболевания, еще у одного пациента с ВМД 1А зафиксирована булжниковая мальформация. Среди пациентов со структурными изменениями головного мозга всего один человек страдал эпилепсией, один пациент имел патологическую ЭЭГ, у двоих электроэнцефалографические характеристики соответствовали норме, одному больному ЭЭГ не проводилась. У пациентки с пахигирией и эпилепсией 1-2 раза в месяц возникали фокальные вегетативные приступы, а на межприступной ЭЭГ регистрировались генерализованные разряды в виде комплексов «острая-медленная волна», «спайк-полиспайк-медленная волна» и фокальная эпилептиформная активность в правой лобной и в левой теменно-затылочно-задневисочной, спровоцированная гипервентиляцией. Пациентке была назначена вальпроевая кислота, частота приступов сократилась больше чем в два раза, дальнейший подбор АЭП не проводился.

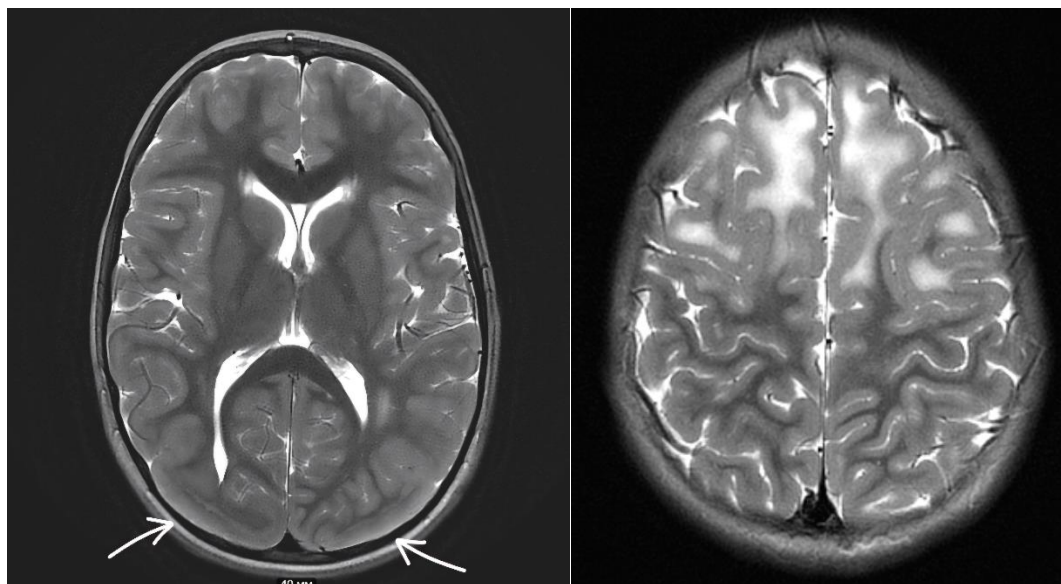


Рисунок 13 – МРТ головного мозга пациента с поясно-конечностной формой заболевания. T2-взвешенные изображения. А. Двусторонняя затылочная пахигирия и участки повышения сигнала от белого вещества перивентрикулярно. Б. Повышение сигнала от белого вещества головного мозга в лобно-теменных долях (лейкопатический паттерн)

У другого пациента с двусторонней затылочной пахигирией (рисунок 13), но без эпилепсии регистрировалось умеренное замедление основной ритмики, региональная эпилептическая активность в задневисочно-затылочных областях в сочетании с генерализованной эпилептиформной активностью и пробежками сгруппированных спайков, полиспайков с переменной латерализацией акцента в задневисочно-затылочных областях (рисунок 14, 15). Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании был низкий, во сне нарастал до средних значений, около 35-40%. При проведении функциональных проб патологические изменения не нарастали. Клинических событий у пациента не отмечалось, однако возраст на момент последнего осмотра ребенка составлял 5 лет.

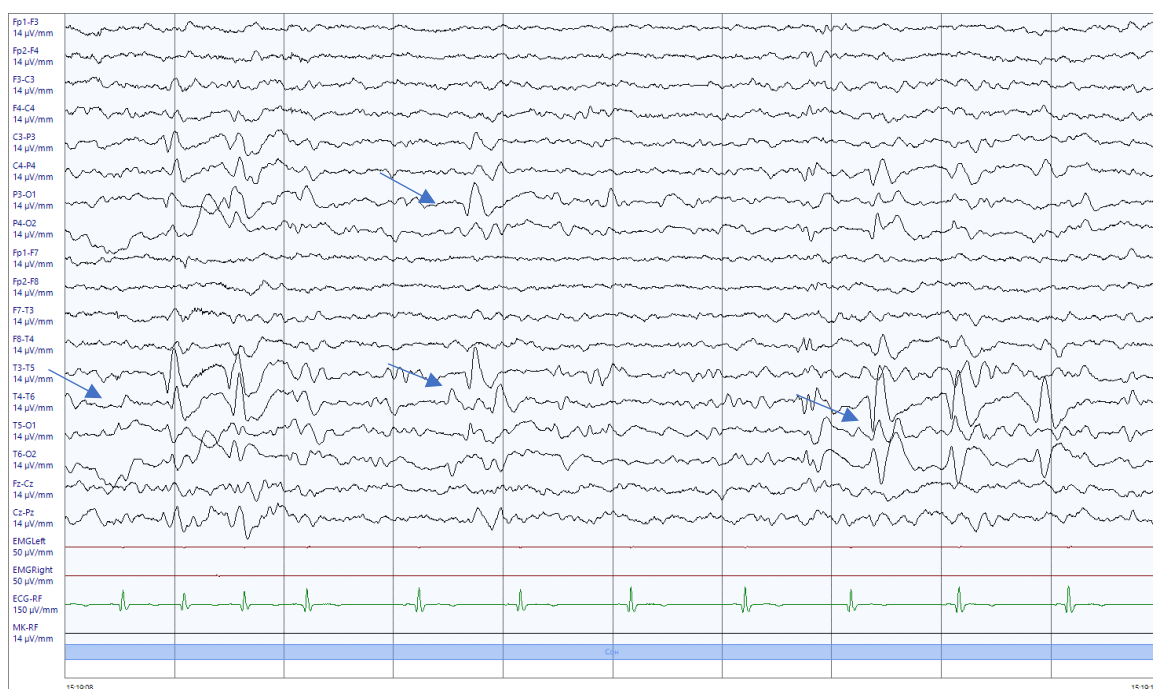


Рисунок 14 – ЭЭГ у пациента с двусторонней затылочной пахигирией. Региональная эпилептиформная активность в задневисочно-затылочных областях (указана стрелкой). Параметры записи ЭЭГ: ФНЧ 1 Гц, ФВЧ 70 Гц, сетевой фильтр 50 Гц, скорость записи 30 мм/сек, чувствительность 14 мкВ/мм.



Рисунок 15 – ЭЭГ у пациента с двусторонней затылочной пахигирией. Пробежка сгруппированных спайков, полиспайков с переменной латерализацией акцента в задневисочно-затылочной областях (указаны стрелкой). Параметры записи ЭЭГ: ФНЧ 1 Гц, ФВЧ 70 Гц, сетевой фильтр 50 Гц, скорость записи 30 мм/сек, чувствительность 20 мкВ/мм.

Практически у всех больных 80/84 (95,2%) наблюдался так называемый «лейкопатический» паттерн (гиперинтенсивный сигнал в режиме T2 от белого вещества на МРТ головного мозга), за исключением четырех детей, исследование которым было проведено до года в период незавершенной миелинизации.

Еще одним заболеванием ЦНС у больных с МДМД была гидроцефалия. Патология наблюдалась у 2/84 (2,4%) детей с врожденной формой заболевания, обоим успешно было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование.

3.8. Ортопедические осложнения

Различные деформации опорно-двигательного аппарата (ОДА) в той или иной степени встречаются при всех формах мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и усугубляются по мере прогрессирования заболевания. Основными осложнениями со стороны скелетно-мышечной системы являются контрактуры суставов, нарушения осанки, вывихи и подвывихи тазобедренных суставов, деформации стоп.

3.8.1. Контрактуры суставов

В исследовании у абсолютного большинства (102/111 (91,9%)) пациентов имелись контрактуры суставов. Все 9/111 (8,1%) человек, не имевших деформаций суставов, на момент нашего наблюдения были маленького возраста и имели короткий анамнез заболевания (пациенты с врожденной формой заболевания имели возраст до 3 лет, пациенты с ПКМД P23 – 5 и 6 лет).

Пациенты как с врожденной, так и с поясно-конечностной формой имели ограничения подвижности суставов, однако локализация контрактур отличалась. При ВМД 1А нельзя достоверно определить, какие контрактуры

формировались в дебюте: у разных пациентов локализация первых контрактур отличалась. У 16/90 (17,8%) человек дебют контрактур приходился на голеностопные суставы, у 14/90 (15,6%) - на тазобедренные суставы, у 6/90 (6,7%) – на коленные суставы, но чаще ограничения в суставах развивались одновременно. У большинства пациентов с врожденной формой заболевания к двум годам имелись контрактуры в тазобедренных, коленных или голеностопных суставах. Нередко ограничения были заметны уже с рождения – такие пациенты в будущем не приобрели способность ходить. Локтевые контрактуры появлялись несколько позже: медиана возраста составила 4,0 [3,0; 7,0] года. Более чем у половины больных ВМД 1А (47/90 (52,2%)) отмечались ограничения подвижности во всех крупных суставах. Возраст формирования тотальных контрактур варьировался от 1 года до 15 лет и в среднем равнялся 4,5 годам.

В группах амбулаторных и неамбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания не было значимых различий по наличию и локализации контрактур, однако у пациентов с наличием самостоятельной ходьбы в анамнезе ограничения движений в суставах формировались достоверно позже: медиана возраста появления первых контрактур составила 1,5 [0,0; 3,0] года в неамбулаторной группе и 6,0 [3,0; 12,0] лет в амбулаторной группе пациентов. Рисунок 16 демонстрирует неуклонно прогрессирующее число пациентов с наличием контрактур отдельных суставов с возрастом.

У подавляющего большинства больных ПКМД P23 (12/14 (85,7%)) также обнаруживались ограничения движений в суставах. Только у одного пациента с поясно-конечностной формой имелись контрактуры в коленных и тазобедренных суставах легкой степени. К трем годам у этого больного выявлялись ограничения движений во всех крупных суставах, однако угол деформации был небольшим. Данному пациенту в возрасте пяти лет проведена ахиллопластика и в дальнейшем проводилась реабилитация, ортопедические растяжки, регулярно использовались ортезы. Контрактуры в коленных суставах со временем нивелировались.

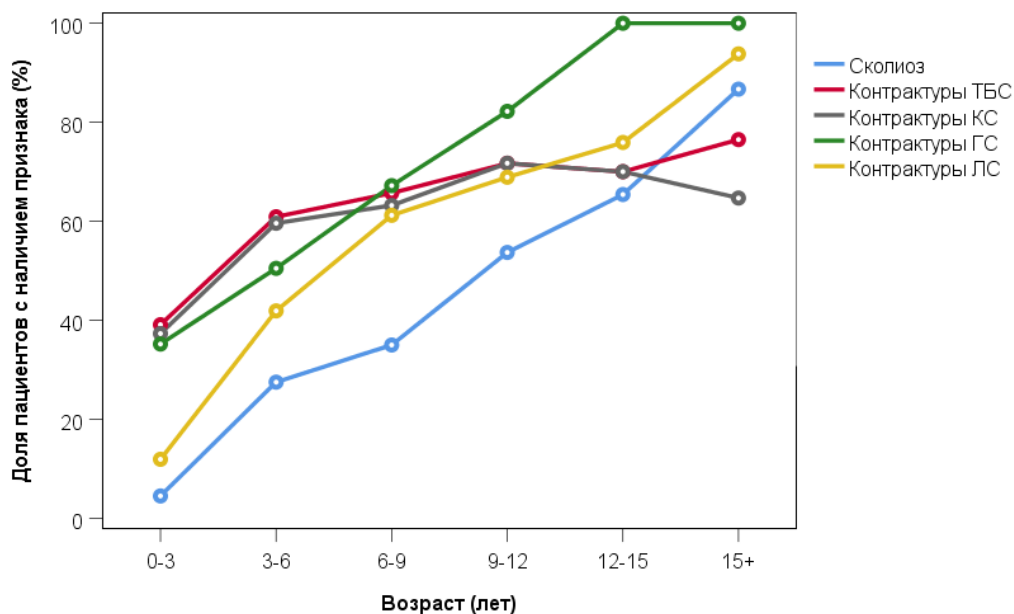


Рисунок 16. Доля пациентов с наличием контрактур отдельных суставов в разные возрастные периоды. *Примечание:* ГС – голеностопные суставы, КС – коленные суставы, ЛС – локтевые суставы, ТБС – тазобедренные суставы.

У остальных пациентов отмечались либо изолированные контрактуры в голеностопных суставах (7/12 (58,3%)), либо их сочетание с локтевыми контрактурами. Ограничения подвижности раньше появлялись в голеностопных суставах, медиана возраста составила 5,0 [3,0; 9,0] лет. Контрактуры в локтевых суставах обнаруживались к 12,0 [6,5; 14,5] годам.

3.8.2. Нарушения осанки

При мерозин-дефицитной мышечной дистрофии отмечается большой спектр нарушений осанки: кифоз грудного отдела, гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, сколиоз различной степени тяжести, а также нарушение осанки по типу плоской спины. Для оценки наличия деформаций позвоночного столба проводилась рентгенография позвоночника в одной или двух проекциях (прямая и боковая). У некоторых участников исследование выполнено неоднократно (29/114 (25,4%)); всего проведено 130 исследований

у 89 человек. Степень сколиоза оценивалась по наиболее принятой в нашей стране классификации по Чаклину В.Д.:

I степень — угол Кобба $0-10^{\circ}$

II степень — угол Кобба $10-25^{\circ}$

III степень — угол Кобба $25-50^{\circ}$

IV степень - угол Кобба $> 50^{\circ}$

Данная классификация также имеет большое практическое значение с точки зрения определения показаний к хирургическому лечению сколиоза. Общепринято, что начиная с угла деформации по Коббу $\geq 50^{\circ}$ рассматривается вопрос об оперативной коррекции позвоночника.

Медиана возраста проведения рентгенографии при обеих формах заболевания совпадала и была равна 6 годам, находясь в диапазоне от 1 года до 17 лет.

Отмечалась большая разница по наличию сколиоза и степени его прогрессирования не только у пациентов с разными формами заболевания, но также и в амбулаторной и неамбулаторной группах пациентов с ВМД 1А. Рентгенография позвоночника проведена 69 пациентам неамбулаторной группы и 8 пациентам амбулаторной группы ВМД 1А. Больные врожденной формой, которые не достигли самостоятельной ходьбы, имели следующее распределение по степени сколиоза: 1 степень – 15/69 (21,7%), 2 степень – 9/69 (13,0%), 3 степень – 13/69 (18,8%), 4 степень – 11/69 (15,9%). Не имели искривлений позвоночника 21/69 (30,4%) человек неамбулаторной группы. Рисунки 17-19 наглядно демонстрируют увеличение степени сколиоза с возрастом в разных группах больных.

В среднем сколиоз при ВМД 1А развивался к семи годам (7,0 [4,0; 10,0]), а у отдельных детей был зарегистрирован уже к концу первого года жизни. Тяжелый сколиоз (4 степени) формировался к 13,0 [11,0; 14,5] годам. Самый ранний сколиоз 4 степени был зафиксирован у семилетнего ребенка. Хирургическое лечение сколиоза было проведено 6/48 (12,5%) пациентам с рентгенологически подтвержденной деформацией позвоночника в возрасте

14,0 [12,0; 16,0] лет, в то время как показания к оперативной коррекции сколиоза были у 11 человек. Причинами, по которым не проводилось хирургическое лечение позвоночника, были: масса тела менее 21 кг, тяжелая дыхательная недостаточность со значимым снижением функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), выраженный остеопороз, низкий уровень приверженности к лечению.

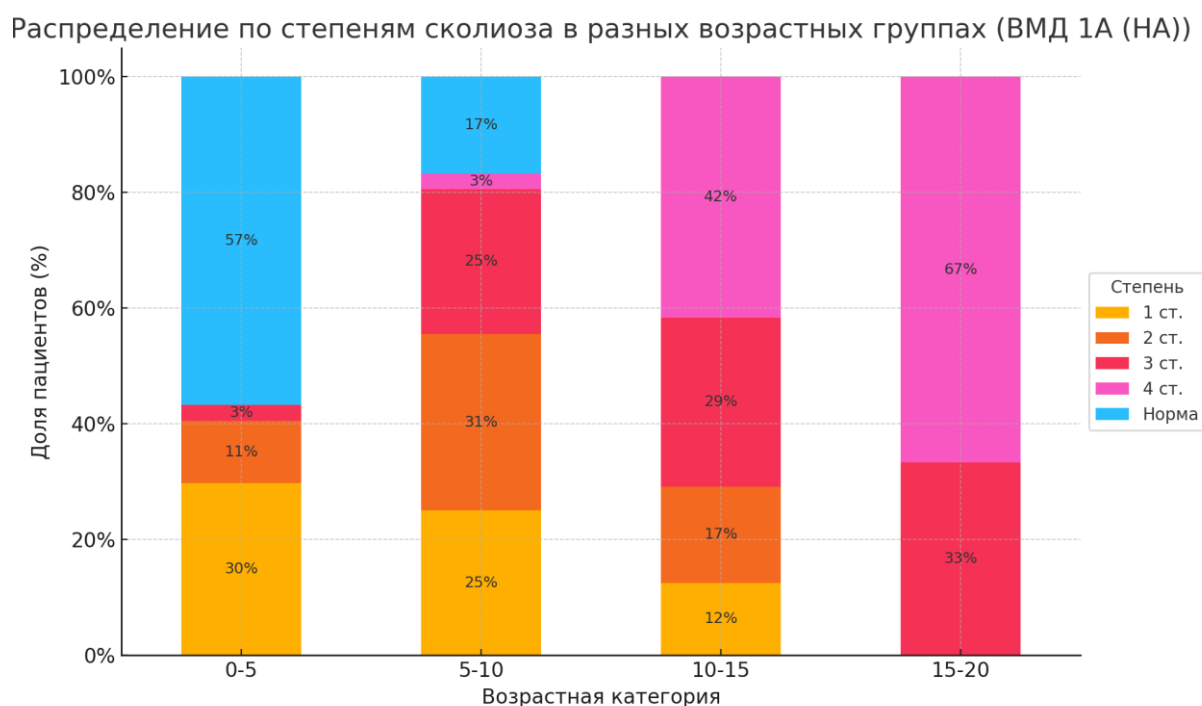


Рисунок 17 – Распределение по степени сколиоза в зависимости от возраста у неамбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания

Распределение по степеням сколиоза в разных возрастных группах (ВМД 1А (А))

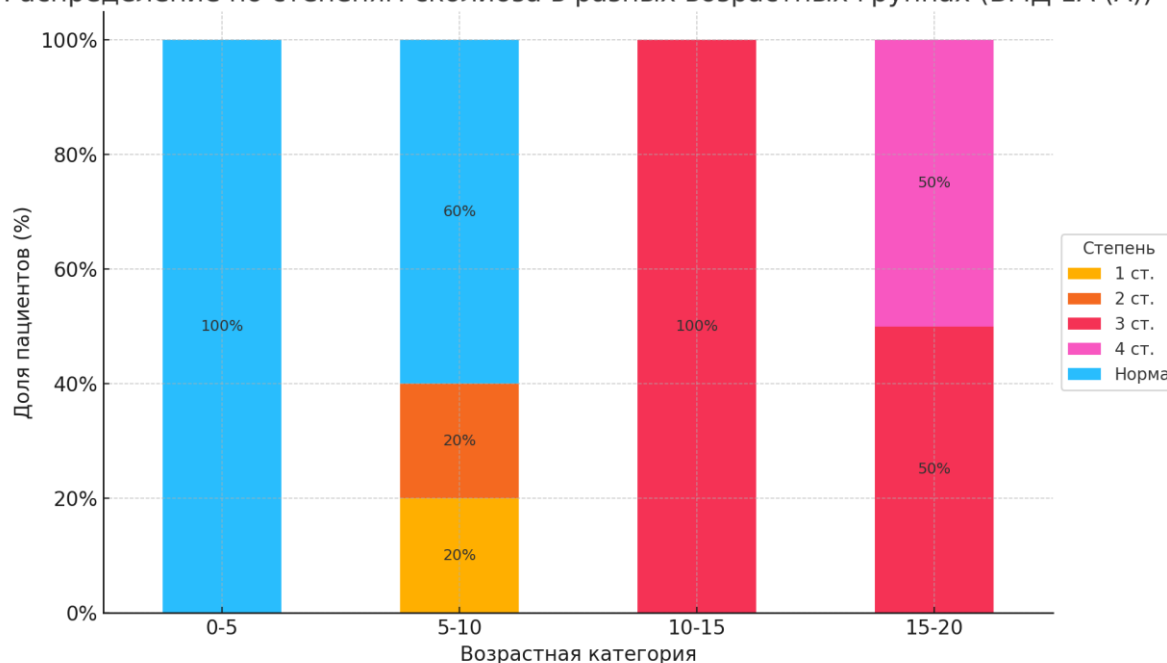


Рисунок 18 – Распределение по степени сколиоза в зависимости от возраста у амбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания

Распределение по степеням сколиоза в разных возрастных группах (ПКМД Р23)

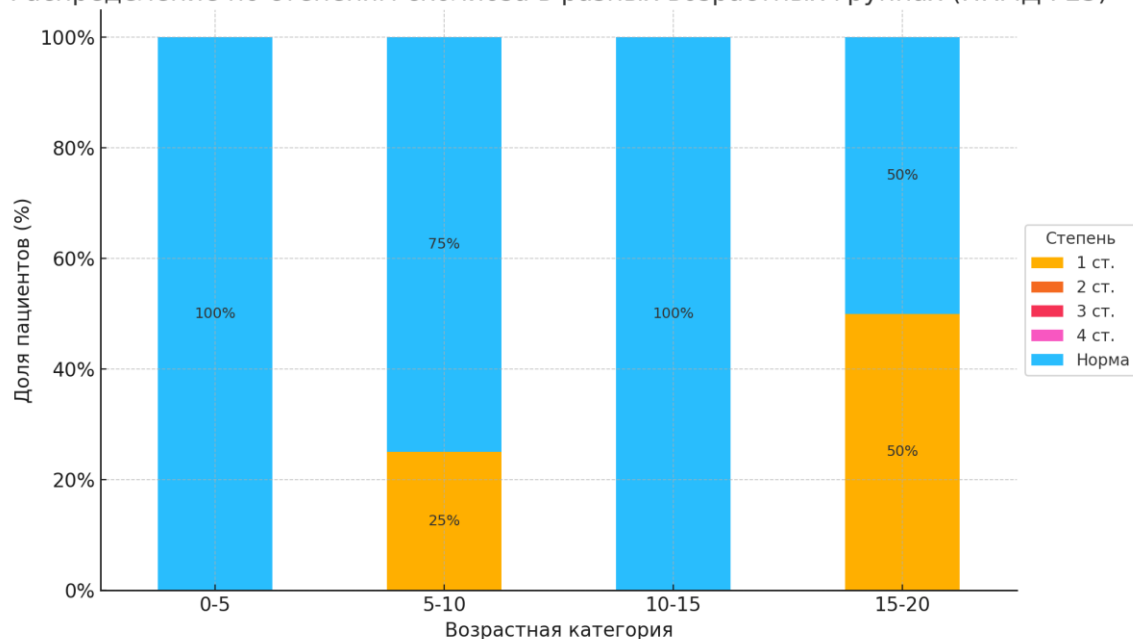


Рисунок 19 – Распределение по степени сколиоза в зависимости от возраста у неамбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания

Пациенты с врожденной формой заболевания, способные к самостоятельному передвижению, в 3/8 (37,5%) случаев не имели сколиоза. У

остальных деформация позвоночника распределилась следующим образом: 1 степень - 1/8 (12,5%), 2 степень – 1/8 (12,5%), 3 степень – 2/8 (25,0%), 4 степень - 1/8 (12,5%). У пациентов амбулаторной группы ВМД 1А сколиотическая деформация позвоночника формировалась значительно позже, чем у неамбулаторной группы, - к 13 годам (13,0 [7,0; 15,0]).

В нашем исследовании только три амбулаторных пациента с врожденной формой заболевания достигли пубертатного возраста. Все они имели выраженную деформацию позвоночного столба. Хирургическое лечение сколиоза выполнено одному пациенту в возрасте 12 лет, угол деформации на момент оперативного лечения превышал 40 градусов. Второй ребенок в 14 лет имел сколиоз 3 степени (угол Кобба 35 градусов), а у третьей пациентки в 17 лет был сколиоз 4 степени. На рисунке 20 представлена фотография пациентки 17 лет и ее рентгеновский снимок грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой проекции. Определяется правосторонний грудопоясничный сколиоз с максимальным углом деформации 94 градуса по Коббу. Из анамнеза, сколиоз стал прогрессировать с 13 лет, ухудшив походку и ограничив двигательную активность девочки. С 15 лет девочка носила жесткий корсет, однако деформация усугублялась и стала компримировать правое легкое. На момент обследования в 17 лет по данным спирометрии ФЖЕЛ была снижена до 18% от должествующей. Девочке было рекомендовано оперативное лечение позвоночника после компенсации дыхательных расстройств.

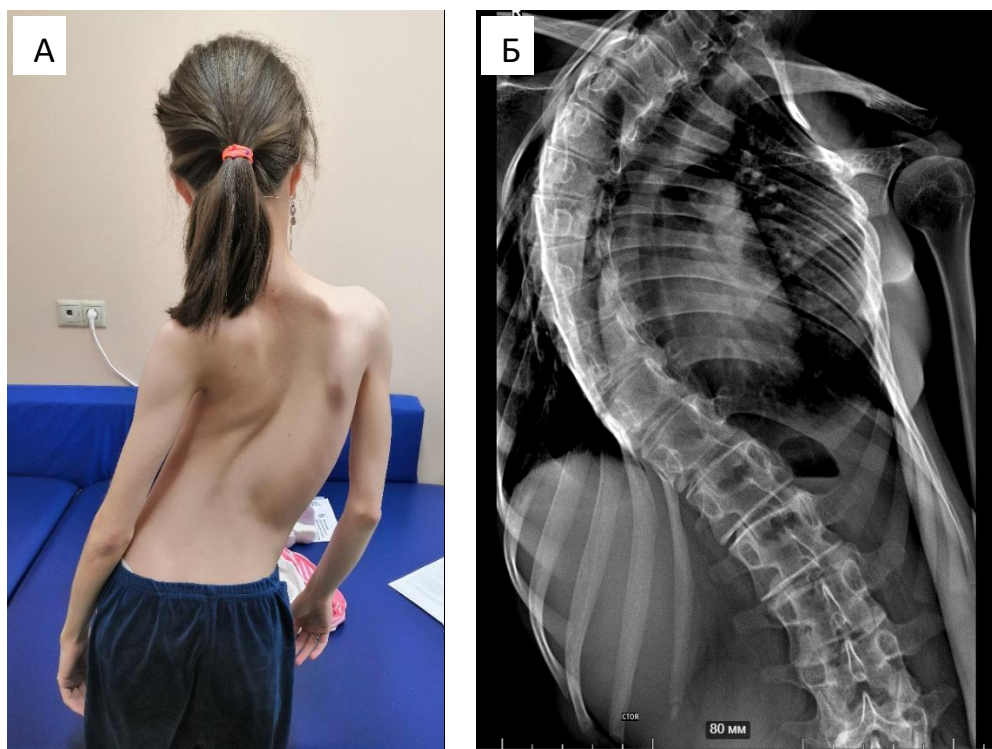


Рисунок 20 –Пациентка 17 лет с врожденной формой заболевания. А. Определяется правосторонний грудопоясничный сколиоз 4 степени. Б. Величина угла Кобба 94 градуса с сопутствующими торсионными изменениями позвоночника.

В группе ПКМД Р23 рентгенография позвоночника проведена 12 пациентам. Исследование не было выполнено двум пациентам, у которых не выявлено деформаций позвоночника при осмотре ортопеда. Подавляющее большинство больных (9/12 (75%)) с поясно-конечностной формой не имели нарушений осанки по данным рентгенографии. Сколиотическая деформация позвоночника зарегистрирована только у 3/12 (25,0%) человек, во всех случаях отмечался сколиоз 1 степени. Оперативной коррекции деформация позвоночника не требовала.

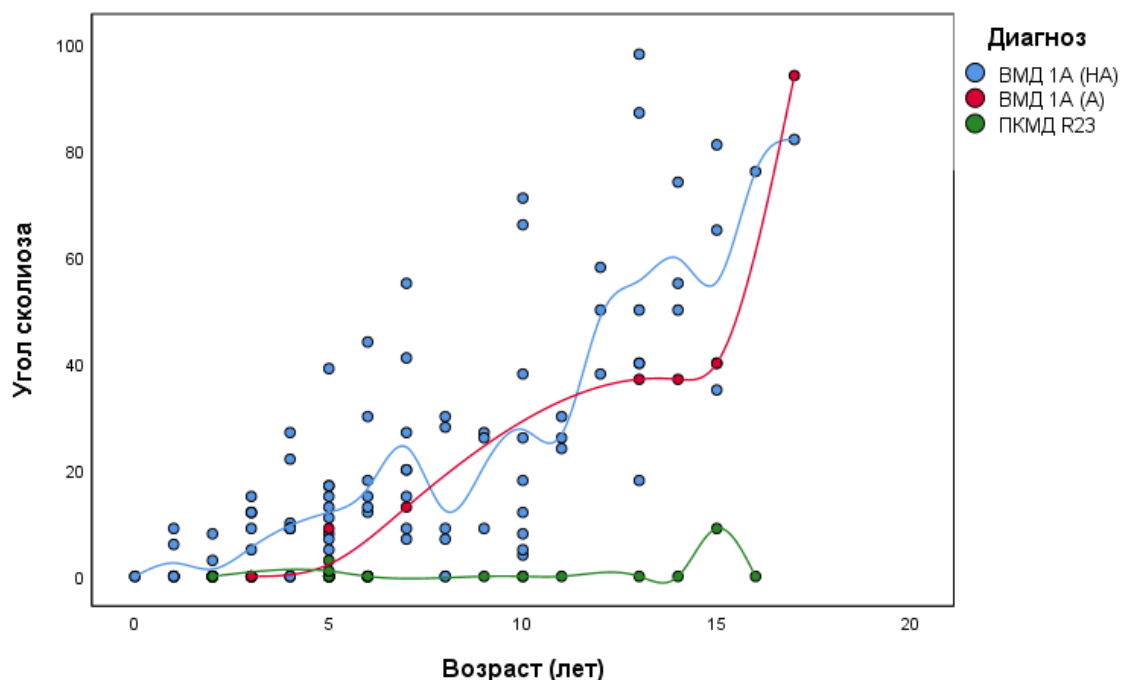


Рисунок 21 – Угол сколиоза у пациентов разного возраста с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. *Примечание:* ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД R23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

При сравнении динамики формирования сколиоза в трех группах пациентов (ПКМД R23, ВМД 1А амбулаторной и неамбулаторной) (рисунок 21) видно, что у неамбулаторных лиц с ВМД 1А сколиотическая деформация неуклонно прогрессирует с первых лет жизни и к 15 годам 17/24 (70,8%) человек имеют сколиоз 3 или 4 степени. В противоположность этому, у пациентов с ПКМД R23 в детском и подростковом возрасте практически отсутствует искривление позвоночника. А в группе амбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания траектория развития сколиоза в первые пять лет совпадает с ПКМД R23, в дальнейшем же отмечается резкое нарастание величины угла Кобба, которая быстро достигает показателей неамбулаторной группы ВМД 1А. В обеих подгруппах ВМД 1А отмечается

прямая корреляция между возрастом и величиной угла сколиоза ($p < 0,001$), при ПКМД Р23 такой связи не наблюдается ($p = 0,938$).

3.8.3. Деформация тазобедренного сустава

Патология тазобедренного сустава проявляется дисплазией, вальгусной деформацией, подвывихами и вывихами. В нашем исследовании рентгенография тазобедренных суставов проведена 57 пациентам неамбулаторной группы и 3 пациентам амбулаторной группы ВМД 1А, а также 2 пациентам с ПКМД Р23. Следует отметить, что исследование назначалось не всем пациентам, а в основном при подозрении на патологию ТБС по данным клинического осмотра.

57/60 (95,0%) пациентов с врожденной формой заболевания имели патологические изменения в ТБС: дисплазия и/или вальгусная деформация отмечены у 17/60 (28,3%) пациентов, подвывихи и вывихи с одной или двух сторон зарегистрированы у 40/60 (66,7%) пациентов, у 3/60 (5,0%) больных патологии на рентгенографии ТБС не обнаружено. Если рассматривать отдельно амбулаторную и неамбулаторные группы с врожденной формой заболевания, то у больных ВМД 1А, не достигших навыка самостоятельной ходьбы, чаще наблюдались вывихи и подвывихи ТБС (39/57 (68,4%)), реже дисплазия или вальгусная деформация ТБС (16/57 (28,1%)) и практически не встречалось нормы по данным рентгенографии (2/57 (3,5%)) (таблица 10). У амбулаторных пациентов результаты рентгенографии распределились равномерно: 1/3 (33,3%) пациентов имел подвывих ТБС, 1/3 (33,3%) - вальгусную деформацию и у 1/3 (33,3%) патологических изменений не обнаружено. При ПКМД Р23 рентгенологическое исследование проведено только двум пациентам: у одного пациента регистрировалась вальгусная деформация ТБС, у второго – норма.

Таблица 10 – Патология тазобедренного сустава у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ХАРАКТЕРИСТИКИ		ВМД 1А (НА) (92 пациента)	ВМД 1А (А) (8 пациентов)	ПКМД Р23 (14 пациентов)	Уровень значимости (p)
Рентгенография ТБС	Проводилась неоднократно, n (%)	2 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,009
	Проводилась однократно, n (%)	55 (59,8%)	3 (37,5%)	2 (14,3%)	
	Не проводилась, n (%)	35 (38,0%)	5 (62,5%)	12 (85,7%)	
Среди лиц с проведенной рентгенографией тазобедренных суставов					
Дислокация ТБС	Да, n (%)	55 (96,5%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	0,030
	Нет (за всё время наблюдения), n (%)	2 (3,5%)	1 (33,3%)	1 (50,0%)	
Максимальная дислокация за период наблюдения	(Под-)вывих, n (%)	39 (68,4%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0,027
	Дисплазия/вальгусная деформация, n (%)	16 (28,1%)	1 (33,3%)	1 (50,0%)	
	Норма, n (%)	2 (3,5%)	1 (33,3%)	1 (50,0%)	
Среди лиц с наличием дислокации					
Возраст дислокации (лет)	Me [Q1; Q3]	3,0 [2,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 5,0]	0,095
	min – max	0,0 – 14,0	5,0 – 6,0	-	

Примечание: ВМД 1А (А) – амбулаторные пациенты с врожденной формой мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с врожденной формой мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, ТБС – тазобедренный сустав.

Медиана возраста формирования дислокации ТБС в неамбулаторной группе ВМД 1А составила 3,0 [2,0; 5,0] года, в амбулаторной - 5,0 [5,0; 6,0] лет, у единственного пациента с ПКМД Р23 с дисплазией ТБС патология выявлена в 5 лет. Рентгенография ТБС достоверно чаще проводилась пациентам с врожденной формой заболевания ($p=0,005$), особенно значимы различия между неамбулаторными пациентами с ВМД 1А и пациентами с ПКМД Р23 ($p=0,009$). Также отмечена корреляция между наличием деформаций ТБС в целом при разных формах заболевания (у неамбулаторных ВМД 1А достоверно чаще – $p=0,030$) и выраженностью деформации ТБС (подвывихи и вывихи регистрируются практически только в группе больных ВМД 1А, не освоивших самостоятельную ходьбу, $p=0,027$).

3.9. Снижение минеральной плотности костной ткани

Другой актуальной проблемой костно-мышечной системы у пациентов с МДМД стало снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) (другое название - остеопороз). Диагноз «остеопороз» ставился по результатам проведенной двухэнергетической рентгеновской денситометрии при снижении Z-критерия от -2,0 и ниже. Исследование проводилось пациентам старше 6 лет. Денситометрия была выполнена 29/92 (31,5%) неамбулаторным пациентам с ВМД 1А, 5/8 (62,5%) пациентам из амбулаторной группы ВМД 1А и 4/14 (28,6%) пациентам с ПКМД Р23. Снижение минеральной плотности костной ткани было выявлено во всех группах пациентов и распределились следующим образом: у неамбулаторных больных с ВМД 1А – 24/29 (82,8%), у амбулаторных больных с ВМД 1А – 2/5 (40,0%), у лиц с ПКМД Р23 – 2/4 (50%). У пациентов, не достигших навыка самостоятельного перемещения, остеопороз формировался достоверно раньше (медиана возраста 8,5 [7,0; 12,0] лет), чем у ходячих пациентов обеих форм (16,0 [15,0; 17,0] лет при врожденной и 14 лет при поясно-конечностной форме).

3.10. Дыхательные нарушения

Дыхательные нарушения наряду с ортопедическими деформациями являются наиболее частыми осложнениями мерозинопатии. Спектр респираторных нарушений проявляется от легких рестриктивных изменений по данным спирометрии до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей применения специализированного оборудования – неинвазивной или инвазивной вентиляции легких (НИВЛ/ ИВЛ).

Респираторная патология может встречаться уже при рождении. К ней относится: гипоксия/асфиксия, инфекции нижних дыхательных путей (пневмонии и бронхопневмонии) и/или применение НИВЛ/ ИВЛ. У 10 из 76 пациентов неамбулаторной группы ВМД 1А (13,2%), у которых имеются

данные о состоянии при рождении, и у 1/14 (7,1%) пациента с ПКМД Р23 были зафиксированы дыхательные нарушения.

С пяти лет для оценки респираторных нарушений проводилось измерение функции внешнего дыхания (спирометрия). В оценку были взяты два основных показателя: функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, англ. – FVC, functional vital capacity) и пиковая объемная скорость выдоха (ПОС, англ. – PEF, peak expiratory flow). Исследование у некоторых участников проводилось неоднократно; всего проведено 69 измерений ФЖЕЛ и 49 измерений ПОС у 45 пациентов. Показатели ФЖЕЛ у неамбулаторной и амбулаторной групп пациентов с ВМД 1А были сходными: медиана составила 47% (10% – 104%) и 52% (17% – 89%) соответственно. Пациенты с ПКМД Р23 также имели снижение дыхательной функции, медиана ФЖЕЛ составила 73% (54% - 109%). Параметры ПОС распределились иным образом: 54,5% (от 16% до 82%) у неходячих пациентов с ВМД 1А, 89% (от 14% до 100%) у амбулаторных пациентов с ВМД 1А, 97% (от 61% до 111%) у больных ПКМД Р23. Таким образом, показатели ФЖЕЛ достоверно были снижены у обеих групп пациентов с врожденной формой заболевания по сравнению с пояснично-конечностной формой ($p=0,003$), а показатели ПОС достоверно отличались не по форме заболевания, а по наличию амбулаторного статуса и были выше у ходячих пациентов ($p<0,001$). Однако стоит отметить, что у многих пациентов детского возраста не удалось достоверно оценить скоростные показатели функции внешнего дыхания, к которым также относится ПОВ. На рисунке 22 представлены индивидуальные показатели ФЖЕЛ пациентов у пациентов разного возраста.

Несмотря на то, что в динамике у многих пациентов показатели спирометрии ухудшались, не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между возрастом и параметрами ФВД, при этом прослеживалась тенденция к снижению ФЖЕЛ ($p=0,051$). Значимых изменений ПОС по мере взросления больных ($p=0,520$) не отмечалось.

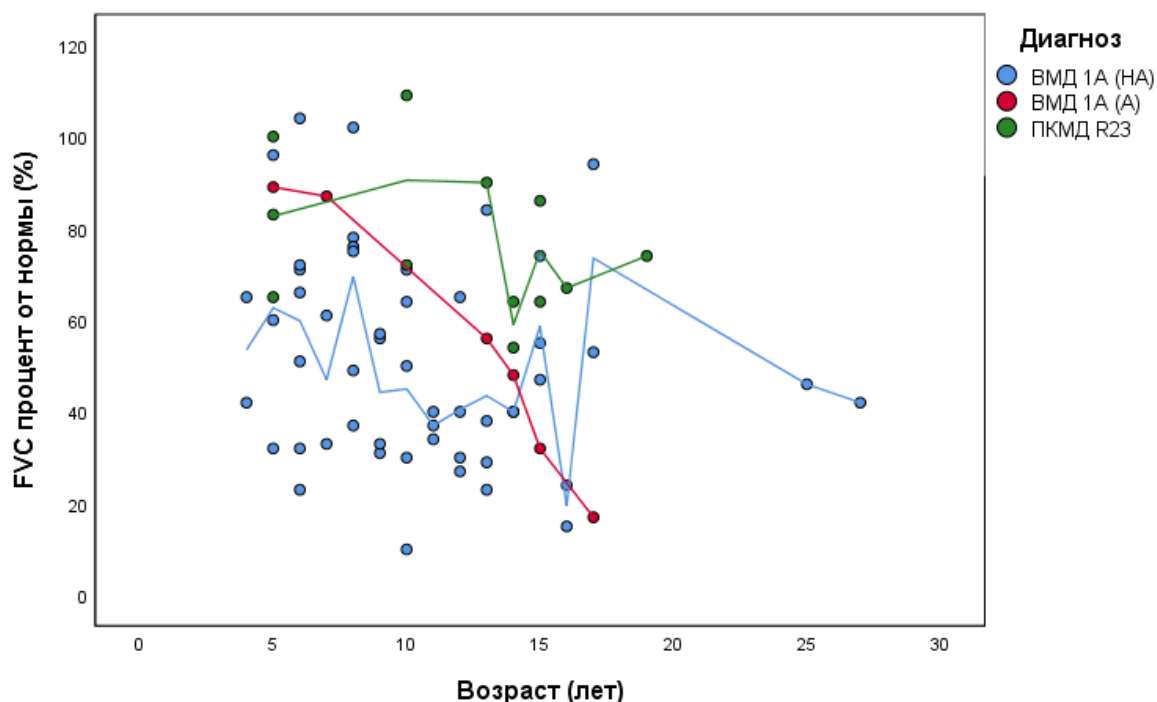


Рисунок 22 – Показатели ФЖЕЛ (FVC) у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. *Примечание:* ВМД 1А (НА) – неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, ВМД 1А (А) – пациенты с ВМД 1А, имевшие амбулаторный статус в анамнезе, ПКМД R23 – поясно-конечностная мышечная дистрофия тип 23

На дыхательную функцию пациентов влияло наличие деформации позвоночного столба. Мы оценили 55 случаев, при которых были доступны данные о ФЖЕЛ и угле Кобба в одном и том же возрасте. В результате получена значимая высокая обратная корреляция между этими показателями: коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,747$, уровень значимости $p < 0,001$ (рисунок 23). Все пациенты со сколиозом 3 и 4 степени имели выраженные нарушения дыхательной функции; чем больше был угол сколиоза по Коббу, тем ниже регистрировалась ФЖЕЛ.

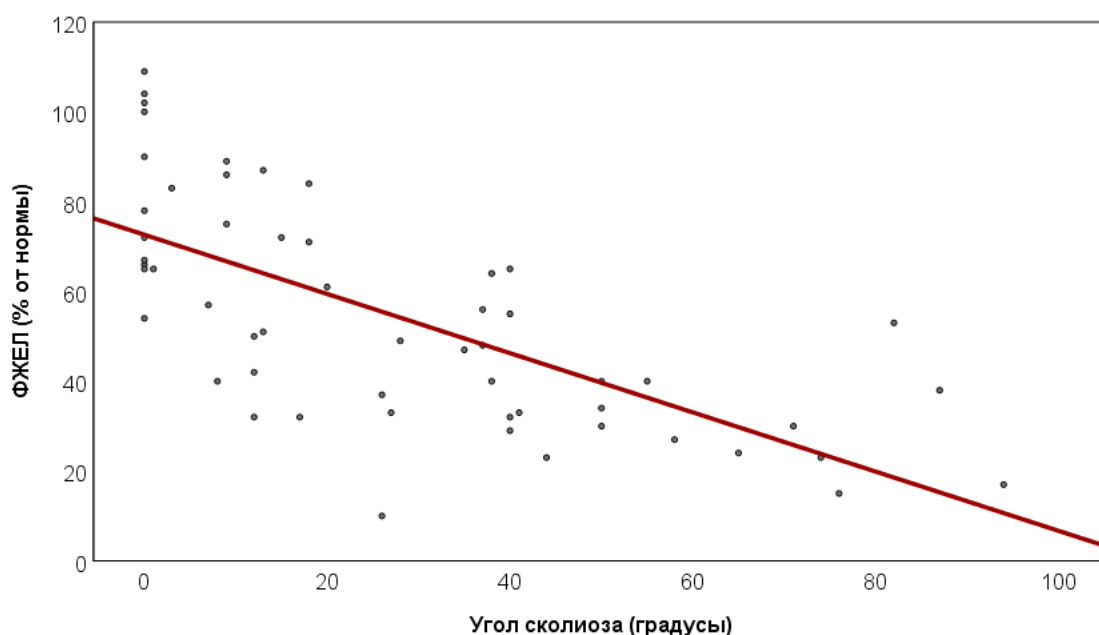


Рисунок 23 – Корреляция функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и угла Кобба у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

Одним из маркеров респираторной недостаточности были частые инфекции нижних дыхательных путей. Под частыми инфекциями нижних дыхательных путей понимались повторные бронхиты и/или пневмонии у пациентов. Все случаи заболеваний относились к пациентам с врожденной формой заболевания, не освоивших навык самостоятельной ходьбы. Пик заболеваемости бронхитами и пневмониями пришелся на первые три года жизни, затронув 28/76 (36,8%) детей. Показатель заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей с 0 до 3 лет у неходячих пациентов достоверно выше, чем у амбулаторных сверстников с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией ($p=0,002$). Во все другие возрастные периоды бронхиты и/или пневмонии в группе неамбулаторных пациентов с ВМД 1А регистрировались реже и не показали статистически значимой разницы по сравнению с другими формами заболевания (рисунок 24).

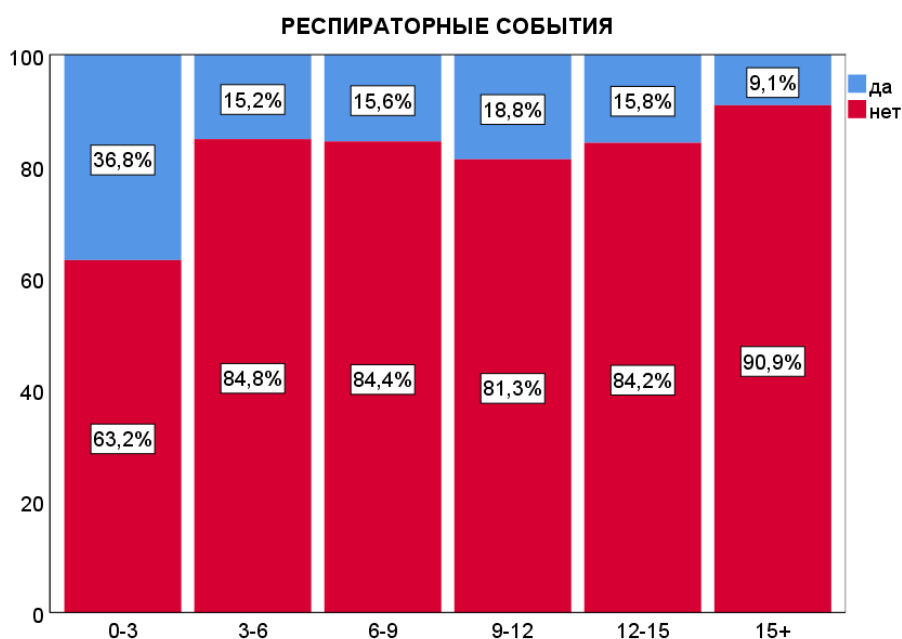


Рисунок 24 – Доля пациентов неамбулаторной группы ВМД 1А, перенесших инфекции нижних дыхательных путей в разные возрастные периоды.

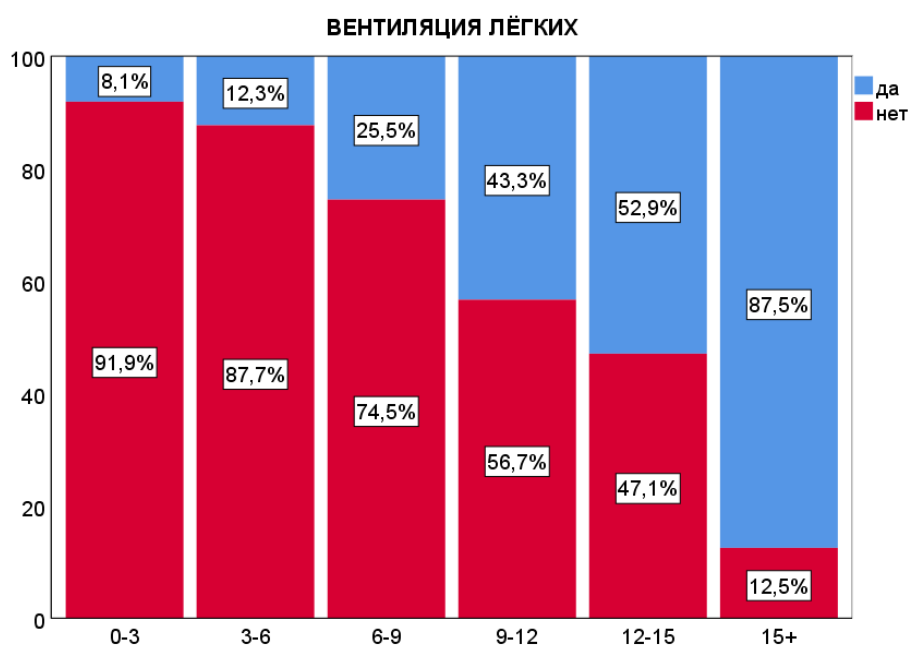


Рисунок 25 – Доля пациентов неамбулаторной группы ВМД 1А, нуждающихся в инвазивной/неинвазивной вентиляции легких в разные возрастные периоды.

Оценка необходимости применения неинвазивной вентиляции легких проводилась 82 пациентам с врожденной формой заболевания и 14 пациентам с поясно-конечностной формой. По результатам проведения компьютерной пульсоксиметрии/ кардиореспираторного мониторинга на протяжении сна и

оценки КЩС крови утром после пробуждения выявлялась ночная гипоксемия и/или синдром ночного апноэ различной степени тяжести. Данные изменения и являлись показаниями к использованию респираторного оборудования.

Наиболее часто применение НИВЛ требовалось в период сна, во время бодрствования подавляющее большинство пациентов вне течения острых респираторных инфекций респираторное оборудование не использовали. Ни один пациент с ПКМД Р23 не нуждался в применении НИВЛ/ИВЛ за весь период наблюдения. У 31/82 (37,8%) человек с врожденной формой заболевания была потребность в НИВЛ, среди них был только один амбулаторный пациент – в возрасте 17 лет по данным ночной пульсоксиметрии у него была зарегистрирована ночная гипоксемия. Абсолютное большинство составили маломобильные больные; медиана возраста потребности в НИВЛ пришлась на 8 лет (от 0 до 17 лет).

Отдельно были оценены пациенты, находящиеся на постоянной респираторной поддержке путем ИВЛ или НИВЛ (не менее 16 часов сутки \geq 14 дней подряд при отсутствии острой обратимой болезни и исключая оперативное вмешательство). Данный показатель у больных нервно-мышечными заболеваниями считается критически важной точкой прогрессирования болезни и событием, при котором восстановление самостоятельной дыхательной функции невозможно. В нашей когорте в постоянной респираторной поддержке с помощью искусственной вентиляции легких нуждались 5/82 (6,1%) неамбулаторных больных с врожденной формой в возрасте от 11 месяцев до 15 лет (медиана – 9 лет).

Доля пациентов, нуждающихся в вентиляции легких (ИВЛ или НИВЛ), увеличивалась с возрастом. С учетом прогрессирующего течения заболевания все пациенты продолжали использовать дыхательное оборудование на протяжении всего периода наблюдения, ни у одного больного не возникло возможности прекратить применение НИВЛ в связи с улучшением дыхательной функции. К 12-15 годам более половины детей неамбулаторной группы ВМД 1А (9/17; 52,9%) нуждаются в вентиляции легких, а в возрасте

старше 15 лет доля лиц, которым необходимо применение дыхательного оборудования, возрастает до 87,5% (7/8) (рисунок 25).

3.11. Патология желудочно-кишечного тракта

Основной гастроэнтерологической проблемой у больных с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией были нарушения питания: белково-энергетическая недостаточность, реже - ожирение. Подробно они описаны в разделе физического развития. Также при мерозинопатии встречались следующие патологические состояния ЖКТ: диспепсия, запор, трудности жевания, дисфагия, гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), гипогликемические кризы. Чаще данные состояния регистрировались при врожденной форме заболевания. Подробная характеристика нарушений питания представлена в таблице 11.

Оценка питания и кормления проводилась у 90 пациентов с врожденной формой и у всех пациентов с поясно-конечностной формой заболевания. Трудности вскармливания при рождении (слабое сосание, поперхивания, зондовое питание) испытывали 22/90 (24,4%) детей с врожденной формой заболевания. Ослабленное жевание в какой-либо период жизни встречалось у 38/90 (42,2%) лиц с ВМД 1А, причем, у большинства больных подобные трудности возникали в первые годы жизни, что приводило к необходимости питания пюреобразной пищей. Выраженность симптомов уменьшалась к школьному возрасту, однако длительность приема пищи у большинства пациентов с ВМД 1А по-прежнему оставалась увеличенной. Ослабленное жевание, по нашему наблюдению, связано не только со слабостью жевательных мышц, но также с особенностью строения зубочелюстной системы и нарушением прикуса в связи с характерным вытянутым лицом, гипомимией. У пятой части пациентов (18/90; 20,0%) с врожденной формой заболевания нередко отмечалась дисфагия. Трудностей вскармливания,

жевания, дисфагии в неонатальном периоде жизни не наблюдалось ни у одного пациента с ПКМД Р23.

Таблица 11 – Виды нарушения питания и патологии ЖКТ у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ХАРАКТЕРИСТИКИ		ВМД 1А	ПКМД Р23	Уровень значимости (p)
Трудности вскармливания	Да, n (%)	22/90 (24,4%)	0/14 (0,0%)	0,037
	Нет, n (%)	68/90 (75,6%)	14/14 (100,0%)	
Трудности жевания	Да, n (%)	38/90 (42,2%)	0/14 (0,0%)	0,002
	Нет, n (%)	52/90 (57,8%)	14/14 (100,0%)	
Дисфагия	Да, n (%)	18/90 (20,0%)	0/14 (0,0%)	0,121
	Нет, n (%)	72/90 (80,0%)	14/14 (100,0%)	
Диспепсия	Да, n (%)	18/64 (28,1%)	0/13 (0,0%)	0,031
	Нет, n (%)	46/64 (71,9%)	13/13 (100,0%)	
Запор	Да, n (%)	39/64 (60,9%)	1/13 (7,7%)	<0,001
	Нет, n (%)	25/64 (39,1%)	12/13 (92,3%)	
ГЭРБ	Да, n (%)	9/64 (14,1%)	1/13 (7,7%)	1,000
	Нет, n (%)	55/64 (85,9%)	12/13 (92,3%)	
Гипогликемические эпизоды	Да, n (%)	14/61 (23,0%)	0/11 (0,0%)	0,107
	Нет, n (%)	47/61 (77,0%)	11/11 (100,0%)	
Возраст начала гипогликемических эпизодов	Me [Q1; Q3]	4,5 [2,0; 6,0]	-	NA
	min - max	0,0 – 10,0	-	
Необходимость установки гастростомы	Да, n (%)	9/90 (10,0%)	0/14 (0,0%)	0,605
	Нет, n (%)	81/90 (90,0%)	14/14 (100,0%)	
Возраст потребности в гастростоме	Me [Q1; Q3]	10,0 [7,0; 11,0]	-	NA
	min - max	3,0 – 15,0	-	

Примечание: ГЭРБ – гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

Оценка состояния ЖКТ проводилась на основании жалоб, осмотра гастроэнтеролога, УЗИ органов брюшной полости, при необходимости

проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Исследования проведены 64 пациентам с ВМД 1А и 13 пациентам с ПКМД Р23. 18/64 (28,1%) человек с ВМД 1А жаловались на диспепсию. Чаще отмечались запоры: у 39/64 (60,9%) больных с ВМД 1А и у 1/13 (7,7%) больных с ПКМД Р23. ГЭРБ при мерозинопатии встречалась значительно реже: у 9/64 (14,1%) пациентов с ВМД 1А и у 1/13 (7,7%) пациентов с ПКМД Р23. В единичных случаях были диагностированы желчекаменная болезнь и жировая болезнь печени.

У пациентов с ВМД 1А нередко отмечалось нарушение углеводного обмена, которое проявлялось в виде бессимптомной гипогликемии (1/14 (7,1%)) или кетонурии (1/14 (7,1%)), также наблюдались гипогликемические кризы. В общей сложности у 14/61 (23,0%) пациентов с врожденной формой заболевания отмечалось снижение уровня глюкозы в крови с или без клинических проявлений, при поясно-конечностной форме подобных состояний не отмечалось. Гипогликемические кризы проявлялись выраженной слабостью, сонливостью, потливостью, учащенным сердцебиением, тошнотой и/или рвотой. Частота кризов варьировала от 2 раз в месяц до 1 раза в год. Данные состояния возникали обычно в дошкольном или младшем школьном возрасте, медиана возраста составила 4,5 [2,0; 6,0] лет. Все эпизоды были купированы употреблением сладких напитков или продуктов, двум пациентам потребовалось внутривенное введение глюкозы. Гипогликемические кризы всегда возникали утром натощак после длительного перерыва в приеме пищи, в большинстве случаев на фоне течения ОРИ или повышенной физической нагрузки. У одного пациента была отмечена только кетонурия во время прохождения курсов двигательной реабилитации при нормальном уровне глюкозы в крови и хорошем самочувствии. В дни обычной физической нагрузки изменений в общем анализе мочи не наблюдалось.

Показания к установке гастростомы имелись у 9/90 (10,0%) человек с врожденной формой заболевания. Ни один пациент с ПКМД Р23 не нуждался в данном вмешательстве. Необходимость кормления через гастростомическую

трубку определялась дисфагией с высоким риском аспирации пищи и/или тяжелой недостаточностью питания. Возраст появления показаний к установке гастростомы составил 10,0 лет (от 3 до 15 лет). Однако несмотря на рекомендации диетолога и гастроэнтеролога, гастростома была установлена не всем пациентам из-за сниженного комплаенса и негативного отношения к данной манипуляции.

Статистически значимых различий в проявлениях патологии ЖКТ у неамбулаторных и амбулаторных пациентов врожденной формы мерозин-дефицитной мышечной дистрофии не было, зато регистрировалась достоверно более высокая частота трудностей вскармливания ($p=0,037$), затрудненного жевания ($p=0,002$), диспепсии ($p=0,031$), запоров ($p<0,001$) при ВМД 1А в целом по сравнению с ПКМД Р23.

3.12. Кардиологическая патология

Еще одним органом, который может страдать при мерозинопатии, является сердце. С целью выявления кардиологической патологии пациентам проводилась ЭКГ (86/100 (86%) больным с ВМД 1А и 13/14 (92,8%) больным с ПКМД Р23), эхокардиография (ЭхоКГ) (80/100 (80%) с ВМД 1А и 11/14 (78,6%) с ПКМД Р23), суточное мониторирование сердечного ритма (28/100 (28%) с ВМД 1А, 6/14 (42,9%) с ПКМД Р23), при необходимости назначалась консультация кардиолога. Всего какие-либо отклонения со стороны сердца встречались у 72/88 (81,8%) лиц с врожденной и у 12/13 (92,3%) лиц с поясно-конечностной формой заболевания. Однако, в подавляющем большинстве случаев изменения были незначительными и не требовали специфического лечения. Нередко отмечалось сочетание нескольких нарушений у одного пациента. По результатам проведенного обследования различий в амбулаторной и неамбулаторной группах врожденной формы мерозин-дефицитной мышечной дистрофии не наблюдалось.

График 26 демонстрирует спектр кардиологической патологии у больных мерозинопатией.



Рисунок 26 – Патология сердца у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

По данным ЭКГ и/или суточного мониторинга сердечного ритма наиболее часто выявлялась синусовая тахикардия (у 63/86 (73,3%) больных врожденной формой и у 6/13 (46,2%) больных поясно-конечностной формой), причем в 27/86 (31,4%) случаях при ВМД 1А и в 1/13 (7,7%) случае при ПКМД Р23 она сочеталась с нарушениями процессов реполяризации. Медиана возраста выявления синусовой тахикардии составила 3,0 [2,0; 7,5] года при врожденной и 5,0 [5,0; 13,0] лет при поясно-конечностной формах. Второй по

частоте встречаемости патологией сердечного ритма был несинусовый (предсердный) ритм и миграция водителя ритма. Данная патология зафиксирована у 14/86 (16,3%) пациентов с ВМД 1А (медиана возраста 7,0 [6,0; 10,0] лет) и у 3/13 (23,1%) лиц с ПКМД Р23 (медиана возраста 5,0 [1,0; 15,0] лет). Нарушения проводимости встречались реже: у 6/86 (7,0%) детей с ВМД 1А в возрасте 7,0 [6,0; 12,0] лет и у 2/13 (15,4%) детей с ПКМД Р23 в возрасте 14,5 [14,0; 15,0] лет. Патология проводимости была представлена атриовентрикулярной блокадой 1 степени, нарушением внутрижелудочковой проводимости и блокадами ножек пучка Гиса и ветвей левой ножки. В единичных случаях у пациентов отмечались удлинение интервала QT, а также наджелудочковая экстрасистолия с представленностью менее 15% в сутки (прогностически благоприятная). Эти изменения составили в совокупности 4/86 (4,7%) случаев при врожденной форме и 3/13 (23,1%) при поясно-конечностной форме. У одного пациента с врожденной формой заболевания в возрасте 17 лет была зарегистрирована пароксизмальная тахикардия неуточненная, была рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение с целью проведения электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ) и радиочастотной абляции (РЧА), однако рекомендации не были выполнены.

По результатам проведенной ЭхоКГ чаще всего регистрировались дисфункции митрального и/или трикуспидального клапанов сердца: у 15/80 (18,8%) пациентов с ВМД 1А и у 3/11 (27,3%) пациентов с ПКМД Р23. Чаще клапанные дисфункции были зафиксированы в 2,0 [1,0; 10,0] года у детей с врожденной формой и в 11,0 [1,0; 13,0] лет у детей с поясно-конечностной формой. У части пациентов с врожденной и поясно-конечностной формами была обнаружена дилатация левого желудочка, в 7/80 (8,8%) и 2/11 (18,2%) случаев соответственно. При ВМД 1А патология была обнаружена в 8,0 [4,0; 10,0] лет, при ПКМД Р23 в 14 лет у обоих пациентов. У 3/80 (3,8%) детей с врожденной формой при проведении ЭхоКГ отмечалась гипертрофия миокарда левого желудочка, медиана возраста составила 3,0 [3,0; 8,0] года, у

пациентов с поясно-конечностной формой заболевания таких изменений не выявлено. Другие нарушения структуры сердца были представлены дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, погранично узкой аортой и субаортальным фибромышечным валиком. Данные изменения встречались в 5/80 (6,3%) случаях при ВМД 1А и в 2/11 (18,2%) случаях при ПКМД Р23.

В целом не отмечено статистически значимых различий в представленности и частоте патологии сердца при разных формах заболевания.

Некоторым больным была назначена специфическая терапия, направленная на коррекцию кардиологических нарушений. Всего лечение получали 12/100 (12%) пациентов: 11/86 (12,8%) с врожденной формой и 1/14 (7,1%) с поясно-конечностной формой заболевания. Среди назначаемых препаратов были ивабрадин, бисопролол, периндоприл в монотерапии или в сочетании.

3.13. Патология почек

Учитывая мультисистемность патологии, нами была также оценена функция почек у больных мерозин-дефицитной мышечной дистрофией посредством проведения биохимического анализа крови (мочевина, креатинин), общего анализа мочи и УЗИ почек (64/100; 64% пациентов с ВМД 1А и 9/14; 64,3% пациентов с ПКМД Р23). По данным лабораторных исследований, значимых отклонений получено не было. В совокупности у 28/100 (28%) больных с ВМД 1А и у 3/14 (21,4%) больных с ПКМД Р23 были изменения со стороны почек.

Наиболее частой патологией при проведении ультразвукового исследования структурные аномалии почек (пиелоектазия, расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), глубокое расщепление или удвоение ЧЛС). На их долю пришлось 17/64 (26,6%) случаев с врожденной формой и 2/9 (22,2%) случаев с поясно-конечностной формой заболевания. Аномальное

расположение почек (нефроптоз, ротация) встречалось у 8/64 (12,5%) пациентов с ВМД 1А и у 1/9 (11,1%) пациента с ПКМД Р23. Наличие конкрементов в почках было зафиксировано у 6/64 (9,4%) лиц с врожденной и 1/9 (11,1%) больного с поясно-конечностной формой. Хроническая болезнь почек была установлена у 2/64 (3,1%) детей, оба имели врожденную форму заболевания. У одного пациента с нарушением функции почек отмечалась пиелокаликоектазия и пузырно-мочеточниковый рефлюкс, в связи с чем была проведена эндоскопическая коррекция. У второго пациента диагностирован гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом. Согласно нашим данным, не было достоверных различий в представленности нефрологической патологии у пациентов с разными формами заболевания.

3.14. Летальный исход

За время наблюдения умерли 6 пациентов с врожденной формой заболевания, что составило 6% (6/100) от ВМД 1А и 4,4% (6/114) от всей выборки. Все пациенты имели врожденную форму заболевания и никогда не могли ходить. Средний возраст наступления летального исхода составил 6,0 лет; самый младший ребенок погиб в 10 месяцев от острой дыхательной недостаточности на фоне инфекции нижних дыхательных путей; самый старший ребенок умер в 13,5 лет также от острой дыхательной недостаточности на фоне пневмонии, ребенок в течение четырех лет был носителем трахеостомы и находился на ИВЛ более 16 ч в сутки. У двух других умерших детей причиной смерти также стала острая дыхательная недостаточность, а у двух пациентов причина смерти не известна. При анализе потенциальных предикторов летального исхода единственным значимым фактором оказались частые респираторные инфекции нижних дыхательных путей ($p=0,025$). Корреляций с генетическими факторами не получено.

3.15. Диагностические маркеры мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

3.15.1. Уровень активности креатинфосфокиназы

Уровень активности КФК оценивался у всех пациентов. У многих пациентов анализ проводился неоднократно, у других – минимум один раз и не всегда в дебюте заболевания. При врожденной форме заболевания медиана максимального показателя активности КФК составила 2416,5 [1004,0; 3637,5] Ед/л, при поясно-конечностной форме - 2022,5 [1005,0; 4032,0] Ед/л. Максимальные уровни активности КФК при ВМД 1А были зафиксированы на первом году жизни, а наибольшим результатом был 14728 Ед/л, выявленный у пациентки в возрасте 1 года после курса массажа. У лиц с ВМД 1А уровень активности КФК после одного года жизни прогрессивно снижался, у некоторых он достиг нормальных значений к школьному возрасту. После 7 лет ни у одного пациента с ВМД 1А не было зарегистрировано показателя свыше 1000 Ед/л. При ПКМД Р23 медиана максимального показателя активности КФК была на уровне 2022,5 [1005,0; 4032,0] Ед/л. Максимальный результат регистрировался в среднем в 5,0 [3,0; 12,0] лет, наибольший уровень - 5030 Ед/л - был выявлен у ребенка в 4 года. Пациенты с поясно-конечностной формой на всем протяжении наблюдения имели показатели активности КФК выше референсных значений.

3.15.2. Электронейромиография

Полное электронейромиографическое исследование (ЭНМГ), включающее как стимуляционную, так и игольчатую миографию, проведено 57 пациентам с ВМД 1А и 8 пациентам с ПКМД Р23. У всех пациентов (100%) были выявлены первично-мышечные изменения, которые характеризовались снижением амплитуд М-ответов, снижением амплитуд и длительности ПДЕ,

расположением турно-амплитудного анализа ниже границ нормального распределения.

3.15.3.МРТ головного мозга

Магнитно-резонансная томография головного мозга проведена 84/114 (73,7%) пациентам. Патологические изменения, такие как лейкопатический паттерн, структурные мальформации головного мозга и выраженная вендрикуломегалия, в общей сложности были обнаружены у 80/84 (95,2%) лиц. Медиана возраста проведения исследования у пациентов с ВМД 1А составила 2,0 [1,0; 4,0] года, у больных ПКМД Р23 - 7,0 [5,0; 13,0] лет. Наиболее частым изменением на МРТ головного мозга был так называемый лейкопатический паттерн – диффузное повышение сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR. Он регистрировался у подавляющего числа лиц (80/84; 95,2%) и не был выявлен только у четырех пациентов, исследование которым проведено на первом году жизни (таблица 12). Наличие лейкопатии не коррелировало со снижением интеллекта, РАС, эпилепсией и тяжестью двигательных нарушений ($p=1,000$). Структурные мальформации головного мозга обнаружены у 5/84 (6%) человек: в четырех случаях проявлялись двусторонней затылочной лиссэнцефалией (пахигирией) (рисунок 13), у одного пациента - двусторонней булыжниковой мальформацией (ранее именуемая лиссэнцефалией 2 типа). Всего один пациент с кортикальной мальформацией страдал эпилепсией, один имел патологическую ЭЭГ, у двоих человек электроэнцефалографические характеристики соответствовали норме, пациенту с двусторонней булыжниковой мальформацией ЭЭГ не проводилась. Выраженное расширение боковых желудочков в сочетании с клинической картиной гидроцефалии отмечалось у 2/84 (2,4%) больных, в обоих случаях проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Статистически значимой разницы между наличием каких-либо МР-изменений и формой заболевания не получено (таблица 12).

Таблица 12 – Патологические изменения на МРТ головного мозга у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ХАРАКТЕРИСТИКИ		ВМД 1А (100 пациентов)	ПКМД Р23 (14 пациентов)	Уровень значимости (р)
МРТ головного мозга	Выполнено, n (%)	72/100 (72,0%)	12/14 (85,7%)	0,349
	Не выполнено, n (%)	28/100 (28,0%)	2/14 (14,3%)	
Среди лиц с выполненной МРТ головного мозга				
Возраст проведения МРТ головного мозга	Me [Q1; Q3]	2,0 [1,0; 4,0]	7,0 [5,0; 13,0]	0,003
	min – max	0,0 – 15,0	1,0 – 15,0	
Любые патологические изменения	Да, n (%)	68/72 (94,4%)	12/12 (100,0%)	1,000
	Нет, n (%)	4/72 (5,6%)	0/12 (0,0%)	
Лейкопатия	Да, n (%)	68/72 (94,4%)	12/12 (100,0%)	1,000
	Нет, n (%)	4/72 (5,6%)	0/12 (0,0%)	
Мальформация коры головного мозга	Да, n (%)	3/72 (4,2%)	2/12 (16,7%)	0,147
	Нет, n (%)	69/72 (95,8%)	10/12 (83,3%)	
Гидроцефалия	Да, n (%)	2/72 (2,8%)	0/12 (0,0%)	1,000
	Нет, n (%)	70/72 (97,2%)	12/12 (100,0%)	

При этом подтверждена зависимость возраста проведения МРТ головного мозга с наличием изменений в виде гиперинтенсивного сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR (таблица 13). У детей до года лейкопатический паттерн может не визуализироваться.

Таблица 13 – Возраст проведения МРТ головного мозга у пациентов с наличием и отсутствием паттерна лейкопатии

ХАРАКТЕРИСТИКИ		Норма (4 пациента)	Лейкопатия* (80 пациентов)	Уровень значимости (p)
Возраст проведения МРТ головного мозга	Me [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 0,5]	2,0 [1,0; 6,0]	0,010
	min – max	0,0 – 1,0	0,0 – 15,0	

* В том числе в сочетании с другими патологиями

3.15.4.МРТ мышц

МРТ мышц проведена 30/100 (30%) пациентам с врожденной и 8/12 (57,1%) пациентам с поясно-конечностной формой заболевания. Медиана возраста проведения исследования при ВМД 1А составила 3,5 [2,0; 5,0] года, самому маленькому участнику было 10 месяцев, самому взрослому – 17 лет. Рисунок 27 демонстрирует степень повреждения отдельных мышц ног при врожденной форме заболевания.

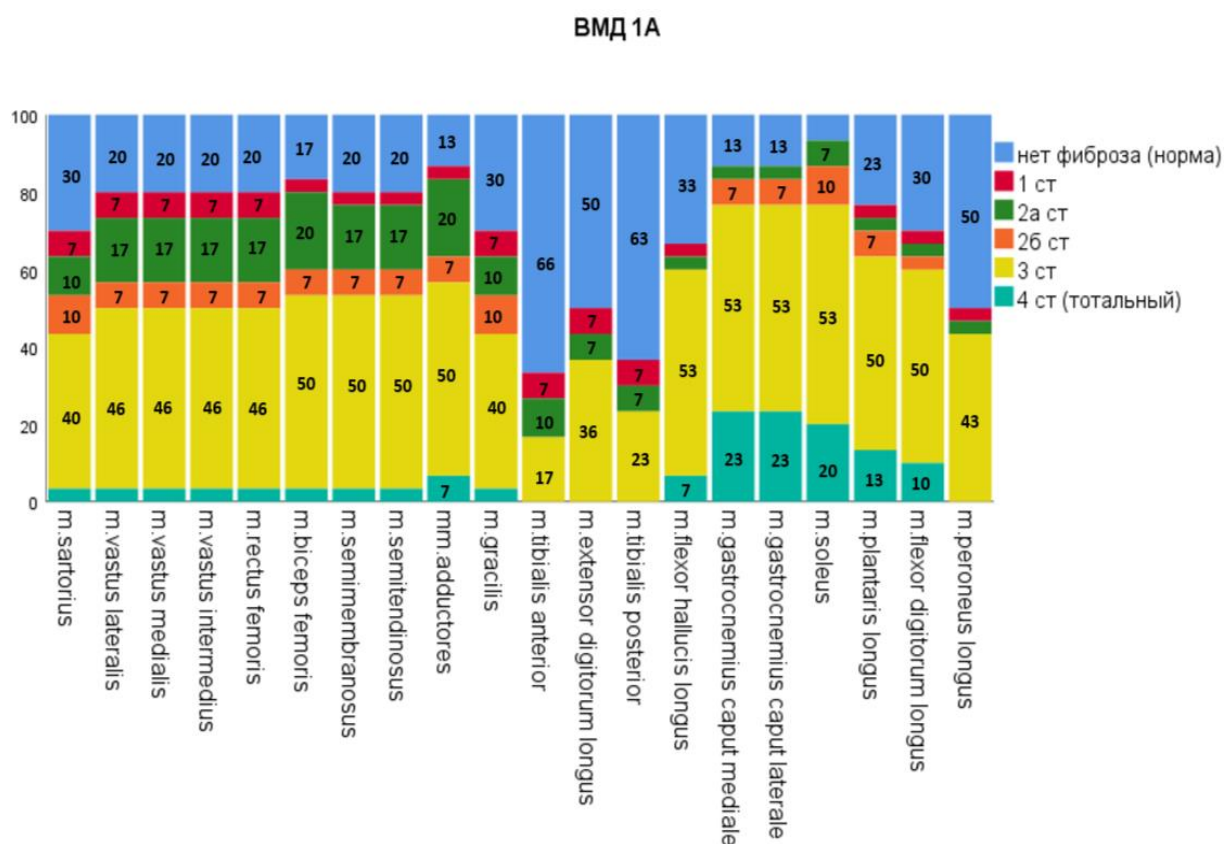


Рисунок 27 – Степень повреждения отдельных мышц ног при врожденной форме заболевания

Первоначально дегенеративный процесс затрагивал заднюю группу мышц голени, далее распространялся на остальные мышцы. В бедре диффузно страдали как передняя, так и медиальная и задняя группы мышц, но отмечалась некоторая разница в выраженности фиброза в отдельных мышцах. В наибольшей степени были вовлечены mm.adductores и m.biceps femoris, в

наименьшей – *m.sartorius* и *m.gracilis* (рисунок 27). В мышцах голени передняя и латеральная группы мышц были повреждены в меньшей степени по сравнению с задней группой ($p<0,001$). Исключение составила *m.tibialis posterior*, в которой фиброз был менее выражен. Наиболее вовлеченными в процесс фиброза были *m.soleus*, *m.gastrocnemius*.

При поясно-конечностной форме изменения в мышцах ног были менее выражены. Передняя группа мышц бедра была вовлечена в патологический процесс достоверно реже, чем при врожденной форме ($p=0,014$), а степень выраженности фиброза в задней группе мышц голени была достоверно меньше ($p=0,005$). В бедре фиброз чаще наблюдался в *m.biceps* и *m.adductores*, в голени – в *m.soleus*, *m.gastrocnemius*. Меньше всего патологический процесс затронул *m.sartorius* и *m.gracilis* в бедре, а также *m.tibialis anterior* и *m.tibialis posterior* в голени. Наблюдалась характерная МР-картина: относительно сохранные мышцы передней группы бедра и голени и фиброзированные мышцы задней поверхности ног (рисунок 28).

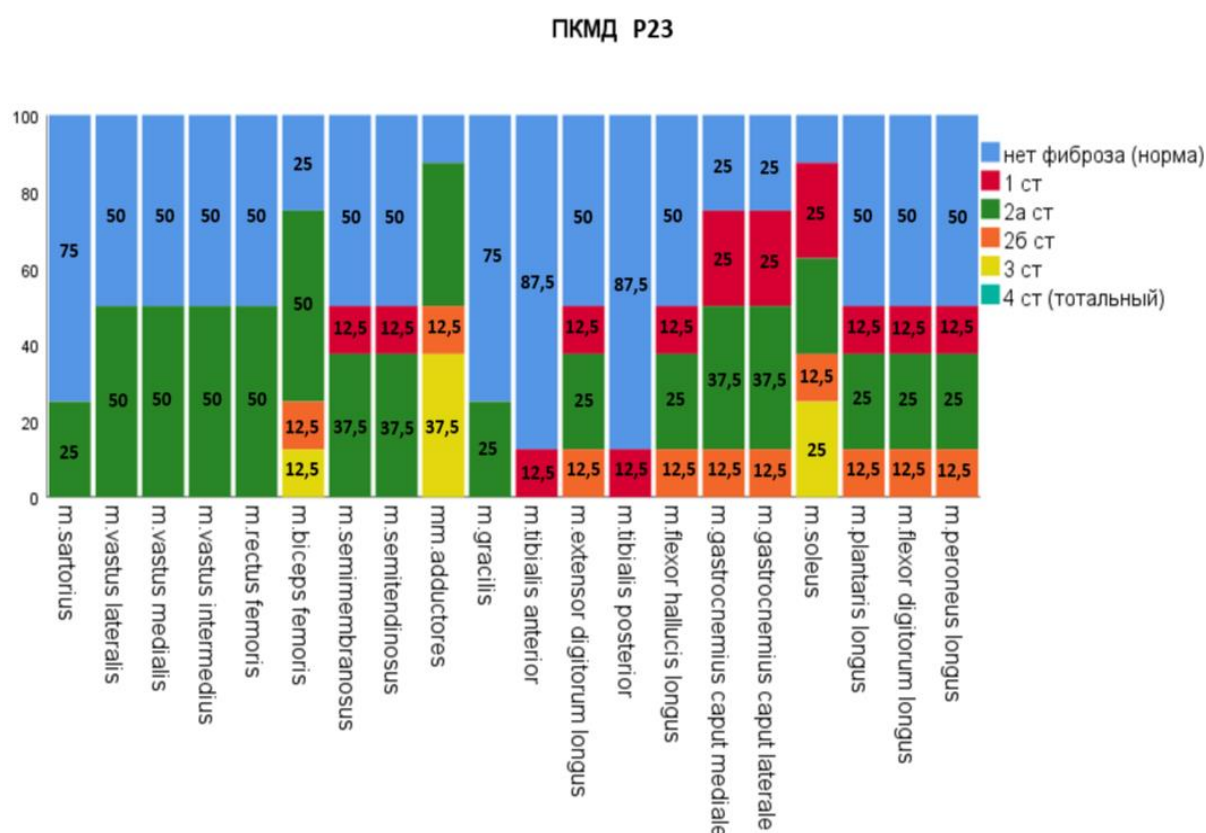


Рисунок 28 – Степень повреждения отдельных мышц ног при поясно-конечностной форме заболевания

На рисунке 29 представлены МР-изображения мышц нижних конечностей пациентов с разными формами заболевания и с разным функциональным статусом. Очевидны значительные различия в степени выраженности фиброза у пациентов одного возраста с ВМД 1А (неамбулаторный пациент) и ПКМД Р23 (рисунок 29 А, Б). У амбулаторных лиц с врожденной формой заболевания МРТ мышц нижних конечностей имеет промежуточную картину между тяжелым течением ВМД 1А и ПКМД Р23 (рисунок 29 В).

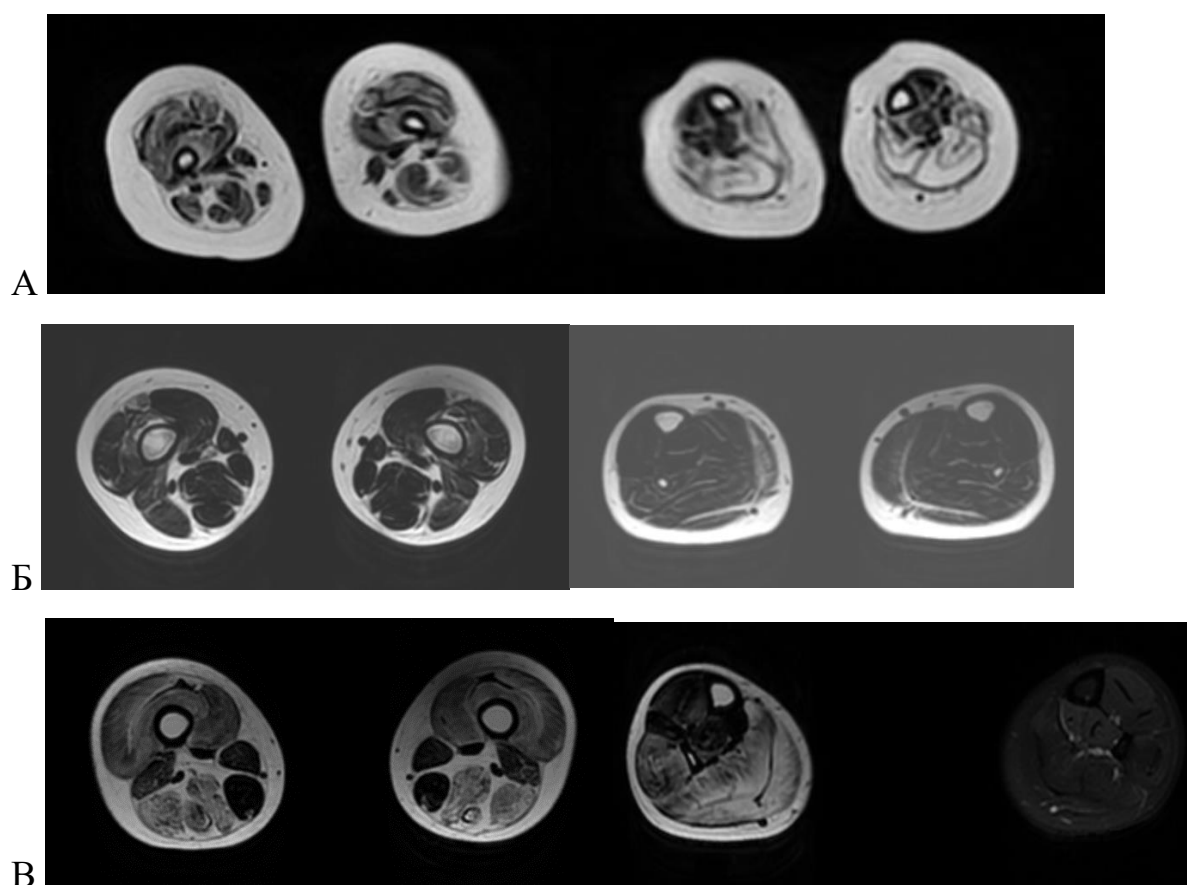


Рисунок 29 – МРТ мышц нижних конечностей. А. T2 fat ВИ неамбулаторной пациентки 5 лет с ВМД 1А (максимальный двигательный навык – сидит посаженная). Определяется диффузное поражение мышц бедра и голени с наибольшим вовлечением mm.gastrocnemius, m. soleus, m. plantaris longus, m. flexor digitorum longus. Б. T2 water ВИ пациента 5 лет с ПКМД Р23. Отмечается изменение сигнала от mm. adductores, m.gastrocnemius и m. soleus. В. T2 fat ВИ амбулаторной пациентки 13 лет с ВМД 1А. Диффузное вовлечение мышц бедра и голени с сохранностью m.sartorius и m. gracilis.

Также для сравнения представлены МР-изображения пациентки Д. 2 лет с ВМД 1А с дебютом заболевания с рождения, максимальным достигнутым двигательным навыком которой является самостоятельное сидение, и пациента Г. 14 лет с ПКМД Р23 с дебютом заболевания с 16 месяцев и сохранными моторными навыками. У пациента Г. даже с анамнезом заболевания более 12 лет остаются полностью сохранными мышцы голени и определяется дегенерация только задних мышц бедра (рисунок 30Б), тогда как у пациентки с врожденной формой и тяжелыми двигательными нарушениями за два года сформировался диффузный фиброз мышц бедра и задней группы мышц голени (рисунок 30А).

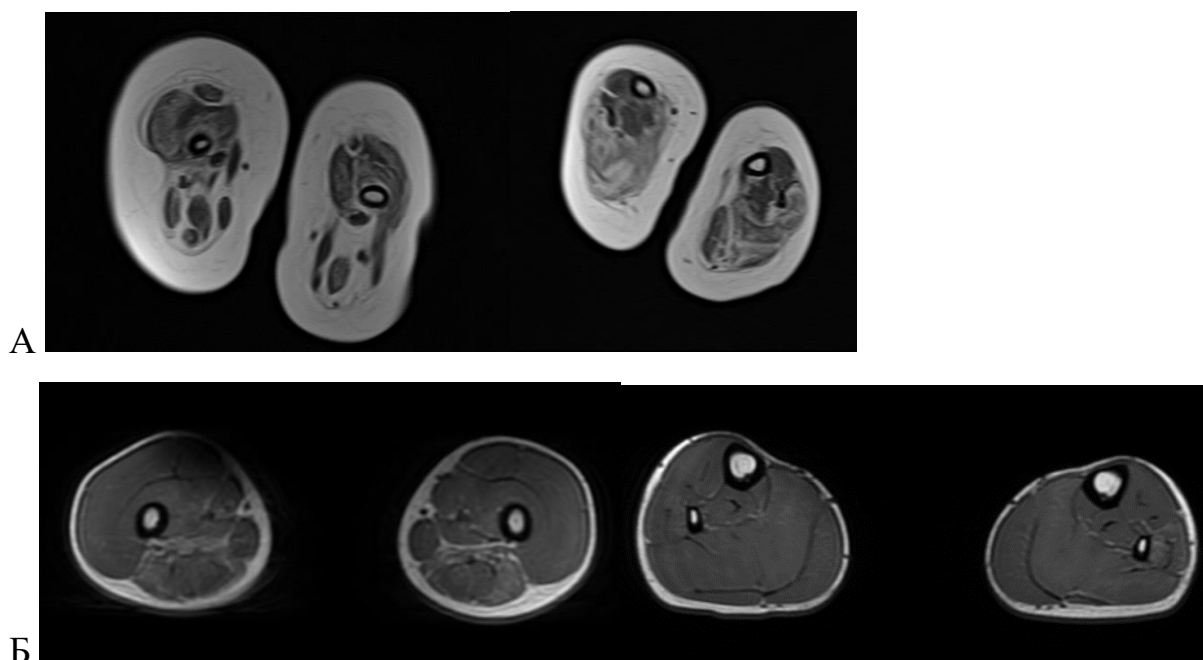


Рисунок 30 – МРТ мышц нижних конечностей. А. T1 ВИ неамбулаторной пациентки 2 лет с ВМД 1А. Определяется изменение сигнала диффузно от всех мышц бедра, а также m.gastrocnemius, m. soleus, m. plantaris longus, m. flexor digitorum longus. Б. T1 ВИ пациента 14 лет с ПКМД Р23. Картина жировой дегенерации задней группы мышц бедра, мышцы голени сохранены.

3.15.5. Биопсия мышечной ткани

С целью уточнения диагноза некоторым пациентам проводилась биопсия мышечной ткани: оценивалась структура мышечных волокон посредством

электронной микроскопии, а также проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к различным компонентам мышечной ткани. Всего исследование выполнено 20/114 (17,5%) пациентам: 18/100 (18%) с врожденной формой заболевания и 2/14 (14,3%) пациентам с поясно-конечностной формой. У подавляющего числа больных (19/20, 95%) выявлены дистрофические изменения в мышечной ткани (участки некроза, регенерации, хронического воспаления и фиброза), у одного человека в мышечном биоптате отмечалась пучковая атрофия. Результаты иммуногистохимии (ИГХ) были различны. У 9/20 (45,0%) лиц определялось тотальное отсутствие мерозина (ламинина- $\alpha 2$), все имели врожденную форму заболевания, один пациент мог ходить самостоятельно. Среди 4/20 (20,0%) человек с частичным дефицитом мерозина один имел поясно-конечностную форму, трое были тяжелыми неамбулаторными пациентами. У 4/20 (20%) лиц реакция на мерозин была положительная (все – неамбулаторные ВМД 1А). У двух пациентов (2/20, 10%) ламинин- $\alpha 2$ не исследовался (рисунок 31).

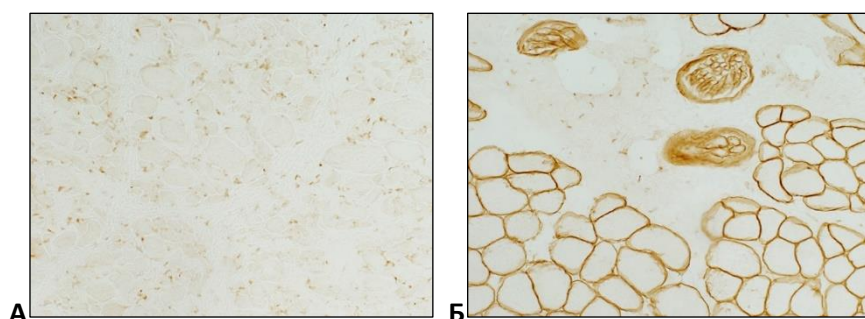


Рисунок 31 – Биопсия мышечной ткани (иммуногистохимическое исследование). А. Определяется тотальное отсутствие мерозина в базальной мембране мышечных волокон. Б. Контроль.

Среди пациентов с врожденной формой заболевания только один человек был из амбулаторной группы, при этом у него выявлены дистрофические изменения в сочетании с полным отсутствием мерозина. Только двум лицам с поясно-конечностной формой заболевания была проведена биопсия с ИГХ, в одном случае мерозин не исследовался, во втором – присутствовал частично.

Статистически значимой разницы между результатами пациентов ВМД 1А и ПКМД Р23 не получено, по всей видимости, из-за малой выборки пациентов (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты биопсии мышечной ткани у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ХАРАКТЕРИСТИКИ		ВМД 1А	ПКМД Р23	Уровень значимости (p)
Биопсия мышц	Выполнена, n (%)	18/100 (18,0%)	2/14 (14,3%)	1,000
	Не выполнена, n (%)	82/100 (82,0%)	12/14 (85,7%)	
Среди лиц с выполненной биопсией				
Тип биоптата	Дистрофические изменения, мерозин не исследовался	1/18 (5,6%)	1/2 (50,0%)	0,205
	Дистрофические изменения, мерозин присутствует	4/18 (22,2%)	0 (0,0%)	
	Дистрофические изменения, тотальное отсутствие мерозина	9/18(50,0%)	0 (0,0%)	
	Дистрофические изменения, частичное отсутствие мерозина	3/18 (16,7%)	1/2 (50,0%)	
	Пучковая атрофия, тотальное отсутствие мерозина	1/18 (5,6%)	0 (0,0%)	

3.16. Генетические варианты мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и корреляция генотипа и фенотипа

112/114 (98,2%) пациентам диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии поставлен на основании результатов генетического обследования, 2/114 (1,8%) пациентам – на основании иммуногистохимического анализа биоптата. Среди методов генетического исследования применялись: полногеномное секвенирование, клиническое и полное экзомное секвенирование, секвенирование по панели генов, включающей ген *LAMA2*, секвенирование гена *LAMA2*, поиск вариантов, найденных у сибса (прямое секвенирование), хромосомный микроматричный анализ (таблица 15). У

подавляющего большинства пациентов диагноз был верифицирован на основании одного из видов секвенирования нового поколения (англ. - next generation sequencing, NGS), причем, чаще посредством анализа панели генов (44/112; 39,2%). Только 6/112 (5,4%) потребовалось проведение хромосомного микроматричного анализа (ХМА) для установления диагноза.

Таблица 15 – Методы генетического исследования, проведенные пациентам с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ХАРАКТЕРИСТИКИ		ПАЦИЕНТЫ
Генетическое подтверждение диагноза	Да, n (%)	112 (98,2%)
	Нет, n (%)	2 (1,8%)
<i>Среди лиц с генетически подтвержденным диагнозом</i>		
Метод генетического подтверждения диагноза	Полногеномное секвенирование, n (%)	7 (6,3%)
	Экзомное секвенирование, n (%)	29 (25,9%)
	NGS панель, n (%)	44 (39,2%)
	ХМА, n (%)	2 (1,8%)
	Секвенирование гена <i>LAMA2</i> , n (%)	11 (9,8%)
	Секвенирование мутаций сибса, n (%)	15 (13,4%)
	Полный геном + ХМА, n (%)	1 (0,9%)
	Клинический/полный экзом + ХМА, n (%)	2 (1,8%)
	NGS панель + ХМА, n (%)	1 (0,9%)
Аллели	Гетерозигота, n (%)	87 (77,7%)
	Гомозигота, n (%)	25 (22,3%)

Примечание: NGS – next generation sequencing, секвенирование нового поколения, ХМА – хромосомный микроматричный анализ

У 87/112 (77,7%) пациентов варианты в гене *LAMA2* находились в компаунд-гетерозиготном, у 25/112 (22,3%) – в гомозиготном состоянии. Причем, ни у одного больного с поясно-конечностной формой не встречалось гомозиготных вариантов, что достоверно отличало их от пациентов с ВМД 1А ($p=0,037$).

В гене *LAMA2* были детектированы все возможные варианты мутаций: миссенс и нонсенс варианты, варианты со сдвигом рамки считывания (фреймшифт), интронные мутации и вариации числа копий (крупные делеции и дупликации, CNV). Сочетание мутаций у отдельных больных представлено в таблице 16. Ни у одного пациента с ПКМД R23 не отмечалось двух нонсенс вариантов, а также двух вариантов со сдвигом рамки считывания или одновременного наличия нонсенс и фреймшифт мутаций, тогда как при врожденной форме такие сочетания были наиболее распространены ($p < 0,001$).

Таблица 16 – Сочетание биаллельных вариантов в гене *LAMA2* у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

ВМД 1А	ВМД 1А	ПКМД R23	Уровень значимости (p)
Миссенс + миссенс, n (%)	3/98 (3,1%)	5/14 (35,7%)	<0,001
Миссенс + нонсенс, n (%)	1/98 (1,0%)	2 /14(14,3%)	
Миссенс + фреймшифт, n (%)	5/98 (5,1%)	2/14 (14,3%)	
Миссенс + интронные, n (%)	1/98 (1,0%)	0/14 (0,0%)	
Нонсенс + нонсенс, n (%)	19/98 (19,4%)	0/14 (0,0%)	
Нонсенс + фреймшифт, n (%)	21/98 (21,4%)	0/14 (0,0%)	
Нонсенс + интронные, n (%)	9/98 (9,2%)	2/14 (14,3%)	
Нонсенс + хромосомные, n (%)	1/98 (1,0%)	0/14 (0,0%)	
Фреймшифт + фреймшифт, n (%)	21/98 (21,4%)	0/14 (0,0%)	
Фреймшифт + интронные, n (%)	9/98 (9,2%)	1/14 (7,1%)	
Фреймшифт + хромосомные, n (%)	1/98 (1,0%)	0/14 (0,0%)	
Интронные + интронные, n (%)	3/98 (3,1%)	2/14 (14,3%)	
Интронные + хромосомные, n (%)	2/98 (2,0%)	0/14 (0,0%)	
Хромосомные + хромосомные, n (%)	2/98 (2,0%)	0/14 (0,0%)	

Примечание: CNV – copy number variation, вариация числа копий

При мерозин-дефицитной мышечной дистрофии в целом практически в равной доле встречались нонсенс изменения и варианты со сдвигом рамки

считывания, они детектированы на 81 аллеле (36,2%) и 74 аллелях (33,0 %) из 224 соответственно (рисунок 32).

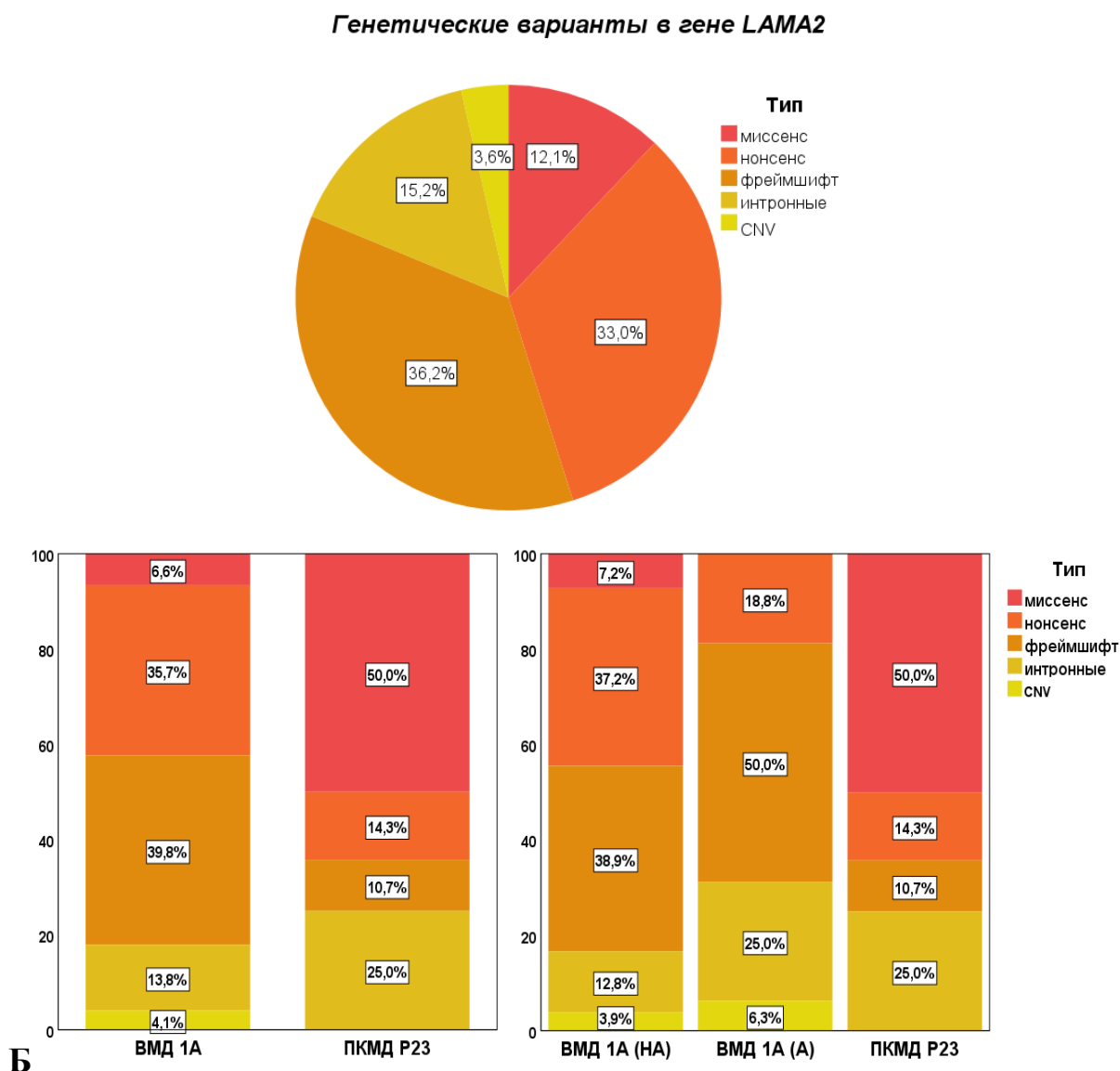


Рисунок 32 – Сочетание генетических вариантов во всей выборке, при разных формах мерозинопатии и в трех группах больных (неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, амбулаторные пациенты с ВМД 1А, ПКМД Р23).

У 34/224 (15,2%) пациентов обнаружены интронные мутации. Эти варианты находились в области сайтов сплайсинга, поэтому были детектированы в том числе с помощью экзомного секвенирования и секвенирования по панели генов. Также в гене *LAMA2* встречались миссенс варианты (27/224; 12,1%) и вариации числа копий ДНК (8/224; 3,6%). Наблюдалось статистически значимое различие между типами вариантов нуклеотидной последовательности при разных формах заболевания ($p=0,009$).

При врожденной форме превалировали варианты, приводящие к терминации синтеза белка мерозина: нонсенс и варианты со сдвигом рамки считывания, которые в совокупности составили 148/196 (75,5%) всех мутаций. При ПКМД P23 достоверно чаще ($p=0,009$) зарегистрированы миссенс (14/28; 50%) и интронные варианты (7/28; 25%) и ни разу не были детектированы вариации числа копий ДНК. Нонсенс варианты при поясно-конечностной форме сочетались с мутациями, которые не приводят к полной потере белка, - с интронными и миссенс вариантами. Значимых различий между амбулаторными и неамбулаторными больными с ВМД 1А не получено.

Среди найденных в гене *LAMA2* вариантов 158/224 (70,5%) были ранее описаны, а 66/224 (29,5%) обнаружены впервые. Самым распространенным был описанный патогенный вариант c.7536delC (p.Asp2513IlefsTer34) в 54 экзоне гена *LAMA2*, приводящий к сдвигу рамки считывания, начиная с 2513 кодона, и появлению сайта преждевременной терминации трансляции. Данный вариант встречался в 26/224 (11,6%) аллелях (в четырех случаях биаллельно), преимущественно при ВМД 1А, а также у одного пациента с ПКМД P23. Другие распространенные мутации в гене *LAMA2*, зарегистрированные не менее чем у трех неродственных лиц, представлены в таблице 17 ниже.

Отдельного внимания заслуживает ранее описанный патогенный вариант c.7732C>T (p.Arg2578*), приводящий к прекращению синтеза белка. Прослеживается корреляция между наличием данного варианта с церебральными мальформациями: среди пяти пациентов с двусторонней затылочной пахигией у трех человек имелся данный вариант в гетерозиготном состоянии. В нашей когорте вариант c.7732C>T (p.Arg2578*) обнаружен у 9 человек: у трех пациентов имеются структурные изменения в головном мозге (затылочная пахигия), еще у трех человек отсутствуют структурные мальформации головного мозга, а трем пациентам МРТ не проводилась. Вариант встречается в гетерозиготном состоянии у 8 лиц с ВМД 1А и 1 пациента с ПКМД P23.

Таблица 17 – Наиболее распространенные варианты в гене *LAMA2*

Вариант	Экзон/ интрон	Домен	Количество аллелей, n (%)
c.7536delC (p.Asp2513IlefsTer34)	54 экзон	LG	26/224 (11,6%)
c.4692_4695dupTGCA (p.Arg1566CysfsTer13)	32 экзон	LEc	18/224 (8,0%)
c.5116C>T (p.Arg1706*)	36 экзон	LCC	16/224 (7,1%)
c.8245-2A>G	58 интрон	LG	11/224 (4,9%)
c.7732C>T (p.Arg2578*)	55 экзон	LG	9/224 (4,0%)
c.2049_2050delAG (p.Arg683Serfs*21)	14 экзон	L4a	9/224 (4,0%)
c.9235_9238dupACAA (p.Thr3080Asnfs*26)	65 экзон	LG	8/224 (3,6%)
c.7147C>T (p.Arg2383*)	50 экзон	LG	7/224 (3,1%)
c.283+1G>A	2 интрон	LN	4/224 (1,8%)
c.3085C>T (p.Arg1029*)	23 экзон	LEb	4/224 (1,8%)
c.6466C>T (p.Arg2156*)	46 экзон	LG	4/224 (1,8%)
c.1303C>T (p.Arg435*)	9 экзон	LEa	4/224 (1,8%)
c.4048C>T (p.Arg1350*)	27 экзон	L4b	4/224 (1,8%)

С учетом того, что разные участки белка ламинина-2 несут отдельную функциональную роль, мы также оценили расположение вариантов в доменах гена *LAMA2* (рисунок 33). Чаще всего (92/224; 41,1%) варианты нуклеотидной последовательности располагались в доменах LG (LG1-LG5; С-терминальный регион), которые имеют множество функций, в том числе за счет связывания с интегринами $\alpha7\beta1$ и α -дистрогликаном обеспечивают прикрепление к клеточной поверхности и участвуют в росте и миграции нейронов внутриутробно. В 45/224 (20,1%) случаях изменения последовательности ДНК затрагивали стержневидные домены, структурно схожие с эпидермальными факторами роста (LEa, LEb, LEc). Глобулярные домены L4a, L4b несли мутации на 32/224 (14,3%) аллелях. 29/224 (12,9%) аллелей включали

патогенные варианты в спиральном домене LCC – области соединения с $\beta 1$ и $\gamma 1$ цепями мерозина.

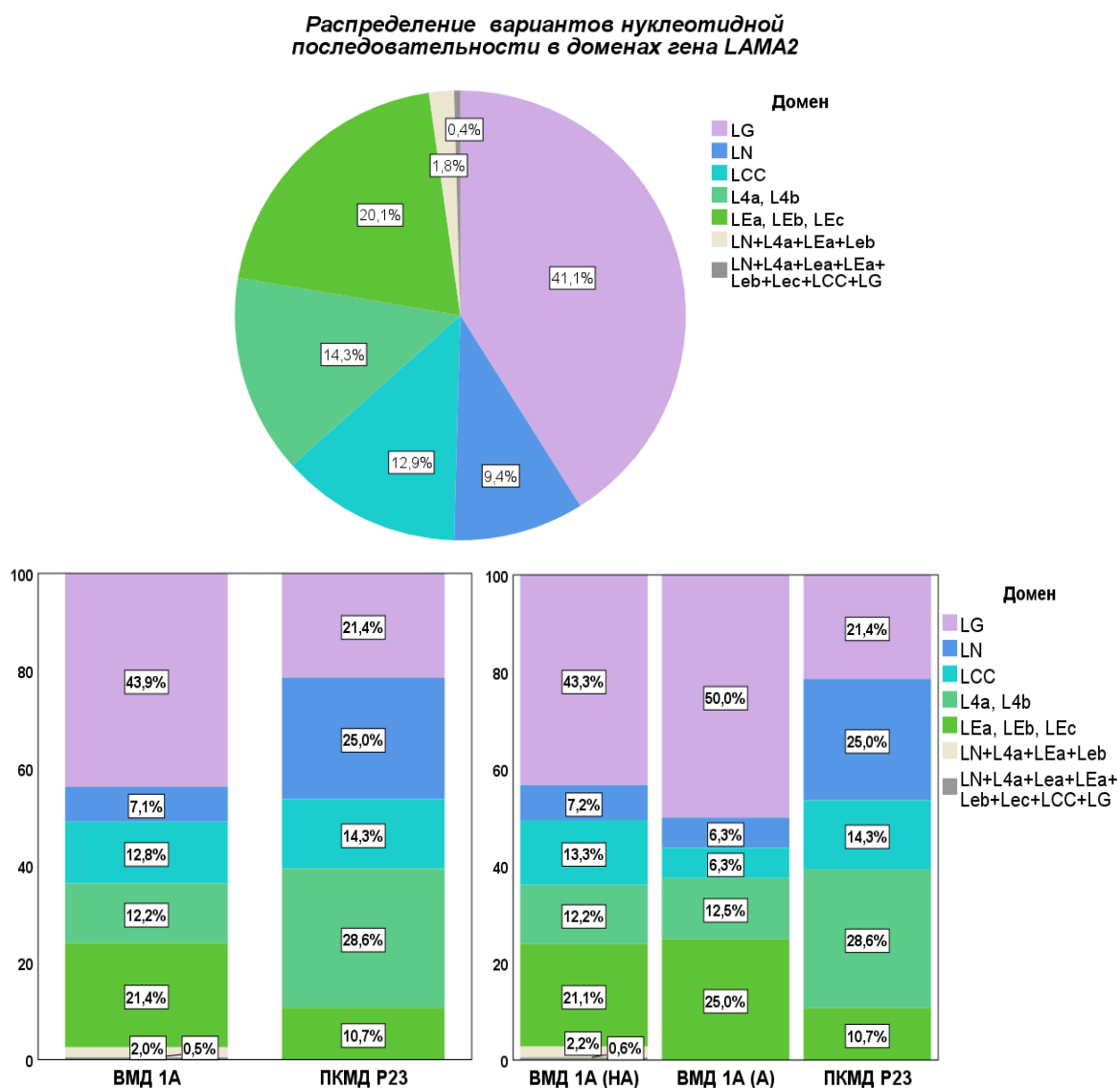


Рисунок 33 – Расположение генетических вариантов в гене *LAMA2* во всей выборке, при разных формах мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и в трех группах больных (неамбулаторные пациенты с ВМД 1А, амбулаторные пациенты с ВМД 1А, ПКМД Р23).

Реже всего мутации затрагивали начальный LN домен (N-терминаль), отвечающий за полимеризацию и клеточную адгезию. В случаях крупных перестроек ДНК были затронуты несколько доменов одновременно (5/224; 2,2%). Отмечались статистически значимые различия ($p=0,008$) между представленностью вариантов в доменах гена *LAMA2* при ВМД 1А и ПКМД Р23. При врожденной форме заболевания мутации были расположены

преимущественно в LG домене (86/196; 43,9%), а также в стержневидных доменах LEa, LEb, LEc (42/196; 21,4%), а при поясно-конечностной форме варианты чаще находились в глобулярных доменах L4a, L4b (8/28; 28,6%), а также доменах LN (7/28; 25%) и LG (6/28; 21,4%). Значимых отличий между амбулаторными и неамбулаторными пациентами с ВМД 1А не было.

Интересным оказалось расположение миссенс вариантов в гене *LAMA2* при поясно-конечностной форме заболевания: чаще они располагались в LN домене (такое сочетание отмечалось у 5 неродственных пациентов), а также в LG и L4b доменах (в обоих случаях у трех сибсов). Подробная информация о мутациях пациентов с ПКМД P23 представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Генетические варианты у пациентов с поясно-конечностной формой мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

	Вариант 1	тип	домен	Вариант 2	тип	домен
Пациент 1	c.8414T>G	mis	LG	c.3833G>T	mis	L4b
Пациент 2	c.8414T>G	mis	LG	c.3833G>T	mis	L4b
Пациент 3	c.8414T>G	mis	LG	c.3833G>T	mis	L4b
Пациент 4	c.163A>C	mis	LN	c.8699_8700insGAAATTCT	ns	LG
Пациент 5	c.1303C>T	ns	LEa	c.163A>C	mis	LN
Пациент 6	c.1468-1G>A	in	LEc	c.5260del	ns	LCC
Пациент 7	c.7536delC	fs	LG	c.3736-2A>T	in	L4b
Пациент 8	c.595T>C	mis	LN	c.2049_2050delAG	fs	L4a
Пациент 9	c.595T>C	mis	LN	c.2049_2050delAG	fs	L4a
Пациент 10	c.595T>C	mis	LN	c.7732C>T	ns	LG
Пациент 11	c.3736-2A>T	in	L4b	c.5727-1G>A	in	LCC
Пациент 12	c.3736-2A>T	in	L4b	c.5727-1G>A	in	LCC
Пациент 13	c.29T>C	mis	LN	c.4665dupG	fs	LEc
Пациент 14	c.4048C>T	ns	L4b	c.5562+5G>A	in	LCC

Примечание: mis – миссенс вариант, ns – нонсенс вариант, fs – frame shift (вариант со сдвигом рамки считывания), in – интронный вариант

Не только форма заболевания, но и уровень моторного развития был связан с типом каузативных вариантов нуклеотидной последовательности в гене

LAMA2 ($p < 0,001$). У лиц с минимальными двигательными навыками (удержание головы, сидение с поддержкой) или с их отсутствием наблюдались преимущественно нонсенс мутации и варианты со сдвигом рамки считывания, и ни у одного такого пациента не было описано миссенс мутаций. Наиболее распространенная группа, у которой максимальным моторным навыком было самостоятельное сидение, имела все типы вариантов в гене *LAMA2*: нонсенс – 53/130 (40,8%), варианты со сдвигом рамки считывания – 46/130 (35,4%), интронные – 15/130 (11,5%), миссенс – 13/130 (10,0%), вариации числа копий – 3/130 (2,3%). У пациентов с самостоятельной ходьбой превалировали миссенс мутации (14/44; 31,8%), в равной мере имелись интронные варианты и варианты со сдвигом рамки считывания (по 11/44; 25,0%), реже встречались нонсенс мутации (7/44; 15,9%) и вариации числа копий (1/44; 2,3%). При проведении апостериорных попарных сравнений достоверно значимая разница в представленности разных типов вариантов была показана только между навыком самостоятельного сидения и навыком независимой ходьбы ($p = 0,005$): пациенты, у которых максимальной двигательной возможностью является независимое сидение, значимо чаще имели нонсенс мутации и варианты со сдвигом рамки считывания, тогда как у амбулаторных лиц были преимущественно миссенс и интронные варианты, а также мутации со сдвигом рамки считывания.

В отличие от типа мутаций, корреляции моторных навыков с положением вариантов в разных доменах гена *LAMA2* не получено ($p = 0,138$).

Достоверных корреляций между различными вариантами патологии ЦНС (эпилепсией ($p = 0,890$), наличием эпилептиформной активности ($p = 0,101$), мальформациями головного мозга ($p = 0,958$), интеллектуальными нарушениями ($p = 0,787$)) и по расположению в доменах гена *LAMA2* не получено. Также не обнаружено взаимосвязи эпилепсии ($p = 0,448$), эпилептиформной активности ($p = 0,166$), пахигиирии/лиссэнцефалии ($p = 0,480$), когнитивных нарушений ($p = 0,355$) с какими-либо типами вариантов нуклеотидной последовательности. Учитывая важнейшее влияние LG

доменов на адгезию, дифференцировку, рост и миграцию нейронов, отдельно была оценена их связь с наличием патологии ЦНС. Статистически значимой разницы между какими-либо проявлениями со стороны ЦНС и наличием каузативного варианта в LG доменах также получено не было.

Не отмечено достоверных различий между типом вариантов нуклеотидной последовательности, а также локализацией вариантов в гене *LAMA2* с большинством соматических проявлений мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (степенью сколиоза, тяжестью дыхательной недостаточности, наличием кардиологических осложнений).

Исключение составил вес пациентов (таблица 19).

Таблица 19 – Связь локализации вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2* с наличием тяжелой белково-энергетической недостаточности

ХАРАКТЕРИСТИКИ		Пациенты с оцененным статусом питания, n=95		Уровень значимости (p)
		Тяжелой БЭН нет (112 аллелей)	Тяжелая БЭН есть (78 аллелей)	
Домен	LG, n (%)	37 (33,0%)	38 (48,7%)	0,014
	LN, n (%)	14 (12,5%)	7 (9,0%)	
	L4a, L4b, n (%)	18 (16,1%)	10 (12,8%)	
	LEa, LEb, LEc, n (%)	28 (25,0%)	9 (11,5%)	
	LCC, n (%)	15 (13,4%)	9 (11,5%)	
	LN+L4a+LEa+Leb, n (%)	0 (0,0%)	4 (5,1%)	
	LN+L4a+Lea+LEa+Leb+Lec+LCC+LG, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
Вариант в доменах LG1-5	Есть, n (%)	37 (33,0%)	39 (50,0%)	0,018
	Нет, n (%)	75 (67,0%)	39 (50,0%)	
Вариант в доменах LG1-3	Есть, n (%)	20 (17,9%)	30 (38,5%)	0,001
	Нет, n (%)	92 (82,1%)	48 (61,5%)	

Примечание: БЭН – белково-энергетическая недостаточность

При оценке показателей стандартного отклонения (SD) ИМТ/возраст (для сравнения был выбран максимальный показатель SD у каждого пациента) в зависимости типа варианта нуклеотидной последовательности различий не

получено. Однако при оценке весовых показателей в зависимости от локализации каузативных вариантов в гене *LAMA2* было показано, что варианты в доменах LG (LG1 - LG5) достоверно чаще встречаются у пациентов с тяжелой БЭН ($p=0,018$). При дополнительной оценке выявлено, что у лиц с тяжелой БЭН варианты нуклеотидной последовательности расположены преимущественно в доменах LG1- LG3 ($p=0,001$).

С учетом того, что в основе патогенеза тяжелой БЭН при мерозинопатии лежит фиброз, отдельно была оценена связь локализации мутаций с выраженностью дегенеративных изменений в мышцах (3-4 степень по Mercuri) как еще одним проявлением фиброза (таблица 20). В результате у лиц с фиброзом мышц 3-4 степени не получено связи ни с распространенностью вариантов в LG1-5 доменах в целом ($p=0,256$), ни с наличием мутации отдельно в LG1- LG3 доменах ($p=0,839$).

Таблица 20 – Связь локализации вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2* с наличием фиброза мышц 3-4 степени по Mercuri

ХАРАКТЕРИСТИКИ		Пациенты с проведенной МРТ мышц, n=95		Уровень значимости (p)
		Фиброза мышц 3-4 нет (22 аллеля)	Фиброз мышц 3-4 есть (54 аллеля)	
Домен мутации	LG, n (%)	12 (54,5%)	21 (38,9%)	0,469
	LN, L4a, L4b, n (%)	6 (27,3%)	11 (20,4%)	
	LEa, LEb, LEc, n (%)	1 (4,5%)	8 (14,8%)	
	LCC, n (%)	3 (13,6%)	9 (16,7%)	
	LN+L4a+LEa+Leb, n (%)	0 (0,0%)	4 (7,4%)	
	LN+L4a+Lea+LEa+Leb+Lec+LCC+LG, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	
Мутация в домене LG	Есть, n (%)	12 (54,5%)	22 (40,7%)	0,256
	Нет, n (%)	10 (45,5%)	32 (59,3%)	
Мутация в домене LG1-3	Есть, n (%)	6 (27,3%)	16 (29,6%)	0,839
	Нет, n (%)	16 (72,7%)	38 (70,4%)	

3.17. Предикторы тяжести течения заболевания

Чтобы определить вероятную траекторию прогрессирования заболевания, в нашем исследовании были оценены потенциальные предикторы течения заболевания, а также развития тяжелых осложнений мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, приводящих к ухудшению функционального статуса и/или значительного снижения качества жизни пациентов.

3.17.1. Потенциальные предикторы амбулаторного статуса

Были рассмотрены следующие потенциальные маркеры появления способности к самостоятельной ходьбе: возраст дебюта заболевания, факт наличия слабого шевеления плода, возраст появления первых контрактур, факт наличия контрактур с рождения, наличие дисплазии тазобедренных суставов с рождения, наличие респираторных нарушений при рождении, возраст появления потребности в вентиляционной поддержке, развитие фиброза мышц 3-4 степени, наличие определенных типов вариантов нуклеотидной последовательности, а также расположение вариантов в гене *LAMA2*. Показатели оценивались среди лиц с доступной информацией (в большинстве случаев на неполной выборке). В результате выявлено, что на наличие у пациента самостоятельной ходьбы влияют: возраст дебюта заболевания ($p < 0,001$), возраст появления первых контрактур ($p < 0,001$), наличие миссенс варианта как минимум на одном аллеле ($p = 0,002$), расположение варианта в домене LN как минимум на одном аллеле ($p = 0,025$).

Для показателя «возраст появления первых контрактур» отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии оказались статистически значимыми ($p < 0,001$) (рисунок 34). Площадь под кривой AUROC [95% ДИ] составила 0,794 [0,663; 0,926], что соответствует хорошей предсказательной способности. Оптимальные пороговые значения были определены на уровне 2,5 лет (вероятность амбулаторного статуса повышается при возрасте

появления первых контрактур $\geq 2,5$ лет). Чувствительность и специфичность для этой точки в отношении определения амбулаторного статуса составили 82% и 73%, соответственно.

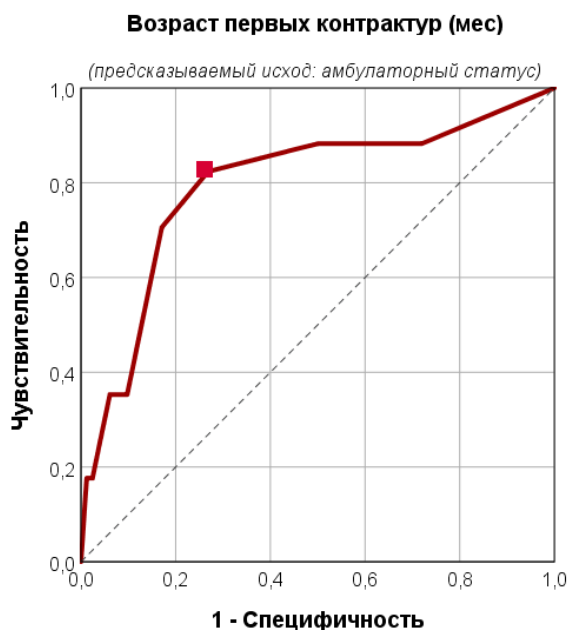


Рисунок 34 – ROC-кривая для возраста формирования первых контрактур как предиктора появления самостоятельной ходьбы

Для показателя «возраст дебюта заболевания» отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии также оказались статистически значимыми ($p = 0,001$). Площадь под кривой AUROC [95% ДИ] составила 0,725 [0,584; 0,866], что соответствует хорошей предсказательной способности. Оптимальные пороговые значения были определены на уровне 4,5 месяцев (вероятность амбулаторного статуса повышается при возрасте дебюта заболевания $\geq 4,5$ месяцев). Чувствительность и специфичность для этой точки в отношении определения амбулаторного статуса составили 45% и 100%, соответственно (рисунок 35).

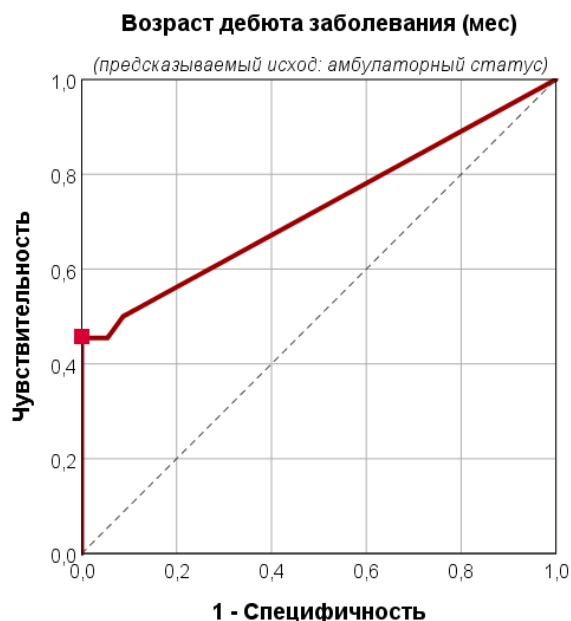


Рисунок 35 – ROC-кривая для возраста дебюта заболевания как предиктора появления самостоятельной ходьбы

Поскольку в ходе анализа было выявлено несколько потенциальных предикторов амбулаторного статуса, дополнительно проведен их отбор методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором по Вальду. В качестве зависимой переменной рассматривался двигательный статус участника, в качестве независимых переменных – возраст дебюта заболевания, возраст появления первых контрактур, наличие миссенс варианта в гене *LAMA2*, наличие варианта в домене LN гена *LAMA2*. Качество модели оказалось достаточно высоким (уровень значимости для модели $p < 0,001$; псевдо- R^2 Найджелкерка = 0,487; уровень значимости для критерия Хосмера-Лемешева $p = 0,788$). В результате тестирования модели был отобран один предиктор - возраст дебюта заболевания (коэффициент $B = -0,608$; отношение шансов [95% доверительный интервал] = 0,544 [0,333; 0,888], уровень значимости $p = 0,015$), который наиболее сильно влияет на появление навыка самостоятельной ходьбы. В соответствии с результатами анализа модели, более старший возраст дебюта заболевания повышает вероятность амбулаторного статуса.

3.17.2. Потенциальные предикторы необходимости в вентиляционной поддержке

Потребность в НИВЛ/ ИВЛ отражает наличие тяжелых дыхательных нарушений у пациентов. Возможными предикторами возникновения потребности в использовании легочной вентиляции оказались снижение ФЖЕЛ менее 60% ($p < 0,001$), частые инфекции нижних дыхательных путей ($p < 0,001$), сколиоз 3-4 степеней тяжести ($p < 0,001$), потеря моторных навыков ($p < 0,001$). Сам факт снижения ФЖЕЛ в динамике не был предиктором появления ночной гипоксемии и/или ночного апноэ ($p = 1,000$), имел значение именно показатель ФЖЕЛ $< 60\%$. Наличие определенных типов мутаций в гене *LAMA2* также не явилось предиктором тяжелых респираторных нарушений, однако отмечалась тенденция к более частому применению НИВЛ/ ИВЛ у лиц с наличием нонсенс вариантов, вариантов со сдвигом рамки считывания и их сочетания ($p = 0,055$).

Для показателя «сколиоз 3-4 степени» отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии оказались статистически значимыми ($p < 0,001$) (рисунок 36). Площадь под кривой AUROC [95% ДИ] составила 0,764 [0,656; 0,873], что соответствует хорошей предсказательной способности. Оптимальные пороговые значения были определены на уровне 3 степени. Таким образом, вероятность легочной вентиляции повышается при наличии у пациента сколиоза третьей и более степени. Чувствительность и специфичность для этой точки в отношении определения необходимости вентиляции составили 59% и 90%, соответственно.

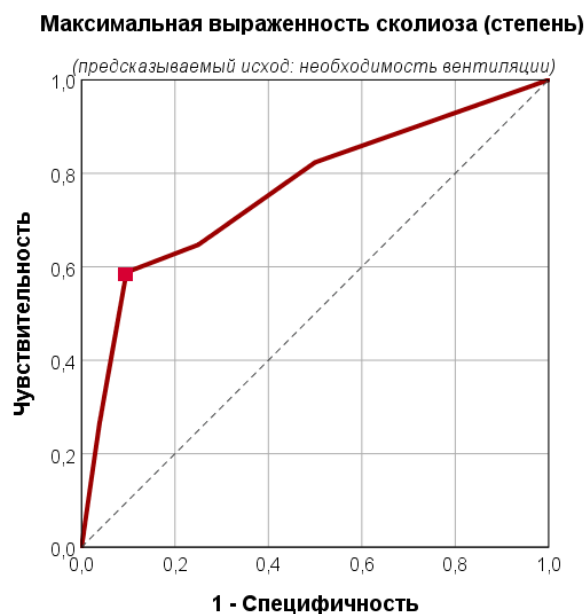


Рисунок 36 – ROC-кривая для сколиоза 3-4 степени как предиктора необходимости легочной вентиляции

Поскольку в ходе анализа было выявлено несколько потенциальных предикторов/маркеров, дополнительно проведен их отбор методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором по Вальду. В качестве зависимой переменной рассматривалась необходимость вентиляции (предсказываемая категория: наличие необходимости), в качестве независимых переменных – факт снижения ФЖЕЛ ≤ 60 , факт частых инфекций дыхательных путей, факт отката в моторных навыках, сколиоз 3-4 степени. Качество модели оказалось достаточно высоким (уровень значимости для модели $p < 0,001$; псевдо- R^2 Найджелкерка = 0,534; уровень значимости для критерия Хосмера-Лемешева $p = 0,798$). В результате тестирования модели было отобрано два предиктора/маркера:

- Наличие снижения ФЖЕЛ ≤ 60 (коэффициент В = 2,887; отношение шансов [95% ДИ] = 17,937 [3,047; 105,578], уровень значимости $p = 0,001$)
- Наличие частых респираторных заболеваний (коэффициент В = 1,974, отношение шансов [95% ДИ] = 7,197 [1,054; 49,157], уровень значимости $p = 0,044$)

Таким образом, в соответствии с результатами анализа модели, наличие снижения ФЖЕЛ ≤ 60 и частых респираторных заболеваний повышают вероятность необходимости использования НИВЛ/ ИВЛ.

3.17.3. Потенциальные предикторы развития сколиоза

Наличие сколиоза влияет на двигательную активность и состояние внутренних органов. У неамбулаторных пациентов деформация позвоночника развивалась значимо чаще ($p=0,020$), также предикторами появления сколиоза оказались наличие ригидности позвоночника ($p=0,010$) и потеря двигательных навыков ($p=0,001$).

Отдельно рассматривались возможные предикторы развития тяжелого сколиоза. Под тяжелым сколиозом понималась деформация позвоночника 4 степени и/или проведенная оперативная коррекция позвоночника при угле Кобба менее 50 градусов при нарастании угла сколиоза более 10 градусов за 1 год. Факторами, предрасполагающими к развитию тяжелого сколиоза, явились: врожденная форма заболевания ($p<0,001$) и наличие тяжелой белково-энергетической недостаточности ($p=0,004$). Потребность в НИВЛ/ ИВЛ также коррелирует с тяжелым сколиозом ($p<0,001$). Напротив, моторные навыки пациентов, в том числе наличие самостоятельной ходьбы, не влияли на формирование тяжелого сколиоза ($p=0,120$). Также не отмечено корреляций между наличием тяжелой деформации позвоночника и сочетанием вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2* у пациентов ($p=0,191$).

Дополнительно проведен отбор факторов, влияющих на развитие тяжелого сколиоза, методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором по Вальду. Модель оказалась значимой ($p < 0,001$), псевдо- R^2 Найджелкерка соответствовал хорошему качеству модели (0,373). Однако расчет уровня значимости для критерия Хосмера-Лемешева оказался невозможным, в связи с чем результаты тестирования модели следует интерпретировать с осторожностью. В соответствии с результатами анализа

модели, проведение вентиляции легких повышает вероятность развития сколиоза 3-4 степени (коэффициент $B = 2,671$; отношение шансов [95% ДИ] = 14,462 [4,549; 45,972], уровень значимости $p < 0,001$). Однако, в данном случае скорее имеет место обратная взаимосвязь, при которой потребность в НИВЛ/ИВЛ является маркером, а не предиктором, тяжелого сколиоза.

3.17.4. Предикторы ухудшения двигательного статуса с потерей моторных навыков

В качестве потенциальных предикторов отката двигательных навыков рассматривались: увеличение степени сколиоза, факт наличия сколиоза 3-4 степени, наличие контрактур в суставах, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, поражение мышц 3-4 степени по Mercuri по данным МРТ мышц, различные сочетания вариантов нуклеотидной последовательности в гене LAMA2. Показатели оценивались среди лиц с доступной информацией. В результате выявлены два фактора, достоверно приводящих к потере двигательных навыков: деформация позвоночника 3-4 степени ($p < 0,001$) и тяжелая БЭН ($p = 0,004$). Также отмечалась тенденция к прогрессирующему ухудшению двигательного статуса у пациентов с фиброзом мышц 3-4 степени, однако не было достигнуто статистической значимости ($p = 0,084$). При проведении дополнительного анализа более сильным предиктором, приводящим к потере моторных навыков, оказалась тяжелая деформация позвоночника (коэффициент $B = 3,464$; отношение шансов [95% ДИ] = 31,958 [6,370; 160,346], уровень значимости $p < 0,001$). Таким образом, в соответствии с результатами анализа модели, наличие сколиоза 3-4 степени повышает вероятность отката в моторных навыках.

3.17.5. Потенциальные предикторы необходимости в установке гастростомы

Среди рассматриваемых вероятных предикторов появления необходимости в установке гастростомы (двигательный статус пациентов, трудности кормления при рождении, частые инфекции нижних дыхательных путей, локализация вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*, сочетание типов вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*), только частые заболевания нижних дыхательных путей повышают риски появления потребности в установке гастростомы ($p=0,004$).

3.17.6. Потенциальные предикторы летального исхода

Летальный исход наступил у 6/114 пациентов нашей выборки. Среди возможных факторов, увеличивающих вероятность смерти пациентов, рассматривались: форма заболевания, возраст дебюта заболевания, двигательный статус пациента (амбулаторный/ неамбулаторный), наличие респираторных нарушений при рождении, частые инфекции нижних дыхательных путей, необходимость в легочной вентиляции (НИВЛ/ ИВЛ), наличие кардиологических осложнений (исключая синусовую тахикардию и клапанные дисфункции), сколиоз 3-4 степени, наличие/ показание к установке гастростомы, дегенеративные изменения по данным МРТ мышц 3-4 степени, сочетания вариантов нуклеотидной последовательности в гене *LAMA2*. Показатели оценивались среди лиц с доступной информацией.

В ходе анализа было выявлено несколько потенциальных предикторов летального исхода, все они были связаны с респираторной патологией пациентов. Обнаружено, что вероятность смертельного исхода достоверно увеличивается у пациентов с частыми инфекциями нижних дыхательных путей ($p=0,004$), а также у пациентов, использующих вентиляционную поддержку (НИВЛ/ ИВЛ) или нуждающихся в ней ($p=0,005$). Среди 6

погибших пациентов один человек использовал НИВЛ на ночной сон, один человек был носителем трахеостомы и находился на ИВЛ более 16 ч в сутки, у трех пациентов были показания к применению вентиляционной поддержки во время сна, но они не имели дыхательного оборудования, еще одному человеку оценка респираторной функции не проводилась. Также наблюдалась тенденция к повышению рисков летального исхода у лиц с наличием дыхательных нарушений при рождении ($p=0,097$). Другие соматические осложнения, как и каузативные варианты в гене LAMA2, значимо не влияли на исход заболевания (таблица 21).

Таблица 21 – Потенциальные предикторы летального исхода при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

ХАРАКТЕРИСТИКИ		Не было летального исхода (108 пациентов)	Был летальный исход (6 пациентов)	Уровень значимости (p)
Вариант сочетания типов мутаций	Миссенс + миссенс, n (%)	8 (7,5%)	0 (0,0%)	0,922
	Миссенс + нонсенс, n (%)	3 (2,8%)	0 (0,0%)	
	Миссенс + фреймшифт, n (%)	7 (6,6%)	0 (0,0%)	
	Миссенс + интронная, n (%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Нонсенс + нонсенс, n (%)	18 (17,0%)	1 (16,7%)	
	Нонсенс + фреймшифт, n (%)	18 (17,0%)	3 (50,0%)	
	Нонсенс + интронная, n (%)	10 (9,4%)	1 (16,7%)	
	Нонсенс + CNV, n (%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Фреймшифт + фреймшифт, n (%)	20 (18,9%)	1 (16,7%)	
	Фреймшифт + интронная, n (%)	10 (9,4%)	0 (0,0%)	
	Фреймшифт + CNV, n (%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Интронная + интронная, n (%)	5 (4,7%)	0 (0,0%)	
	Интронная + CNV, n (%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	
	CNV + CNV, n (%)	2 (1,9%)	0 (0,0%)	
Возраст дебюта (месяцев)	Медиана [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,265
	Min – Max	0,0 – 108,0	0,0 – 0,0	
Форма заболевания	ВМД 1А, n (%)	94 (87,0%)	6 (100,0%)	1,000
	ПКМД Р23, n (%)	14 (13,0%)	0 (0,0%)	
Двигательный статус	Амбулаторный, n (%)	22 (20,4%)	0 (0,0%)	0,594
	Неамбулаторный, n (%)	86 (79,6%)	6 (100,0%)	
Наличие дыхательных нарушений при рождении	Да, n (%)	9 (9,8%)	2 (40,0%)	0,097
	Нет, n (%)	83 (90,2%)	3 (60,0%)	

Продолжение Таблицы 21

Частые инфекции нижних дыхательных путей	Да, n (%)	34 (37,0%)	6 (100,0%)	0,004
	Нет, n (%)	58 (63,0%)	0 (0,0%)	
Необходимость НИВЛ/ИВЛ	Да, n (%)	30 (33,0%)	5 (100,0%)	0,005
	Нет, n (%)	61 (67,0%)	0 (0,0%)	
Наличие/ показание к установке гастростомы	Да, n (%)	8 (8,1%)	1 (20,0%)	0,370
	Нет, n (%)	91 (91,9%)	4 (80,0%)	
Наличие фиброза мышц 3-4 степени	Да, n (%)	25 (69,4%)	2 (100,0%)	1,000
	Нет, n (%)	11 (30,6%)	0 (0,0%)	
Наличие сколиоза 3-4 степени	Да, n (%)	25 (29,8%)	2 (40,0%)	0,637
	Нет, n (%)	59 (70,2%)	3 (60,0%)	
Наличие кардиологических осложнений	Да, n (%)	37 (38,5%)	3 (60,0%)	0,382
	Нет, n (%)	59 (61,5%)	2 (40,0%)	

Примечание: CNV – copy number variation, вариация числа копий, НИВЛ/ИВЛ – неинвазивная/инвазивная вентиляция легких

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что мышечные дистрофии как диагноз известны давно, только в последние десятилетия происходит их углубленное изучение. Прошло чуть более тридцати лет с момента открытия первого каузативного гена врожденных мышечных дистрофий - гена *LAMA2* [67, 121], однако по сей день нет полного представления о мерозин-дефицитной мышечной дистрофии. Настоящая работа призвана расширить знания об особенностях течения и генетического статуса мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, а также систематизировать информацию для создания практических рекомендаций.

Распространенность врожденной формы мерозинопатии как согласно эпидемиологическим исследованиям, так и на основании анализа популяционных баз данных, составляет от 0,18 на 100,000 в Восточной Азии до 1 на 100,000 в Европе, а общемировой показатель находится на уровне 0,83 на 100,000 человек [78]. В настоящее исследование было включено 114 пациентов, среди них 100 (87,7%) человек имели врожденную форму заболевания, а 14 (12,3%) – поясно-конечностную форму. Данная выборка стала второй по величине в мире после масштабного исследования Тап и соавторов [120], которые проанализировали 130 пациентов китайской когорты, и позволила обеспечить достаточный уровень репрезентативности с учетом орфанной патологии. Оценить эпидемиологию мерозинопатии на основании нашего исследования не представляется возможным, поскольку в нем велся прицельный набор пациентов. Однако, нами получен более высокий процент больных с поясно-конечностной формой по сравнению с немногочисленными литературными данными [81, 120]. Это также может быть результатом особенностей сбора данных, но отражает тенденцию последних лет увеличения случаев выявления ПКМД P23 [68, 82, 130], по всей видимости, связанную с повышением осведомленности и большей доступности лабораторно-инструментальной диагностики. Наша выборка

была преимущественно педиатрической (медиана возраста на момент последнего осмотра при ВМД 1А 7,0 лет [3,0; 11,0], при ПКМД Р23 10,0 [5,0; 15,0]), что могло повлиять на интерпретацию некоторых показателей, особенно при поясно-конечностной форме, симптомы которой могут проявиться во взрослом возрасте. Закономерности проявления заболевания по полу установлено не было, хотя в группе ПКМД Р23 несколько преобладали пациенты мужского пола (10/14 (71,4%)).

В группе ВМД 1А у подавляющего большинства пациентов заболевание дебютировало с рождения, в группе ПКМД Р23 медиана возраста дебюта составила 12 месяцев. Возраст дебюта ПКМД Р23 может быть занижен в связи с тем, что нами исследовалась преимущественно педиатрическая когорта пациентов. У всех пациентов с ВМД 1А заболевание началось с рождения или на первом полугодии жизни и проявлялось тяжелыми симптомами: выраженной мышечной гипотонией, тяжелой задержкой моторного развития, трудностями кормления, респираторными нарушениями. ПКМД Р23 дебютировала в возрасте от 0 до 9 лет жизни. У шести пациентов с ПКМД Р23 первые признаки заболевания появились до года, при этом симптомы были выражены умеренно (незначительная мышечная гипотония, темповая задержка моторного развития). Несмотря на то, что само определение поясно-конечностных мышечных дистрофий предполагает дебют заболевания после года или с началом самостоятельной ходьбы [135], наличие легкой мышечной гипотонии на первом году жизни у данных пациентов не изменило классическую траекторию течения ПКМД, основная клиническая картина развернулась в последующие годы жизни. Это не первый подобный случай, ранее Løkken N. упоминала о пограничном течении мерозин-дефицитной мышечной дистрофии с ранним началом, которая впоследствии протекала как поясно-конечностный фенотип [81]. С учетом этого, факт возможного более раннего дебюта ПКМД Р23 должен учитываться неврологами для своевременного выявления патологии и правильной тактики ведения пациентов. Так, до сих пор сохраняется практика назначения массажа детям с

мышечной гипотонией на первом году жизни без выяснения ее причин. Легкая или умеренная гипотония при поясно-конечностной форме может быть принята за последствия перинатального поражения ЦНС и восприниматься как ситуация с благоприятным прогнозом, тогда как больные ПКМД P23 могут иметь высокий уровень активности КФК в крови, и активный стимулирующий массаж может усилить распад мышечной ткани. Учитывая наши данные, необходимо сохранять настороженность по возможному раннему началу ПКМД. Также в литературе есть отдельные описания дебюта ПКМД P23 в более старшем возрасте не с миопатических симптомов, а с эпилепсии, тогда как мышечная слабость и нарушение походки присоединились позднее [68].

При ВМД 1А отмечается грубая задержка освоения всех моторного развития, для большинства пациентов (69/100, 69,0%) сидение без поддержки стало максимальным достигнутым навыком. 8/96 (8,3%) лиц с врожденной формой освоили навык самостоятельно ходьбы в среднем в возрасте $42,3 \pm 18,6$ месяца, однако их двигательные способности резко отличались от лиц с ПКМД P23: пациенты могли пройти от нескольких шагов до нескольких сотен метров, но не перемещались на дальние расстояния. Приобретение амбулаторного статуса указывает на более легкое течение ВМД 1А, а также является важным социальным фактором для пациента и его семьи. С этой целью были проанализированы предикторы освоения самостоятельной ходьбы, из них достоверными явились: возраст дебюта заболевания ($p < 0,001$), возраст появления первых контрактур ($p < 0,001$), наличие миссенс варианта как минимум на одном аллеле гена *LAMA2* ($p = 0,002$), расположение варианта в домене LN как минимум на одном аллеле *LAMA2* ($p = 0,025$). Возраст дебюта заболевания был отобран как основной значимый фактор. Оптимальные пороговые значения были определены на уровне 4,5 месяцев. Таким образом, в соответствии с результатами анализа модели, возраст дебюта заболевания старше 4,5 месяцев повышает вероятность освоения навыка самостоятельной ходьбы.

В противоположность амбулаторному статусу, утрата крупных двигательных навыков является показателем прогрессирования заболевания. Потеря глобальных моторных функций была характерна только для больных с ВМД 1А и наиболее часто происходила в препубертатном и пубертатном периодах (10-13 лет). При дополнительном анализе методом бинарной логистической регрессии с последовательным подбором по Вальду показало, что вероятность утраты двигательных навыков была достоверно выше у пациентов со сколиозом 3-4 степени. Таким образом, возраст ухудшения моторного статуса совпадал с периодом активного роста и формированием тяжелой деформации позвоночника.

Миологические симптомы заболевания оценивались с помощью функциональных двигательных шкал. Шкала BSID-III, применяемая у детей до 36 месяцев жизни, продемонстрировала низкую чувствительность для детей с тяжелыми двигательными нарушениями и ограниченность ее применения для объективной оценки пациентов с ВМД 1А. Лица старше двух лет тестировались по шкале моторной функции MFM-20/32. Данная шкала уже ранее проводилась лицам с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией [38, 42, 70], однако в нашем исследовании была набрана самая большая когорта пациентов, включившая 52 больных. Наиболее значимо страдали крупные моторные функции (раздел D1), медиана показателей MFM-32 у пациентов с разным функциональным статусом составила: 2,6% - у лиц, не достигших независимой ходьбы, 41,0% - у ходячих пациентов с ВМД 1А, 85,8% - у пациентов с ПКМД P23. Средние результаты по разделу D2, оценивающему функции проксимальной и аксиальной мускулатуры, оказались выше (версия MFM-32): 36,2% – у неамбулаторных ВМД 1А, 79,5% у амбулаторных ВМД 1А, 91,9% у ПКМД P23. Самой сохранной была функция дистальных отделов конечностей (раздел D3, MFM-32): 52,4% у неамбулаторных ВМД 1А, 93,0% у амбулаторных ВМД 1А, 100% у ПКМД P23. Эти результаты ожидаемы, учитывая особенности мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, при которой в первую очередь вовлекается осевая мускулатура, плечевой и тазовый пояса, проксимальные отделы

конечностей, в результате чего страдают крупные моторные функции. В нашей выборке общий показатель выше 65% в версии MFM-20 и выше 61% в версии MFM-32 был связан с возможностью независимой ходьбы. С возрастом показатели MFM 20/32 у неамбулаторных пациентов уменьшались по всем модулям, но наибольшее снижение было отмечено по разделам, оценивающим аксиальную и проксимальную мускулатуру (D2) и дистальную двигательную функцию (D3): в детском возрасте эти показатели снижаются в два раза; также значительно ухудшается общий балл. Это может быть связано с прогрессирующим течением заболевания, нарастанием мышечной слабости, усугублением ортопедических деформаций, таких как сколиоз и ригидность позвоночника, приводящих к значительному ограничению движений. Версия MFM-32 показала значимые статистические различия показателей по всем оцененным областям (D1, D2, D3, общий процент) между неамбулаторными и амбулаторными пациентами с мерозинопатией. Следует отметить наличие ограничения чувствительности шкалы по разделу D1 у неамбулаторных пациентов, однако с учетом оценки по всем разделам, шкала MFM в целом оказалась релевантной для такой группы больных. Наши данные оказались сопоставимыми с ранее опубликованными в литературе результатами [38, 43, 70]. Применение шкалы MFM дает более углубленную и объективную оценку моторных возможностей пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией, тогда как обычное описание неврологического статуса имеет значимые ограничения. Тест MFM позволяет оценить функциональный статус пациента, проследить динамику естественного течения заболевания, сформировать индивидуальный реабилитационный план, поэтому должен широко применяться в клинической практике.

Почти у всех пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией регистрировались мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная гипотрофия – признаки, характерные для миопатий в целом. Данные симптомы встречались в 100% случаев врожденной формы. Также выявлены фенотипические особенности, которые часто

встречаются при мерозинопатии и могут ее отличать от других нервно-мышечных заболеваний. К ним относятся: офтальмопарез (35/101; 34,7%), макроглоссия (15/108 (13,9%)), ригидность позвоночника (72/91; 79,1%), гипомимия в сочетании с вытянутой формой лица (75/114; 65,8%). Отдельные признаки могут встречаться при разных нервно-мышечных заболеваниях [26, 51, 106], однако в совокупности дают узнаваемый фенотип и могут помочь в установке диагноза мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

Если рассматривать распределение признаков по формам заболевания, то обнаруживаются особенности, характерные для разных типов мерозинопатии. При врожденной форме заболевания достоверно чаще преобладало полное отсутствие сухожильных рефлексов (92/95 (96,8%)), мышечная гипотрофия имела диффузный паттерн распределения (94/95 (98,9%)), отмечалась гипомимия (75/100 (75,0%)), долихоцефалия (34/94 (36,2%)). Несмотря на то, что птоз был отмечен только в когорте ВМД 1А, статистически значимой разницы по сравнению с ПКМД Р23 достигнуто не было, вероятно, из-за малого количества пациентов с данной патологией. При поясно-конечностной форме статистически значимо чаще фиксировались сниженные сухожильные рефлексy (6/14; 42,9%), аксиальные (7/12; 58,3%) и проксимальные гипотрофии (4/12; 33,3%), псевдогипертрофии мышц (3/14; 21,4%).

Описанные выше признаки проявлялись через несколько лет от появления первых симптомов заболевания, но были очень явными и отличали мерозинопатию от других форм, особенно в случае врожденных миопатий. В дебюте заболевания характерные фенотипические особенности мерозин-дефицитной мышечной дистрофии зачастую отсутствуют, в связи с чем могут возникать сложности постановки диагноза на основании клинических данных и потребоваться более широкий инструментальный и генетический поиск.

В настоящий момент в мире отсутствуют подробные описания антропометрических показателей у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. В связи с этим представляются ценными сведения, полученные в данном исследовании. При рождении отмечается разница между

показателями длины и массы тела во всех группах пациентов. Ни у одного рожденного в срок ребенка не зафиксировано низкого роста, и почти половина больных (34/77 (44,2%)) имели высокий рост. Контрастируя с показателями длины, регистрировалась либо нормальная масса тела в подавляющем большинстве измерений (67/77 (87,0%)), либо низкая и патологически низкая (суммарно у 13% пациентов). Патологически низкая ИМТ при рождении зарегистрирована у неамбулаторных пациентов с врожденной формой. Таким образом, чаще показатели антропометрии при рождении были нормальными, но имелась тенденция к высокому росту и низкому ИМТ при рождении, независимо от последующего двигательного статуса пациента. Такие данные могут указывать на внутриутробный дебют заболевания у ряда пациентов.

Дальнейшее физическое развитие у неамбулаторных пациентов с ВМД 1А характеризовалось неравномерностью: на разных этапах жизни один и тот же больной мог иметь значительное колебание показателей роста и массы (более двух SD). Ни у одного больного с наличием навыка самостоятельной ходьбы, независимо от формы заболевания, не отмечалось задержки роста. По всей видимости, большой объем двигательной активности, возможность самостоятельной вертикализации, а также отсутствие множественных контрактур в крупных суставах, явились фактором нормального роста.

В противоположность росту у подавляющего большинства пациентов с обеими формами заболевания по мере взросления отмечалось прогрессирование дефицита веса, однако только в неамбулаторной группе ВМД 1А достигнуты статистические различия ($p < 0,001$). У 69/85 (81,2%) больных с врожденной формой и у 8/12 (66,7%) больных с поясно-конечностной формой на каком-либо этапе жизни регистрировался дефицит массы тела. При ВМД 1А медиана показателя Z-score ИМТ/возраст при рождении еще находилась в пределах нормативных границ (-0,96), однако с первых месяцев стремительно снижалась, достигнув минимального уровня к концу пубертатного периода (-4,11), несмотря на наличие дополнительной нутритивной поддержки у большинства пациентов. Ранее Oliveira [95]

отмечал, что дети с ранним дебютом мерозинопатии никогда не достигают нормальных показателей веса.

Низкая масса тела у пациентов с мерозинопатией обусловлена не только прогрессирующей мышечной атрофией, но и, по всей видимости, активным фиброгенезом, который был обнаружен уже на самых ранних стадиях развития заболевания и, по последним данным, является ключевым механизмом в патогенезе заболевания [23]. Факторы, способствующие усилению фиброза, связаны с взаимодействием $\alpha 2$ -цепи ламинина с α -дистрогликаном (за счет снижения потенциала клеток-сателлитов и снижения постнатального роста мышц) и интегринами, под действием которых активируется профибротический цитокин TGF-бета, способствующий дифференцировке разных клеточных линий в миофибробласты [23]. Учитывая это факт, мы решили уточнить, связаны ли мутации в доменах LG1-3 (сайты связывания с $\alpha\beta 1$ -интегрином и α -дистрогликаном) и LG4-5 (основной сайт связывания с α -дистрогликаном) с более выраженным фиброзом у больных. Клинически фиброз может выражаться в низком весе вследствие мышечной атрофии, а также быть виден при проведении MPT мышц. Нами была найдена статистически значимая взаимосвязь между наличием тяжелой белково-энергетической недостаточности и расположением каузативных вариантов в LG (LG1 - LG5) доменах гена *LAMA2*, в частности, в LG1- LG3 доменах - области непосредственного прикрепления к $\alpha\beta 1$ интегину и дополнительному месту связывания с α -дистрогликаном. При этом у лиц с фиброзом мышц 3-4 степени связи с наличием вариантов в LG доменах не получено. Однако основываться на степени выраженности дегенерации мышц по данным MPT в данном случае следует с осторожностью: исследование многим пациентам было проведено однократно и в различном возрасте без возможности оценить возраст появления фиброза и скорость его формирования. С учетом естественного течения ВМД 1А подавляющее большинство неамбулаторных пациентов будут иметь дегенеративные изменения в мышцах 3-4 степени по Mercuri к пубертатному периоду, при этом

далеко не все пациенты будут иметь тяжелую БЭН. Таким образом, нами впервые в мире была установлена связь между степенью БЭН и локализацией вариантов в гене *LAMA2* и подтверждена ключевая роль доменов LG1- LG3 гена *LAMA2* в развитии фиброза при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

Полученные нами данные ставят вопрос о необходимости дифференцированного подхода к физическому развитию больных с мерозинопатией. С учетом значимой роли фиброза в патогенезе заболевания, приводящего к рано формирующейся мышечной гипотрофии при обеих формах болезни, пациенты с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией будут иметь закономерно более низкие антропометрические показатели на всех этапах развития, особенно, показатели ИМТ. Низкая двигательная активность, бульбарный синдром, дисфагия, наличие коморбидной патологии (воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, сколиоз) обуславливают значительные индивидуальные особенности нутритивных потребностей пациентов, а также могут приводить к возникновению и быстрому прогрессированию БЭН. В связи с этим физическое развитие пациентов с мерозинопатией некорректно сравнивать с физическим развитием здоровых сверстников, гораздо больше значима персональная динамика показателей. Это крайне важно для определения тактики ведения пациентов: выявления показаний к назначению дополнительного лечебного питания или установке гастростомы. Необходимость правильного расчета потребности в энергии и питательных веществах у пациентов с мерозинопатией ставит вопрос о дифференцированном подходе в зависимости от тяжести заболевания и сопутствующей патологии и выявляет проблему отсутствия специальных шкал физического развития для таких пациентов.

Одним из характерных для мерозинопатии признаков, отличающих заболевание от большинства мышечных дистрофий, является патология ЦНС. Ранее сообщалось, что пациенты с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией могут иметь интеллектуальные нарушения [55, 94, 108, 135], при

этом не было данных о частоте расстройств аутистического спектра (РАС). Основными проявлениями изменений со стороны ЦНС в нашей выборке оказались: патологическая активности на ЭЭГ (24/63; 38,1%), эпилепсия (12/114; 10,5%), нарушение интеллекта (11/114; 9,6%), расстройство аутистического спектра (4/114; 3,5%), мальформации коры головного мозга (5/79; 6%). Задержка когнитивного развития была выявлена только при врожденной форме заболевания и составила 15,6% пациентов с ВМД 1А, этот показатель оказался выше, чем в большинстве ранее опубликованных исследований [62, 72, 120] и сопоставим с данными Camelo С. и коллег - 15,4% [42]. Диагноз РАС был поставлен четырем детям (4/114; 3,5%) с врожденной формой заболевания. На основании полученных по шкале DP3 данных можно предположить, что число таких пациентов больше, однако, не все больные были консультированы психиатром, несмотря на рекомендации. В любом случае, наши результаты свидетельствуют о повышенной частоте РАС среди больных с врожденной формой заболевания, тогда как ранее считалось, что риск возникновения данной патологии у этих пациентов не превышает общепопуляционный.

В нашей выборке эпилепсия отмечалась только у пациентов с ВМД 1А, тогда как в литературе значительно больше описаний эпилепсии при ПКМД P23 [16, 27, 68, 91]. По всей видимости, отсутствие приступов у пациентов с поясно-конечностной формой в нашем исследовании объясняется преимущественно педиатрической выборкой, тогда как эпилепсия может дебютировать и во взрослом возрасте [68]. Средний возраст дебюта эпилепсии был достаточно поздним [6] и составил 11,5 лет (диапазон от 5 до 16 лет). Чаще всего регистрировались фокальные приступы разнообразной феноменологии (7/12; 58,4%), у трети больных отмечались генерализованные приступы (4/12; 33,3%), один пациент (1/12; 8,3%) имел сочетание фокальных и генерализованных приступов. У обоих пациентов с вегетативными приступами диагноз был поставлен со значительной задержкой, поскольку эпилептические проявления (изменение ЧСС, учащенное дыхание, снижение

сатурации, тошнота) были расценены как проявление коморбидной патологии, часто сопровождающей мерозинопатию. Примечательно, что при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии вегетативные приступы описываются достаточно часто [68, 91]. Треть больных (4/12; 33,3%) имела фармакорезистентную эпилепсию.

Структурные аномалии коры головного мозга и эпилептиформная активность регистрировались при обеих формах заболевания. Достоверного преобладания эпилепсии и/или эпилептиформной активности у пациентов корковыми мальформациями при этом не отмечено, как и в исследовании Tan D. и коллег [120], но расходится с данными Natera-de Benito D. и Camelo C. [42, 91]. Эпилептиформная активность чаще всего локализовалась в теменных, задневисочных и затылочных областях независимо от наличия диагноза эпилепсии. Структурные изменения коры головного мозга были представлены двусторонней затылочной пахигией у четырех пациентов (2 с ВМД 1А, 2 с ПКМД Р23) и двусторонней затылочной булжниковой мальформацией (ранее – лиссэнцефалия 2 типа) у одного пациента с ВМД 1А. В литературе описаны корковые аномалии в разных долях, но в значительной степени преобладает затылочная локализация, вторая по частоте встречаемости – височная локализация. Пахигия, как и булжниковая мальформация, относится к порокам развития коры головного мозга, обусловленными аномальной миграцией нейронов в эмбриогенезе [13, 30, 112]. Установлено, что ламинины являются ключевыми компонентами базальной мембраны клеток серого вещества головного мозга [104] и играют важнейшую роль в процессах адгезии, дифференцировки, роста, формы и миграции нейронов в эмбриональном периоде [58, 134] за счет связывания LG домена $\alpha 2$ -цепи ламинина с α -дистрогликаном и интегрином $\alpha 7 \beta 1$ [14]. Ламинин и дистрогликан также воздействуют на тормозящие синапсы, и мутации, влияющие на один из этих белков, могут изменять активность нейронов и способствовать эпилептогенезу [27]. Эти патомеханизмы могут объяснять патологические изменения ЦНС, часто наблюдаемые при мерозинопатии. Мы

наблюдаем относительно невысокий процент корковых мальформаций (6%) при значительной распространенности патологической активности на ЭЭГ (38,1%). С учетом схожей локализации (височные и затылочные отделы) можно предположить, что данная активность является отражением микроструктурных изменений, произошедших в коре головного мозга в эмбриональном периоде вследствие патологии ламинина $\alpha 2$ и не визуализируемых на МРТ головного мозга из-за малого размера. Описанный в литературе случай выявления булыжниковой мальформации при аутопсии пациента с нормальной прижизненной МРТ головного мозга служит еще одним аргументом в пользу данной теории [71].

Что касается лейкопатического паттерна (гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 от белого вещества на МРТ головного мозга), он был зарегистрирован у подавляющего числа пациентов (95,2%). Исключение составили четверо детей, исследование которым было проведено в возрасте менее одного года в период незавершенной миелинизации. Таким образом, изменения белого вещества головного мозга являются высокоспецифичными для мерозинопатии независимо от формы заболевания и должны оцениваться в случае проведения дифференциального диагноза с другой нозологией. Наши результаты подтвердили ранее известный факт о том, что лейкопатия не влияет на психические функции пациентов, в частности, когнитивные, не дает очаговой неврологической симптоматики и протекает бессимптомно [12].

В нашем исследовании достоверных корреляций между какими-либо проявлениями со стороны ЦНС и типом варианта по влиянию на белок или расположением варианта в гене *LAMA2* не получено.

Ортопедические осложнения у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией главным образом были представлены контрактурами суставов, сколиозом и ригидностью позвоночника, деформацией тазобедренных суставов. При ВМД 1А отмечается раннее, нередко уже при рождении, формирование контрактур. У большинства пациентов с врожденной формой к 4,5 [1,0; 15,0] годам имелись тотальные контрактуры.

Наличие контрактур в крупных суставах при рождении свидетельствуют о мышечной слабости, возникшей еще во внутриутробном периоде, и говорит о тяжести заболевания. И, наоборот, более позднее появление ограничения подвижности в суставах свидетельствуют о лучшем функциональном статусе. Это видно на примере врожденной формы заболевания: у амбулаторных пациентов первые контрактуры начали формироваться достоверно позже (6,0 [3,0; 12,0] лет), чем у неамбулаторных лиц (1,5 [0,0; 3,0] года) ($p < 0,001$). На основании статистического анализа нами установлено, что вероятность развития навыка самостоятельной ходьбы у детей достоверно повышается, если до 2,5 лет ребенок не имел контрактур в суставах. При ПКМД P23 встречаются преимущественно ограничения движений в голеностопных (медиана появления 5,0 [3,0; 9,0] лет) и локтевых суставах (в среднем развиваются к 12,0 [6,5; 14,5] годам). Оба периода формирования контрактур совпадают с периодом вытяжения – из-за текущего патологического процесса снижается способность к растяжимости мышцы по длине кости [116]. Этот факт необходимо учитывать для определения сроков наблюдения ортопедом в критические периоды появления деформаций суставов. Для мерозинопатии характерно раннее формирование контрактур в локтевых суставах независимо от формы заболевания [135]. Это отличает мерозин-дефицитную мышечную дистрофию от большинства других миопатий, особенно, поясно-конечностных [69], и может быть использовано для помощи в дифференциальной диагностике от других состояний.

При мерозинопатии были зарегистрированы все виды нарушения осанки. Такие деформации, как сколиоз, кифоз, гиперлордоз обусловлены слабостью мышц, поддерживающих позвоночник, и часто встречаются при нервно-мышечных заболеваниях [85]. Для мерозин-дефицитной мышечной дистрофии также было характерно нарушение осанки по типу плоской спины, которое имеет другую патологическую основу и вызвано ригидностью околопозвоночных мышц. Плоская спина встречается только при отдельных формах мышечных дистрофий [40] и может являться дополнительным

клиническим критерием при дифференциальном поиске. Особенности осанки формируются характерный облик больного. При врожденной форме ровная спина сочетается с поясничным гиперлордозом, который усиливается в вертикальном положении. При поясно-конечностной форме сглаженные физиологические изгибы придают пациентам узнаваемый вид.

Деформации позвоночника формируются не сразу: у трети пациентов с ВМД 1А (24/77 (31,2%)) не было нарушений по данным рентгенографии позвоночника, поскольку исследование проводилось в среднем в 6 лет. Также отсутствие деформаций позвоночника в первые годы жизни при мерозинопатии может быть объяснено ригидностью околопозвоночных мышц, которые долгое время поддерживают позвоночник в ровном положении, но формируют другую деформацию – нарушение осанки по типу прямой спины. Однако в первый период вытяжения (5-7 лет) еще не у всех детей выражена ригидность позвоночника, либо ригидность отмечается не во всех его отделах. Этот факт определяет увеличение числа пациентов с деформациями позвоночника в данный возрастной интервал, которое, однако, не является столь значимым, как в пубертате. В пубертатный период (11-14 лет) [11] отсутствие пластичности и растяжимости на фоне быстрого роста ребенка, напротив, усугубляет деформацию и приводит к резкому прогрессированию сколиоза: у пациентов с врожденной формой заболевания сколиоз IV степени ($> 50^\circ$ угла Кобба) формируется к 13,0 [12,0; 15,0] годам. Наши результаты в целом сопоставимы с данными зарубежных авторов [20, 110] однако ранее сколиотическая деформация не оценивалась во взаимосвязи с формой заболевания и двигательным статусом пациентов, что дает дополнительные сведения для определения тактики ведения больных.

Согласно статистической модели, ригидность позвоночника ($p=0,010$) и потеря двигательных навыков ($p=0,001$) явились основными предикторами появления сколиоза любой степени. А к развитию тяжелого сколиоза предрасполагают врожденная форма заболевания ($p<0,001$) и наличие тяжелой БЭН ($p=0,004$). Слабость околопозвоночных мышц также является фактором

формирования сколиоза: у неамбулаторных пациентов деформация позвоночника развивалась значительно чаще ($p=0,020$). Траектория нарастания угла сколиоза по Коббу у ходячих пациентов с врожденной формой в первые пять лет жизни совпадает с траекторией угла сколиоза у пациентов с ПКМД P23 и не превышает 10° . Однако с 6-7 летнего возраста величина угла Кобба начинает резко нарастать и к концу второго периода вытяжения становится ближе к показателям пациентов из неамбулаторной группы ВМД 1А, составляя более 40 градусов.

Несмотря на тяжесть сколиоза, оперативное лечение деформации позвоночника было проведено только 6 из 11 пациентов, имеющих соответствующие показания. Основными причинами, по которым хирургическое лечение не было реализовано, явились низкий комплаенс родителей и сопутствующие осложнения (остеопороз, декомпенсированная дыхательная недостаточность, низкая масса тела). В условиях прогрессивного течения заболевания данные факторы должны учитываться заранее. Своевременная компенсация коморбидных нарушений позволит наилучшим образом подготовить пациента к оперативному вмешательству, минимизировать риски, связанные с операцией и сократить восстановительный период.

Одним из частых ортопедических осложнений, возникающих при ВМД 1А, является деформация тазобедренного сустава (ТБС). Дислокация тазобедренного сустава, по-видимому, является вторичной по отношению к глобальной симметричной проксимальной слабости, приводящей к вальгусной деформации тазобедренного сустава и прогрессирующей латерализации тазобедренного сустава, а также развитию дисплазии вертлужной впадины [44]. Несмотря на то, что в нашем исследовании рентгенография ТБС проводилась преимущественно пациентам с подозрением на патологические изменения в тазобедренном суставе, доля лиц с деформацией ТБС (дислокация, дисплазия) в целом в выборке была

значительно выше, чем сообщалось ранее [120, 135], превысив 50%, и превалировала при врожденной форме.

Респираторная патология является одним из основным соматических проявлений мерозин-дефицитной мышечной дистрофии и наиболее частой причиной летального исхода [33, 110, 123]. В нашем исследовании дыхательные нарушения присутствовали у большинства пациентов и были пропорциональны двигательному статусу и тяжести заболевания. Медиана показателя ФЖЕЛ при ВМД 1А находилась на уровне 48,0% [33,0; 66,0], тогда как при ПКМД Р23 ФЖЕЛ была достоверно выше - 73,0% [64,5; 88,0] ($p=0,003$), что согласуется с данными Bouman [39]. При этом параметры пиковой объемной скорости выдоха (ПОС) отличались не по форме заболевания, а по наличию амбулаторного статуса и были выше у ходячих пациентов ($p<0,001$): неамбулаторные пациенты имели средний показатель на уровне 54,5%, тогда как амбулаторные пациенты с ВМД 1А - 89% а с ПКМД Р23 - 97%. В нашей выборке прослеживалась тенденция к снижению ФЖЕЛ ($p=0,051$) с возрастом; значимых изменений ПОС не обнаружено ($p=0,520$). Выявлена зависимость функции дыхания от деформации позвоночника: показатель ФЖЕЛ был обратно пропорционален углу Кобба.

У 13,2% с ВМД 1А фиксировались респираторные нарушения при рождении (асфиксия, врожденная пневмония), которые в большинстве случаев компенсировались в первые месяцы жизни. В целом у неамбулаторных больных с ВМД 1А в первые три года жизни заболеваемость инфекциями нижних дыхательных путей достоверно выше, чем в другие возрастные периоды, и затрагивает 28/76 (36,8%) детей. Эта цифра в полтора раза ниже, чем в исследовании Zambon [135]. В свою очередь, Тап с коллегами помимо периода от рождения до трех лет выделяет второй пик заболеваемости респираторными инфекциями, приходящийся на возраст 6-15 лет [120]. В нашем исследовании таких данных не получено.

В применении НИВЛ на ночной сон нуждались 31/82 (37,8%) больных с врожденной формой, абсолютное большинство (30/31) составили неходячие

пациенты. Медиана возраста потребности в НИВЛ составила 8 лет, при этом доля пациентов, нуждающихся в дыхательной поддержке, с возрастом возрастала: среди лиц старше 15 лет она составила 87,5%. Пациентам с ПКМД P23 НИВЛ не требовалась. Наши данные в целом коррелируют с ранее опубликованными в литературе [39, 86, 120], однако средний возраст появления диспноэ/ночной гипоксемии в данном исследовании оказался значительно ниже: 8 лет против 11 лет у Tan и 11,7 лет у Zambon ([120, 135]. Также в нашей когорте было 5/82 (6,1%) пациентов, нуждающихся в НИВЛ/ ИВЛ ≥ 16 ч в сутки. Данный показатель у больных нервно-мышечными заболеваниями считается критически важной точкой прогрессирования болезни и событием, при котором восстановление самостоятельной дыхательной функции невозможно [1]. Ранее редко сообщалось о таких пациентах [135]. Возможными предикторами возникновения потребности в использовании легочной вентиляции, согласно статистическому анализу, были: показатель ФЖЕЛ менее 60% ($p < 0,001$), частые инфекции нижних дыхательных путей ($p < 0,001$), сколиоз 3-4 степеней тяжести ($p < 0,001$), потеря моторных навыков ($p < 0,001$). При этом на появление необходимости в использовании респираторного оборудования не влияло снижение ФЖЕЛ в динамике ($p = 1,000$). При дополнительном анализе модели наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение ночной гипоксемии и/или ночного апноэ, оказались ФЖЕЛ $\leq 60\%$ и частые воспалительные заболевания нижних дыхательных путей.

Патология ЖКТ была характерна преимущественно для врожденной формы заболевания. Такие нарушения, как трудности вскармливания при рождении (22/90 (24,4%)), трудности жевания (38/90 (42,2%)), диспепсия (18/64 (28,1%)), дисфагия (18/90 (20,0%)), эпизоды гипогликемии (14/61 (23,0%)) регистрировались исключительно при ВМД 1А. Наиболее распространенной гастроэнтерологической патологией были запоры, которые отмечались у 39/64 (60,9%) лиц с врожденной формой и у 1/13 (7,7%) лиц с пояснично-конечностной формой. Реже других нарушений наблюдалась гастро-

эзофагеальная рефлюксная болезнь: у 9/64 (14,1%) лиц с ВМД 1А и у 1/13 (7,7%) лиц с ПКМД Р23. Несмотря на относительно невысокую частоту ГЭРБ, эта патология является наиболее опасной для пациентов с мерозинопатией. Малоподвижность, длительное пребывание в статичной позе, в том числе лежа, повышают риск развития аспирационных пневмоний. Из этого следует, что пациенты с врожденной формой заболевания должны быть обследованы на предмет ГЭРБ и при необходимости пролечены для предотвращения развития грозных осложнений. Показания к установке гастростомы имелись у 9/90 (10,0%) человек, все страдали врожденной формой заболевания. Средний возраст появления необходимости в установке гастростомы был равен 10 годам. При анализе факторов, повышающих необходимость в гастростомии, значимыми оказались только частые заболевания нижних дыхательных путей. Это, очевидно, объясняется тем, что на фоне выраженных двигательных нарушений и длительного пребывания в положении лежа у пациентов с низкой дыхательной функцией повышен риск аспираций, ведущий к воспалительным заболеваниям легких. Наши данные коррелируют с результатами Geranmayeh: патология ЖКТ характерна в большей степени для врожденной формы заболевания, более выражена в первые годы жизни, а также после 10 лет, когда многие пациенты нуждаются в энтеральной поддержке [32, 62].

Отдельного внимания заслуживает гипогликемия. Данное состояние у пациентов нашей выборки проявлялось сонливостью, общей слабостью, тошнотой и/или рвотой, тахикардией, лабораторно выявлялись метаболический ацидоз, снижение глюкозы, кетонурия. В целом при нервно-мышечных заболеваниях риск развития гипогликемии выше из-за недостаточного количества глюконеогенного субстрата в атрофирующихся мышцах [98]. Ранее в литературе были описаны случаи гипогликемии у пациентов с отдельными нервно-мышечными заболеваниями, описания же при мерозинопатии остаются единичными [65, 135]. Несмотря на простоту диагностики и разработанные схемы коррекции, в настоящий момент выявляемость гипогликемии у пациентов с мерозинопатией остается низкой.

С учетом мультисистемности проявлений эпизоды гипогликемии приходится дифференцировать с эпилепсией, дыхательной недостаточностью.

Кардиологическая патология проявлялась в основном бессимптомными нарушениями ритма, не требующими специфического лечения: синусовой тахикардией (68/99 (68,7%)), клапанными дисфункциями (18/91 (19,8%)), миграцией водителя ритма или несинусовым ритмом (16/99 (16,2%)), нарушением проводимости (8/99 (8,1%)). Превалирование субклинических кардиальных нарушений у нашей когорты пациентов согласуется с ранее опубликованными данными [29, 56]. Не было отмечено статистически значимых различий в нарушении работы сердца между двумя формами заболевания, что также было продемонстрировано ранее [37]. У наблюдаемых нами больных, как и в других исследованиях, патология ритма сердца встречалась чаще, чем структурные изменения (80,8% против 34,7%), однако синусовая тахикардия в нашей выборке значительно превалирует над результатами, опубликованными в литературе [37, 55]. С другой стороны, отсутствие упоминания о синусовой тахикардии во многих исследованиях может быть связано с доброкачественным течением данной патологии.

К более серьезным и потенциально жизнеугрожающим кардиологическим нарушениям относились дилатация и гипертрофия левого желудочка, пароксизмальная тахикардия, которые в совокупности присутствовали у 11/86 (12,8%) пациентов с врожденной формой заболевания и у 2/13 (15,4%) пациентов с поясно-конечной формой. Наши результаты соответствуют представленным ранее [62]. Несмотря на серьезность изменений, далеко не все пациенты предъявляли кардиологические жалобы. Желудочковых аритмий, внезапной остановки сердца, ранее описанных в литературе [22, 92], у наших пациентов не отмечалось, что может быть связано с преимущественно педиатрической выборкой.

Настоящие результаты подчеркивают необходимость проведения систематического кардиологического обследования с помощью ЭКГ, холтеровского мониторирования и эхокардиографического исследования с

целью выявления жизнеугрожающих аритмий и нарушений структуры сердца, которые могут возникать ранних лет и, вероятно, учащаются с возрастом. Проведение полноценного кардиологического обследования необходимо даже при отсутствии у пациента жалоб со стороны работы сердца, поскольку часть потенциально жизнеугрожающей патологии протекает субклинически. Также стоит помнить о том, что некоторые симптомы могут маскироваться под другие патологические состояния с учетом наличия коморбидной патологии при мерозинопатии.

Факт снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией практически не упоминается в литературе, хотя является актуальной и распространенной проблемой у пациентов. Единственное исследование, в котором сообщается о наличии остеопении при мерозинопатии, было проведено в Катаре у пациентов с врожденной формой заболевания [22]. Частота остеопении в данном исследовании составила 61,9% без уточнения функционального статуса пациента. Наши результаты показывают, что именно отсутствие навыка ходьбы, а не форма заболевания, является значимым фактором развития остеопороза: у неамбулаторных пациентов частота остеопороза составила 82,8% (24/29), тогда как у амбулаторных пациентов с врожденной формой заболевания снижение МПК фиксировалось в 40% (2/5) случаев, а с пояснично-конечностной формой – в 50% (2/4) случаев. Также важно отметить, что у ходячих пациентов остеопороз возникал достоверно позже (8,5 лет против 16 у амбулаторных пациентов с ВМД 1А и 14 лет при ПКМД Р23). Снижение МПК может быть обусловлено несколькими причинами: недостаточным питанием, гастроэнтерологическими проблемами (запоры, ГЭРБ), низкими массо-ростовыми показателями, но решающее значение играет мышечная нагрузка на скелет [132]. Все эти проблемы встречаются у пациентов с мерозинопатией, однако в большей степени представлены у неамбулаторных больных, поскольку они имеют выраженный дефицит физической нагрузки.

Патология мочевыделительной системы (МВС) регистрировалась у 28/100 (28%) больных с ВМД 1А и у 3/14 (21,4%) больных с ПКМД Р23, однако подавляющее большинство изменений относились к аномалиям строения или расположения (пиелоектазия, глубокое расщепление, удвоение ЧЛС, нефроптоз, ротация почек), не имеющим клинической значимости. Ранее было лишь одно описание функции МВС у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией – в когорте Катара [22]. В катарской группе пациентов признаки нефрокальциноза были обнаружены у четырех пациентов (19%, 4/21). В нашей выборке нефрокальциноз зарегистрирован в меньшем проценте случаев - у 6/64 (9,4%) больных с врожденной и у 1/9 (11,1%) больного с поясно-конечностной формой. Является ли патология МВС патогномоничной для мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, в настоящий момент определить затруднительно, требуются дальнейшие изучения этой темы. При этом необходимость проведения УЗИ почек пациентам с мерозинопатией не вызывает сомнений в том числе с учетом часто назначаемой остеометаболической терапии [72].

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является потенциально смертельным заболеванием, летальный исход наступил у 6/114 (4,4%) пациентов в среднем в возрасте 6,0 лет. Все больные страдали ВМД 1А и имели неамбулаторный статус. Причиной гибели 4/6 (66,7%) пациентов была острая дыхательная недостаточность, еще у двух пациентов причина смерти не известна. При оценке возможных предикторов летального исхода частые инфекции нижних дыхательных путей явились единственным достоверным фактором, повышающим риск смерти пациентов ($p=0,025$).

Мерозинопатия имеет характерные лабораторно-инструментальные особенности. Некоторые из них, такие, как высокий уровень активности КФК и гиперинтенсивный МР-сигнал от белого вещества головного мозга, являются ключевыми характеристиками, помогающими установить диагноз [35]. Уровень активности креатинкиназы при ВМД 1А составил в среднем 2416,5 [1004,0; 3637,5] Ед/л и был максимален на первом году жизни. Со

второго года жизни показатель прогрессивно снижался. Ранее в исследованиях было показано, что при ВМД 1А уже на самой ранней стадии болезни происходит массовая дегенерация мышечных волокон, которая приводит к серьёзным дистрофическим изменениям в мышцах с младенчества и, как следствие, к высокому уровню активности КФК [64]. Показатель активности КФК при ВМД 1А наряду с врожденными дистрогликанопатиями является самым большим среди врожденных мышечных дистрофий и может помочь в дифференциальном поиске. Поясно-конечностная форма также характеризовалась повышением активности КФК, медиана максимального показателя составила 2022,5 [1005,0; 4032,0] Ед/л в среднем в возрасте 5 лет. При ПКМД Р23 показатель активности КФК был повышен на протяжении всего наблюдения. В противоположность врожденной форме, при ПКМД Р23 хоть всегда и регистрируется повышенная креатинфосфокиназа, по сравнению с другими пояснично-конечностными мышечными дистрофиями она является одной из наименьших и часто не превышает 2-3 норм [68, 82].

При проведении электронейромиографии у всех пациентов были выявлены первично-мышечные изменения, в отдельных случаях – в сочетании с демиелинизирующим поражением. Данное исследование имеет ценность при первичном диагностическом поиске у больных с неустановленным диагнозом.

Визуализация мышц, в большей степени посредством магнитно-резонансной томографии, все чаще используется для диагностики наследственных миопатий и является ценным диагностическим инструментом. При ВМД 1А у наших пациентов был зафиксирован классический для мерозинопатии паттерн поражения мышц [79, 92, 107, 122]: отмечалось диффузное повреждение практически всех мышц бедра и голени, однако наиболее вовлеченными в процесс дегенерации оказались *mm.adductores*, *m.biceps femoris*, *m.soleus*, *m.gastrocnemius*, тогда как *m.sartorius* и *m.gracilis* оставались более сохранными. При пояснично-конечностной форме селективность поражения мышц бедра была более выражена: жировая инфильтрация в наибольшей степени затронула в *m.biceps*

и *m.adductores*, а *m.sartorius* и *m.gracilis* имели наименьшую степень повреждения. В голени фиброз чаще наблюдался в *m.soleus*, *m.gastrocnemius*, при этом *m.tibialis anterior* и *m.tibialis posterior* оставались относительно сохранными. Наблюдаемые нами изменения были аналогичны описанным ранее [68, 103, 120]. Однако в нашей когорте, в отличие от некоторых зарубежных коллег [103], ни у одного из восьми пациентов с ПКМД P23, которым была проведена МРТ мышц, мы не регистрировали так называемого паттерна «сэндвича» (полосы повышенной интенсивности сигнала внутри мышц), обычно характерного для COL6-миопатий. Также, согласно полученным нами данным, степень фиброза мышц зависела не столько от длительности течения заболевания, сколько от формы заболевания: при ВМД 1А 2-4 годам у многих детей уже регистрировалось выраженное диффузное поражение мышц ног, тогда как пациенты с ПКМД P23 с более продолжительным анамнезом заболевания имели относительно сохранные мышцы. Это разнится с данными, полученными Quijano-Roy S и соавт.[103]. В любом случае, с учетом различий поражения мышц при мерозинопатии, можно утверждать, что мышцы бедра, по-видимому, лучше всего подходят для оценки тяжести и степени прогрессирования заболевания.

В ходе исследования при анализе лабораторно-инструментальных показателей не было выявлено отличий, которые могли бы достоверно отражать прогноз дальнейшего течения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

Биопсия мышечной ткани наряду с генетическими методами используется для окончательного подтверждения диагноза, а также может определять количественное содержание мерозина в тканях. Практически у всех больных, которым проводилось исследование (19/20, 95%), в мышечном биоптате выявлены дистрофические изменения, у одного человека отмечалась пучковая атрофия. Результаты иммуногистохимии не всегда соответствовали форме и тяжести течения заболевания: всего 9/20 (45,0%) человек с тотальным отсутствием ламинина- $\alpha 2$ страдали ВМД 1А, при этом другие пациенты с

ВМД 1А имели положительную реакцию на мерозин (все генетически подтверждены). Мы предполагаем, что вероятной причиной нормального содержания ламинина- $\alpha 2$ в мышечном биоптате является тот факт, что антитело, использованное в ИГХ, тропно только N-концевому фрагменту и не обнаруживает С-терминаль, поэтому случаи частичного дефицита мерозина, при которых в тканях присутствует только С-концевой фрагмент белка ламинина- $\alpha 2$, не могут быть им детектированы. Таким образом, для полноценного определения наличия мерозина в тканях, а также во избежание диагностических ошибок, при исследовании мышечного биоптата необходимо использование антител как к N-, так и к С-терминали.

Генетическая диагностика является основным и высокоточным методом подтверждения диагноза. В гене *LAMA2* у пациентов нашей когорты были детектированы все возможные типы вариантов нуклеотидной последовательности во всех регионах гена. Отмечалась четкая корреляция между обнаруженными вариантами и тяжестью течения заболевания ($p=0,009$). При врожденной форме наиболее часто встречались варианты, приводящие к полному прекращению трансляции белка: мутации со сдвигом рамки считывания, зарегистрированные на 78/196 (39,8%) аллелях гена *LAMA2*, и нонсенс мутации, обнаруженные на 70/196 (35,7%) аллелях. Мутации, приводящие к потере функции белка (loss of function, или LoF варианты) при врожденной форме наиболее часто встречались биаллельно, что обусловило полный или почти полный дефицит ламинина-211 и, как следствие, тяжелый фенотип. Реже при ВМД 1А были детектированы интронные варианты (27/196; 13,8%), миссенс варианты (13; 6,6%) и вариации числа копий генов (copy number variation, CNV) (8/196; 4,1%). При этом значимой разницы в представленности вариантов у амбулаторных и неамбулаторных пациентов с ВМД 1А не получено ($p=0,228$).

При поясно-конечностной форме, напротив, чаще отмечались варианты, при которых белок продолжает синтезироваться, хоть и не является полноценно функциональным: к ним относились миссенс мутации (14/28;

50,0%) и интронные варианты (7/28; 25,0%). Нонсенс и фреймшифт варианты выявлены в 4/28 (14,3%) и 3/28 (10,7%) случаях соответственно. При этом мутации со сдвигом рамки считывания и нонсенс варианты у пациентов с поясно-конечностной формой всегда сочетались с миссенс или интронными вариантами. Причем, такие миссенс мутации располагались в LN домене гена *LAMA2*. Считается, что домене LN распространенность вариантов без сдвига рамки считывания и миссенс вариантов в целом выше по сравнению с другими доменами и ассоциированы с легким течением заболевания [97, 114]. Таким образом, при поясно-конечностной форме заболевания происходил синтез мерозина, несмотря на наличие терминирующих (LoF) вариантов на втором аллеле, что объясняет более мягкие клинические проявления по сравнению с врожденной формой. Данное исследование уточнило и обогатило ранее высказанные зарубежными коллегами утверждения о корреляции тяжелого фенотипа с вариантами, приводящими к прекращению трансляции белка, и более мягкого фенотипа, ассоциированного с вариантами внутри рамки считывания [25, 89, 134].

В российской популяции, в отличие от мировой [61, 96, 135, 137], вариации числа копий генов были менее распространены и зарегистрированы на 8/224; (3,6%) аллелях или у 6/112 (5,4%) человек и только при врожденной форме заболевания. Это определяет алгоритм генетической диагностики лиц с подозрением на мерозин-дефицитную мышечную дистрофию: в первую очередь, следует использовать метод NGS (панель генов, полноэкзомное или полногеномное секвенирование), а в случае обнаружения значимого варианта в гене *LAMA2* только на одном аллеле и уверенности в диагнозе вторым этапом проводить поиск вариаций числа копий генов методом ХМА или MLPA [17]. С учетом того, что все детектированные нами интронные варианты находились в регионах сплайсинга, которые включены в секвенирование панелей генов и клинического/полного экзона, первоначально нет необходимости в проведении более дорогостоящего полногеномного секвенирования.

Учитывая различную функциональную роль отдельных регионов $\alpha 2$ цепи ламинина, локализация каузативных вариантов также играет роль в фенотипе заболевания. В нашем исследовании были выявлены статистически значимые различия ($p=0,008$) между представленностью вариантов в доменах гена *LAMA2* при разных формах заболевания. При ВМД 1А варианты чаще локализовались в LG домене (86/196; 43,9%) и в стержневидных доменах LEa, LEb, LEc (42/196; 21,4%), тогда как при ПКМД P23 мутации чаще находились в глобулярных доменах L4a, L4b (8/28; 28,6%), домене LN (7/28; 25%) и в меньшей степени в домене LG (6/28; 21,4%). Несмотря на прослеживаемую общую тенденцию, вопрос о корреляции фенотипа с расположением вариантов в доменах гена *LAMA2* остается сложным. По данным литературы, мутации в домене LN чаще ассоциируются с более мягким течением мерозинопатии, поскольку, как предполагается, сохраняется продукция укороченного белка ламинина-211 [52, 68, 114, 129]. Варианты в С-концевом регионе (LG домены) вероятно чаще приводят к тяжелому фенотипу из-за нарушения связывания ламинина-211 с важнейшими внутриклеточными белками - интегрином и дистрогликаном [110]. Однако очевидно, что течение заболевания определяют ряд факторов, в том числе влияние варианта на функцию белка, а также второй биаллельный вариант. Для понимания клинико-генотипических корреляций необходимы дальнейшие исследования.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании была проведена комплексная оценка течения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии у 114 пациентов: проанализированы клинико-анамнестические данные, проведены функциональные моторные шкалы, оценены высшие психические функции, определены лабораторно-инструментальные и генетические особенности пациентов. Внимание в данной работе было уделено разнообразию мультисистемных проявлений мерозинопатии, дифференцированной характеристике врожденной и поясно-конечностной форм заболевания, а также поиску клинических и диагностических предикторов неблагоприятного течения болезни с целью усовершенствования подходов к ведению пациентов.

В ходе работы определено, что разные формы мерозинопатии имеют фенотипические, клинические и генотипические особенности. Подавляющее большинство случаев заболевания приходится на врожденную форму - 100/114 (87,7%). Как было показано ранее, врожденная форма мерозин-дефицитной мышечной дистрофии имеет тяжелые клинические проявления. Заболевание дебютирует с рождения или в первом полугодии жизни с симптомокомплексом «вялого ребенка». В первые 2-3 года жизни заболевание течет агрессивно, с выраженной задержкой моторных навыков, физического развития, трудностями кормления. В этот период имеется высокий риск развития респираторных и ортопедических нарушений. Кардиальная патология не характерна, в основном встречаются асимптомные нарушения, не требующие лечения. Далее отмечается относительная стабилизация состояния вплоть до пубертатного периода, когда у большинства детей появляется потребность в ночной вентиляционной поддержке, формируется тяжелая деформация позвоночника, нарастает дефицит массы тела. В ходе генетического тестирования при ВМД 1А чаще обнаруживаются нонсенс (70/196; 35,7%) и варианты со сдвигом рамки считывания (78/196; 39,8%) в LG1–5 (86/196; 43,9%) и LE-доменах (42/196; 21,4%) гена *LAMA2*.

Поясно-конечностная форма встречается значительно реже (14/114; 12,3%) и характеризуется более благоприятным течением. Характерен дебют после 1 года жизни, хотя у отдельных пациентов еще до начала самостоятельной ходьбы отмечается умеренная мышечная гипотония и темповая задержка моторных навыков. Все пациенты имеют амбулаторный статус, не нуждаются в НИВЛ, ортопедические деформации ограничиваются контрактурами в локтевых и голеностопных суставах и искривлением позвоночника, не превышающим 1 степень. В литературе сообщалось о возрастающем риске кардиальных осложнений при ПКМД P23 [92, 95]. В нашем исследовании таких данных не получено, по всей видимости, из-за малого возраста пациентов. Поясно-конечностная форма заболевания также имеет генетические особенности: для нее характерны миссенс варианты (14/28; 50,0%) и варианты сплайсинга (7/28; 25,0%) в L4a, L4b (8/28; 28,6%) и LN-доменах (7/28; 25%) гена *LAMA2*.

Основными диагностическими маркерами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии являются значительное повышение уровня активности КФК, первично-мышечный тип поражения по данным ЭНМГ, гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга в режиме T2 по данным магнитно-резонансного исследования и поражение преимущественно задней группы мышц бедра и голени, визуализируемые на МРТ мышц нижних конечностей.

В настоящий момент существует проблема недостаточной осведомленности практических неврологов о многообразии моногенных орфанных заболеваний с вовлечением в патологический процесс нервной системы [10]. Вместе с тем, создание диагностических алгоритмов должно значительно сократить путь к правильному диагнозу и, как следствие, способствовать своевременному оказанию таргетной помощи пациентам. На основании проанализированных данных мы предлагаем алгоритм диагностики врожденной и поясно-конечностных форм мерозинопатии (Приложение 1). Часто заболевание можно заподозрить уже на этапе клинического осмотра на основании характерных фенотипических особенностей (офтальмопарез, птоз,

гипомимия, вытянутое лицо, долихоцефалия, макроглоссия, мышечные псевдогипертрофии, ригидность позвоночника, контрактуры крупных суставов). В совокупности с уровнем активности креатинкиназы более 1000 Ед/л как минимум в первый год после дебюта заболевания и специфическими изменениями на МРТ головного мозга диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии становится наиболее вероятным. При проведении генетической диагностики следует учитывать, что в гене *LAMA2* встречаются крупные делеции и дупликации, которые не могут быть детектированы методом NGS секвенирования.

Обе формы заболевания имеют мультисистемные проявления, требующие тщательного наблюдения и своевременной коррекции. Основываясь на предложенных в рамках консенсуса Wang и соавт. (2010) подходов к ведению врожденных миопатий, исследований естественной истории мерозин-дефицитной мышечной дистрофии [70, 120, 127, 135], системных обзоров по отдельным коморбидным патологиям [54, 74, 100, 108], сопровождающих мерозинопатию, а также полученных данных в ходе настоящего исследования, мы предлагаем алгоритм мультидисциплинарного диспансерного наблюдения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (таблица 22).

Таблица 22 – Рекомендуемый объем мультидисциплинарного обследования и наблюдения при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

Специалист	Цель наблюдения	Обследования	Частота
Педиатр/ терапевт	Подозрение на нервно-мышечное заболевание Оценка массо-ростовых показателей, глотания Оценка и коррекция уровня витамина Д в крови Составление плана вакцинации	Антропометрия, соматический статус Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи	Минимум 1 раз в 6 месяцев
Невролог	Первичная постановка диагноза Оценка динамики заболевания Оценка двигательного статуса Оценка психических функций Лечение эпилепсии при наличии Маршрутизация пациента, координирующая роль между специалистами мультидисциплинарной команды	ЭМГ, ВЭЭГ, МРТ головного мозга Неврологический осмотр, миометрия MFM-20/32, 6MWT	1–2 раза в год, внепланово при подозрении на эпилепсию или ухудшении состояния
Психолог / психиатр	Углубленная оценка психических функций Когнитивно-поведенческая терапия Психоэмоциональная поддержка, адаптация Лекарственная коррекция коморбидных состояний	Нейропсихологическое тестирование Специализированные шкалы	1-2 раза в год в первые 5 лет жизни, далее по необходимости
Физический терапевт/ реабилитолог, специалист по ТСП, эрготерапевт	Поддержание подвижности суставов и позвоночника Профилактика контрактур и сколиоза Мероприятия по улучшению дыхательной функции Подбор ТСП Позиционирование Адаптация окружающего пространства	Оценка силы и объема движений, реабилитационного потенциала Оценка мобильности, навыков самопомощи	Регулярно, минимум 2-3 раза в год
Ортопед	Оценка контрактур Оценка наличия и динамики сколиоза Определение показаний к хирургическому лечению контрактур и сколиоза Оценка положения тазобедренных суставов	Гониометрия, рентгенография позвоночника, рентгенография тазобедренных суставов всем неамбулаторным пациентам КТ позвоночника по показаниям	Минимум 1 раз в год Чаше в периоды быстрого роста (5-7 лет, 10-14 лет), потери функции или при тяжелой ДН

Продолжение Таблицы 22

Пульмонолог/ специалист респираторной поддержки	Оценка функции дыхания Оценка риска аспирации Раннее выявление дыхательной недостаточности Назначение, подбор и коррекция параметров дыхательного оборудования (НИВЛ, инсуффлятора- аспиратора и др.)	Спирометрия с 5 лет (ФЖЕЛ, ПСВ) Ночная пульсоксиметрия/ полисомнография/ кардиореспираторный мониторинг КТ легких по показаниям	1–2 раза в год или чаще при симптомах ДН
Гастроэнтеролог/ диетолог	Контроль роста и массы тела Оценка и коррекция питания Оценка рисков гипогликемии Оценка жевания и глотания, безопасности перорального приема пищи Выявление ГЭРБ, запоров, подбор оптимального положения для принятия пищи	Антропометрия, калиперометрия, оценка орофациальной мускулатуры Биохимический анализ крови Копрологическое исследование УЗИ брюшной полости ФЭГДС по показаниям	Не менее 2 раз в год в первые 5 лет, далее ежегодно или чаще по показаниям
Кардиолог	Выявление кардиомиопатии, нарушений ритма	ЭКГ ЭхоКГ Суточное мониторирование ЭКГ	1 раз в год С тяжелой ДН или при сердечных нарушениях не реже одного раза в год, без патологии 1 раз в 2 года При сердечных нарушениях не реже одного раза в год, без патологии минимум 1 раз в 2 года
Эндокринолог	Оценка рисков ожирения Оценка полового развития Выявление и коррекция дефицита витамина Д Выявление и коррекция остеопороза	Антропометрия, шкала Tanner Биохимический анализ крови (минеральный обмен, уровень витамина Д) Денситометрия	1 раз в год

Примечание: 6MWT - 6-minute walking test, тест шестиминутной ходьбы, ДН – дыхательная недостаточность, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ФЭГДС – фиброгастродуоденоскопия, ФЖЕЛ– функциональная жизненная ёмкость лёгких, ПСВ – пиковая скорость выдоха, ТСП – технические средства реабилитации, ЭКГ – электрокардиография, ЭМГ – электромиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ЭЭГ – электроэнцефалография, MFM-20/32 – Motor Function Measure, шкала оценки двигательной функции

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на существенное расширение знаний о мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, представленное в настоящем исследовании, дальнейшая разработка темы остаётся необходимой ввиду редкости заболевания, выраженной фенотипической вариабельности и сложности молекулярно-генетических механизмов. Полученные данные демонстрируют широкий спектр мультисистемных проявлений, а также важнейшую роль генотипа на формирование фенотипа заболевания. Дальнейшие исследования должны быть направлены на углубление представлений о патоморфологии мерозинопатии, уточнение факторов риска неблагоприятного течения и подготовку научной базы для разработки и усовершенствования терапевтических подходов. Наиболее перспективными направлениями представляются следующие.

1. Расширение исследований по корреляции генотипа и фенотипа и формирование прогностических моделей течения заболевания. Выявленные особенности врождённой и поясно-конечностной форм, включая различия в представленности генетических вариантов, требуют дальнейшей систематизации на более широких когортах пациентов. Особого внимания заслуживает феномен несоответствия между типом мутаций в гене *LAMA2* и клиническими проявлениями у отдельных пациентов, в частности, тяжёлый фенотип при наличии двух миссенс вариантов. Это указывает на необходимость поиска модифицирующих факторов — как генетических, так и средовых.
2. Углублённое изучение патологии центральной нервной системы. Вариабельность степени поражения белого вещества головного мозга, наличие эпилептических приступов у части пациентов и различия в выраженности когнитивных нарушений подчёркивают необходимость дальнейшего анализа церебральных проявлений мерозинопатии.

Перспективным направлением является применение количественных методов МРТ, спектроскопии и трактографии, которые позволят уточнить причины лейкопатии. Не менее важным представляется расширенная оценка психического развития, определения частоты расстройств аутистического спектра, задержек речевого развития, когнитивных нарушений, в том числе во взаимосвязи со структурными нарушениями головного мозга и генотипом.

3. Исследование спектра мультисистемных нарушений. В настоящий момент остается неясным, входят ли изменения со стороны почек в структуру заболевания или являются самостоятельной патологией у отдельных пациентов. Также необходимы более расширенные исследования по кардиальной патологии при мерозинопатии с целью поиска ответа на вопрос, почему у отдельных пациентов сердечные нарушения являются жизнеугрожающими и требующими серьезной специфической терапии, а у других протекают бессимптомно.

4. Оценка качества жизни. До настоящего времени практически не уделялось внимания оценке качества жизни пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. Исследование этого аспекта позволит комплексно определить влияние заболевания на повседневную деятельность и эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, что также имеет и социально-экономическое значение.

В целом все направления позволят уточнить патоморфологические механизмы заболевания, улучшить систему диагностики и наблюдения и создать фундамент для будущих терапевтических вмешательств, направленных на модификацию течения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

ВЫВОДЫ

1. При ВМД 1А отмечается грубая задержка моторного развития, только 8,0% пациентов ходят самостоятельно. При ПКМД Р23 все пациенты (100%) осваивают основные двигательные навыки. При врожденной форме преобладает диффузная мышечная гипотрофия (98,9%), при поясно-конечностной – аксиальная (58,3%) и проксимальная (33,3%).

2. Основными проявлениями изменений со стороны ЦНС были: лейкопатический паттерн на МРТ головного мозга (95,2%), патологическая активность на ЭЭГ (38,1%), эпилепсия (10,5%), нарушение интеллекта (9,6%), мальформации коры головного мозга (6%), расстройство аутистического спектра (3,5%). Средний возраст дебюта эпилептических приступов составил 11,5 лет; в 33,3% случаев эпилепсия была фармакорезистентной.

3. При мерозинопатии отмечается мультисистемность проявлений, основными являются: белково-энергетическая недостаточность (81,2% ВМД 1А; 66,7% ПКМД Р23), сколиоз (68,8% ВМД 1А и 25,0% ПКМД Р23), контрактуры суставов (91,9% ВМД 1А и 85,7% ПКМД Р23), ночное апноэ/гипоксемия (37,8% только при ВМД 1А), остеопения (76,5% ВМД 1А и 50% ПКМД Р23). При врожденной форме осложнения манифестируют в определенные сроки: начальный сколиоз и множественные контрактуры — в 5–7 лет, сколиоз IV степени — в 12–15 лет, ночная гипоксемия и потребность в НИВЛ — в 8 лет, необходимость установки гастростомы с целью профилактики аспираций или нутритивной поддержки — в 10 лет.

4. Для обеих форм заболевания характерным лабораторно-инструментальным признаком является повышение активности КФК в первый год после дебюта (свыше 1000 Ед/л) и первично-мышечный тип поражения. При этом имеются различия в данных МРТ мышц: ВМД 1А характеризуется диффузным поражением мышц нижних конечностей, при ПКМД Р23 поражается преимущественно задняя группа мышц бедра и голени.

5. Частые инфекции нижних дыхательных путей достоверно увеличивают риск летального исхода ($p=0,025$). Клиническими предикторами достижения амбулаторного статуса являются дебют старше 4,5 месяцев и отсутствие контрактур в суставах до 2,5 лет. Тип и локализация каузативных вариантов в гене *LAMA2* коррелируют с формой заболевания: для ВМД 1А характерны нонсенс и варианты со сдвигом рамки считывания в LG1–5 и LE-доменах, для ПКМД P23 — миссенс и варианты сплайсинга в L4a, L4b и LN-доменах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Заподозрить диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии можно на основании особенностей фенотипа (вытянутое лицо, гипомимия, офтальмопарез, макроглоссия, ригидность позвоночника, ранние контрактуры в локтевых суставах) и лабораторно-инструментальных изменений (высокий уровень активности КФК, гиперинтенсивный сигнал от белого вещества на T2-ВИ по данным МРТ головного мозга).
2. С учетом часто встречающейся патологии ЦНС при мерозинопатии всем пациентам необходимо проведение МРТ головного мозга для уточнения наличия корковых мальформаций; также врачам следует иметь настороженность по развитию эпилептических приступов у пациентов независимо от наличия структурных изменений в головном мозге.
3. Пациентам старше двух лет рекомендовано проведение тестирования моторных навыков по шкале MFM-20 (до 6 лет) и MFM-32 (старше 6 лет) с целью оценки динамики двигательных функций и оптимизации индивидуальной программы реабилитации.
4. Наблюдение пациентов с МДМД должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов, включающих невролога,

ортопеда, пульмонолога, эндокринолога, диетолога, гастроэнтеролога, кардиолога, реабилитолога.

5. Генетическое исследование при подозрении на мерозинопатию следует начинать с NGS-секвенирования. В случае выявления только одного каузативного варианта в гене *LAMA2* и уверенности в диагнозе следующим этапом должен быть поиск протяженных делеций/дупликаций методом ХМА или MLPA.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Алгоритм диагностики врожденной формы мерозин-дефицитной мышечной дистрофии

Алгоритм диагностики ВМД 1А

УРОВЕНЬ КФК

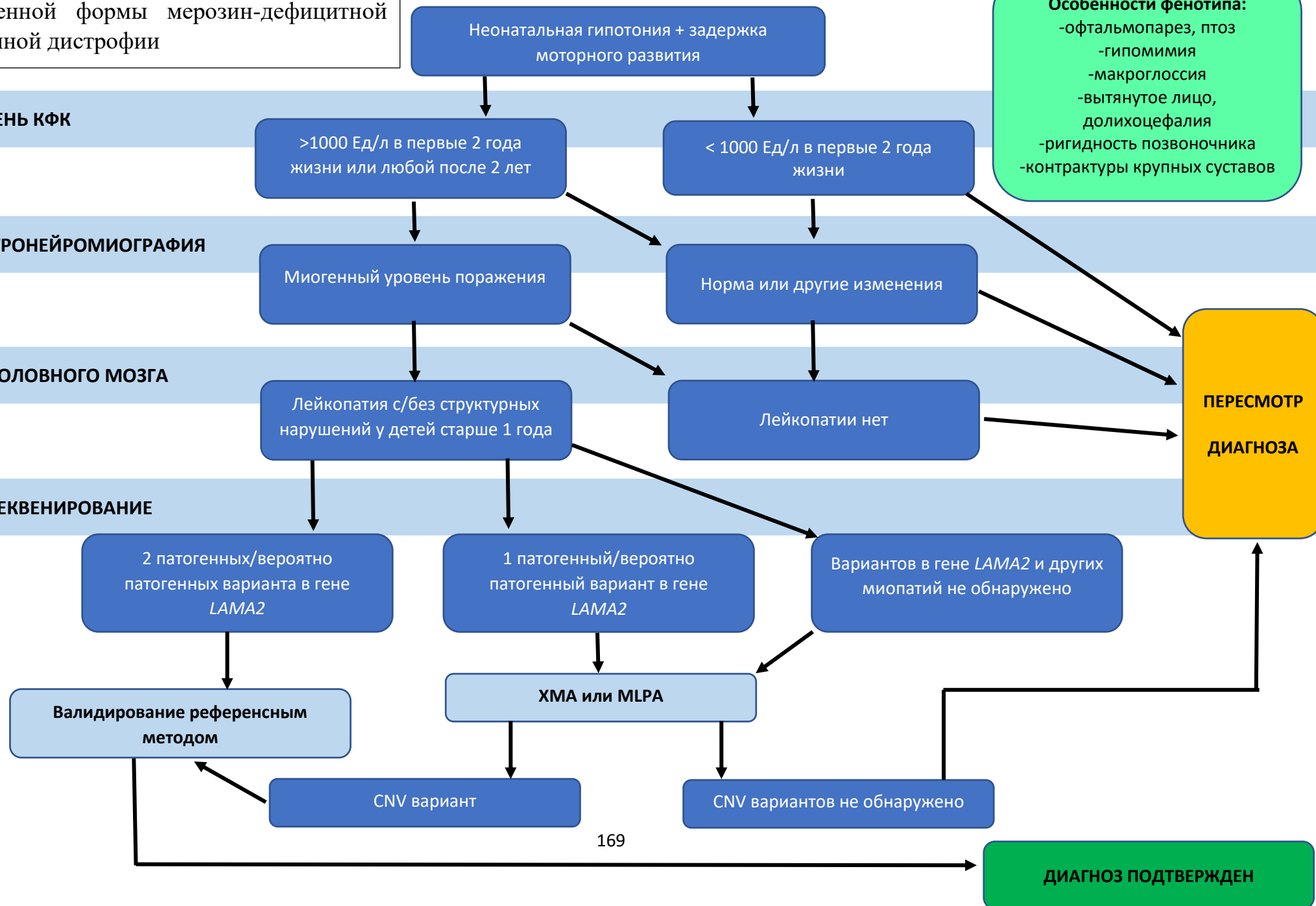
ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ

МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА

NGS СЕКВЕНИРОВАНИЕ

Особенности фенотипа:

- офтальмопарез, птоз
- гипомимия
- макрогlossия
- вытянутое лицо, долихоцефалия
- ригидность позвоночника
- контрактуры крупных суставов



ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм диагностики
поясно-конечностной мышечной
дистрофии типа 23Р

Алгоритм диагностики ПКМД Р23

Симптомы миопатии и/или контрактуры в
локтевых/голеностопных суставах*

Особенности фенотипа:

- макроглоссия
- офтальмопарез
- псевдогипертрофии
- ригидность позвоночника
- контрактуры локтевых и/или голеностопных суставов

УРОВЕНЬ КФК

Повышен

Нормальный

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЯ

Миогенный уровень поражения

Норма или другие изменения

МРТ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лейкопатия с/без структурных
нарушений

Лейкопатии нет

ПЕРЕСМОТР
ДИАГНОЗА

NGS СЕКВЕНИРОВАНИЕ

2 патогенных/вероятно
патогенных варианта в гене
LAMA2

1 патогенный/вероятно
патогенный вариант в гене
LAMA2

Вариантов в гене *LAMA2* и других
миопатий не обнаружено

Валидирование референсным
методом

ХМА или MLPA

CNV вариант

CNV вариантов не обнаружено

ДИАГНОЗ ПОДТВЕРЖДЕН

*В крайне редких случаях ПКМД Р23 может дебютировать с эпилепсии, а позже присоединяются симптомы миопатии

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьева С.Б. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации / С.Б. Артемьева и др. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 85 с. – ID: 593.
2. Бадалян Л.О. Наследственные болезни у детей / Л.О. Бадалян, В.А. Таболин, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1971. – 368 с.
3. Бадалян Л.О. Невропатология: учебник / Л.О. Бадалян. – 7-е изд., испр. – М.: Академия, 2012. – 400 с.
4. Влодавец Д.В. Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях / Д.В. Влодавец, Д.О. Казаков. – Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 4–12.
5. Влодавец Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка её эффективности при врождённых миопатиях у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09, 14.00.13 / Д.В. Влодавец. – Москва, 2009.
6. Гусев, Е. И. Неврология: национальное руководство / Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
7. Дадали, Е. Л. Мерозин-дефицитная врождённая мышечная дистрофия (ВМД1А) / Дадали Е. Л., Руденская Г. Е., Щагина О. А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 3. – С. 83–89.
8. Думова, С. В. Дифференциальный диагноз при синдроме «вялого ребёнка» / Думова С. В., Чугунова О. Л., Семенова Н. А. [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 1. – С. 171–178.
9. Заваденко, Н. Н. Л. О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний / Заваденко Н. Н., Влодавец Д. В. // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 64–72.

10. Иллариошкин, С. Н. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы / Иллариошкин С. Н., Селиверстов Ю. А., Ключников С. А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 8–15.
11. Кильдиярова, Р. Р. Педиатру на каждый день / Кильдиярова Р. Р. – 12-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 240 с.
12. Ключкова, О. А. Мерозиндефицитная врождённая мышечная дистрофия (ВМД1А): клинический пример врождённой мышечной дистрофии с вовлечением центральной нервной системы / Ключкова О. А., Куренков А. Л., Мамедъяров А. М. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 81–85.
13. Котов, А. С. Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция / Котов А. С., Фирсов К. В. // Русский журнал детской неврологии. – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 63–71.
14. Миловидова, Т. Б. Молекулярно-генетический анализ врождённой мерозин-дефицитной мышечной дистрофии в России / Миловидова Т. Б., Булах М. В., Щагина О. А. [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – № 7. – С. 38–45.
15. Миловидова, Т. Б. Оценка частоты врождённой мышечной дистрофии 1А в РФ с использованием новой медицинской технологии «Система детекции в одной пробирке частых мутаций при врождённых несиндромальных мышечных дистрофиях» / Миловидова Т. Б., Щагина О. А., Поляков А. В. // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 30–34.
16. Монахова, А. В. Эпилепсия, эпилептиформные разряды и особенности магнитно-резонансной томографии головного мозга при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии / Монахова А. В., Белоусова Е. Д., Горчханова З. К. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2025. – Т. 17. – № 2. – С. 142–152.

17. Монахова, А. В. Особенности генетической диагностики мерозин-дефицитной мышечной дистрофии (клинический случай) / Монахова А. В., Влодавец Д. В., Канивец И. В. // Неврологический журнал имени Л. О. Бадаляна. – 2025. – Т. 5. – № 4. – С. 218–224.
18. Мутовин, Г. Р. Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием / Мутовин Г. Р., Заваденко Н. Н., Жилина С. С. [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 104 с.
19. Рыжкова, О. П. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / Рыжкова О. П. [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 3–23.
20. Сидорова, О. П. Новая классификация поясно-конечностной мышечной дистрофии / Сидорова О. П., Котов А. С., Бунак М. С. [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 10–16.
21. Скоромец, А. А. Неврологический статус и его интерпретация / Скоромец А. А., Скоромец А. П., Скоромец Т. А. – 4-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 256 с.
22. Abdel Aleem, A. Clinical and genomic characteristics of LAMA2-related congenital muscular dystrophy in a patients' cohort from Qatar. A population-specific founder variant / Abdel Aleem A., Elsaid M. F., Chalhoub N. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2020. – V. 30. – № 6. – P. 457–471.
23. Accorsi, A. Fibrogenesis in LAMA2-Related Muscular Dystrophy Is a Central Tenet of Disease Etiology / Accorsi A., Cramer M. L., Girgenrath M. // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2020. – V. 13. – P. 3.
24. Alkan, A. Merosin-Negative Congenital Muscular Dystrophy: Diffusion-Weighted Imaging Findings of Brain / Alkan A., Sigirci A., Kutlu R. [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2007. – V. 22. – № 5. – P. 655–659.
25. Allamand, V. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for alpha2 chain of

- laminin) / Allamand V., Guicheney P. // *European Journal of Human Genetics*. – 2002. – V. 10. – P. 91–94.
26. Arena, I. G. Molecular Genetics Overview of Primary Mitochondrial Myopathies / Arena I. G., Pugliese A., Volta S. [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – V. 11. – № 3. – P. 632.
27. Arreguin, A. J. Brain Dysfunction in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: Lessons From Human Case Reports and Mouse Models / Arreguin A. J., Colognato H. // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2020. – V. 13. – P. 118.
28. Bach, J. R. Noninvasive Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Disease / Bach J. R. // *Annals of Rehabilitation Medicine*. – 2017. – V. 41. – № 4. – P. 519–538.
29. Bădilă, E. Diagnosis of Cardiac Abnormalities in Muscular Dystrophies / Bădilă E., Lungu I.I., Grumezescu A.M. [et al.] // *Medicina*. – 2021. – V. 57. – № 5. – P. 488.
30. Barkovich, A. J. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development / Barkovich A. J., Kuzniecky R. I., Jackson G. D. [et al.] // *Neurology*. – 2005. – V. 65. – № 12. – P. 1873–1887.
31. Barros, C. S. $\beta 1$ integrins are required for normal CNS myelination and promote AKT-dependent myelin outgrowth / Barros C. S., Nguyen T., Spencer K.S. [et al.] // *Development*. – 2009. – V. 136. – № 16. – P. 2717–2724.
32. Becker, P. J. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics / American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition) / Becker P. J., Carney L.N., Corkins M.R. [et al.] // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. – 2014. – V. 114. – № 12. – P. 1988–2000.
33. Benditt, J. O. The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients / Benditt J. O. // *Respiratory Care Clinics of North America*. – 2006. – V. 12. – P. 829–837.

34. Bentley, G. The treatment of scoliosis in muscular dystrophy using modified Luque and Harrington-Luque instrumentation / Bentley G., Haddad F., Bull T.M. [et al.] // The Journal of Bone and Joint Surgery. – 2001. – V. 83. – № 1. – P. 24–30.
35. Beytía, M. D. L. A. High creatine kinase levels and white matter changes: Clinical and genetic spectrum of congenital muscular dystrophies with laminin alpha-2 deficiency / Beytía M. D. L. A., Dekomien G., Hoffjan S. [et al.] // Molecular and Cellular Probes. – 2014. – V. 28. – № 4. – P. 118–122.
36. Bönnemann, C. G. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies / Bönnemann C. G., Wang C. H., Quijano-Roy S. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2014. – V. 24. – № 4. – P. 289–311.
37. Bouman, K. Cardiac involvement in two rare neuromuscular diseases: LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy / Bouman K., Gubbels M., van den Heuvel F. M. A. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2022. – V. 32. – № 8. – P. 635–642.
38. Bouman, K. LAMA2-Related Muscular Dystrophy Across the Life Span: A Cross-sectional Study / Bouman K., Groothuis JT, Doorduyn J [et al.] // Neurology Genetics. – 2023. – V. 9. – № 5. – P. e200089.
39. Bouman, K. Respiratory function in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related congenital myopathy: a 1.5-year natural history study / Bouman K., van Doorn J.L.M., Groothuis J.T. [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – V. 48. – P. 30–39.
40. Butterfield, R. J. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy / Butterfield R. J. // Continuum: Lifelong Learning in Neurology. – 2019. – V. 25. – № 6. – P. 1640–1661.
41. Buttery, P. C. Laminin-2/Integrin Interactions Enhance Myelin Membrane Formation by Oligodendrocytes / Buttery P. C., French-Constant C. // Molecular and Cellular Neuroscience. – 1999. – V. 14. – № 3. – P. 199–212.
42. Camelo, C. G. Brain MRI Abnormalities, Epilepsy and Intellectual Disability in LAMA2-Related Dystrophy – a Genotype/Phenotype Correlation / Camelo C.

- G., Artilheiro M.C., Martins Moreno C.A. [et al.] // Journal of Neuromuscular Diseases. – 2023. – V. 10. – № 4. – P. 483–492.
43. Camelo, C. G. Cross-sectional survey study of the natural history of LAMA2-related dystrophy / Camelo C. G., Artilheiro M.C., Fernandes T.R. [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2024. – V. 245. – P. 108467.
44. Canavese, F. Strategies of Hip Management in Neuromuscular Disorders: Duchenne Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and Arthrogryposis Multiplex Congenita / Canavese F., Sussman M. D. // Hip International. – 2009. – V. 19. – Suppl. 6. – P. 46–52.
45. Cassandrini, D. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools / Cassandrini D., Trovato R., Rubegni A. [et al.] // Italian Network on Congenital Myopathies. – 2017. – P. 1–15.
46. Cavallina, I. Motor Outcome Measures in Pediatric Patients with Congenital Muscular Dystrophies: A Scoping Review / Cavallina I., D'Alessandro, R., Brusa, C. [et al.] // Applied Sciences. – 2023. – V. 13. – № 2. – P. 1204.
47. Chan, S. H. S. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: Diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy / Chan S. H. S., Foley A. R., Phadke R. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2014. – V. 24. – № 8. – P. 677–683.
48. Chausova, P. A Spectrum of Pathogenic Variants in the LAMA2 Gene in the Russian Federation / Chausova P., Konovalov F. A., Shchagina O. A. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – V. 26. – № 3. – P. 1257.
49. Christen, M. LAMA2 Nonsense Variant in an Italian Greyhound with Congenital Muscular Dystrophy / Christen M., Indzhova, V., Guo, L. T. [et al.] // Genes. – 2021. – V. 12. – № 11. – P. 1823.
50. Chun, S. J. Integrin-linked kinase is required for laminin-2-induced oligodendrocyte cell spreading and CNS myelination / Chun S. J., Rasband M. N., Sidman R. L. [et al.] // The Journal of Cell Biology. – 2003. – V. 163. – № 2. – P. 397–408.

51. Dietrich, E. Etiological diagnosis of macroglossia: Systematic review and diagnostic algorithm / Dietrich E., Grimaux X., Martin L. [et al.] // *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. – 2022. – V. 149. – № 4. – P. 228–237.
52. Ding, J. Clinical and molecular genetic analysis of a family with late-onset LAMA2-related muscular dystrophy / Ding J., Zhao D., Du R. [et al.] // *Brain and Development*. – 2016. – V. 38. – № 2. – P. 242–249.
53. Durbeej, M. Laminin- α 2 Chain-Deficient Congenital Muscular Dystrophy: Pathophysiology and Development of Treatment / Durbeej M. // *Current Topics in Membranes*. – 2015. – V. 76. – P. 31–60.
54. El-Sobky, T. A. Orthopedic manifestations of congenital muscular dystrophy subtypes in children: Emerging signatures need consolidation: a scoping review / El-Sobky T. A., Abdulhady H., Mahmoud S. [et al.] // *Journal of Musculoskeletal Surgery and Research*. – 2024. – V. 8. – P. 11–23.
55. Enzmann, C. A Multicenter Cross-Sectional Study of the Swiss Cohort of LAMA2-Related Muscular Dystrophy / Enzmann C., Steiner L., Pospieszny K. [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2024. – V. 11. – P. 1–12.
56. Finsterer, J. Cardiac Findings in Congenital Muscular Dystrophies / Finsterer J., Ramaciotti C., Wang C.H. [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – V. 126. – № 3. – P. 538–545.
57. Gavassini, B. F. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations / Gavassini B. F., Carboni N., Nielsen J. E. [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2011. – V. 44. – № 5. – P. 703–709.
58. Gawlik, K. I. Laminin α 1 reduces muscular dystrophy in dy mice / Gawlik K. I., Harandi V.M., Cheong R.Y. [et al.] // *Matrix Biology*. – 2018. – V. 70. – P. 36–49.
59. Gawlik, K. I. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies / Gawlik K. I., Durbeej M. // *Skeletal Muscle*. – 2011. – V. 1. – № 1. – P. 9.
60. Ge, L. Congenital muscular dystrophies in China / Ge L., Zhang C., Wang Z. [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2019. – V. 96. – № 3. – P. 207–215.

61. Ge, L. Deletion of exon 4 in LAMA2 is the most frequent mutation in Chinese patients with laminin $\alpha 2$ -related muscular dystrophy / Ge L., Liu A., Gao K. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2018. – V. 28. – № 7. – P. 601–609.
62. Geranmayeh, F. Genotype–phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations / Geranmayeh F., Clement E., Feng L. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2010. – V. 20. – № 4. – P. 241–250.
63. Harris, E. Clinical and neuroimaging findings in two brothers with limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations / Harris E., McEntagart M., Topf A. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2017. – V. 27. – № 2. – P. 170–174.
64. Hayashi, Y. K. Massive muscle cell degeneration in the early stage of merosin-deficient congenital muscular dystrophy / Hayashi Y. K., Tezak Z., Momoi T. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2001. – V. 11. – № 4. – P. 350–359.
65. Hayes, L. H. Hypoglycemia in patients with congenital muscle disease / Hayes L. H., Yun P., Mohassel P. [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2020. – V. 20. – № 1. – P. 57.
66. He, Z. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A: A case report / He Z., Luo X., Liang L. [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2013. – V. 6. – № 5. – P. 1233–1236.
67. Helbling-Leclerc, A. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy / Helbling-Leclerc A., Zhang X., Topaloglu H. [et al.] // *Nature Genetics*. – 1995. – V. 11. – № 2. – P. 216–218.
69. Huang, X. Unique genotype-phenotype correlations within LAMA2-related limb girdle muscular dystrophy in Chinese patients / Huang X., Tan D., Wang S. [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – V. 14. – P. 1158094.
70. Iannaccone, S. T. Congenital Muscular Dystrophies and Congenital Myopathies / Iannaccone S. T., Castro D. // *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. – 2013. – V. 19. – P. 1509–1534.

71. Jain, M. S. Longitudinal changes in clinical outcome measures in COL6-related dystrophies and LAMA2-related dystrophies / Jain M. S., Meilleur K., Kim E. [et al.] // *Neurology*. – 2019. – V. 93. – № 21. – P. e1934–e1946.
72. Jayakody, H. Cobblestone Malformation in LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy (MDC1A) / Jayakody H., Zarei S., Nguyen H. [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2020. – V. 79. – № 9. – P. 998–1010.
73. Jones, K. J. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review / Jones K. J., Morgan G., Johnston H. [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. – 2001. – V. 38. – № 10. – P. 649–657.
74. Kang, P. B. Evidence-based guideline summary: evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy / Kang P. B., Morrison L., Iannaccone S. T. [et al.] // *Neurology*. – 2015. – V. 84. – № 13. – P. 1369–1378.
75. Khan, A. Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness / Khan A., Bach J. R., Chatwin M. [et al.] // *Chest*. – 2023. – V. 164. – № 2. – P. 394–413.
76. Khorrami, A. Identification of a compound heterozygous missense mutation in LAMA2 gene from a patient with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A / Khorrami A., Ebrahimzadeh-Vesal R., Bagherian H. [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2021. – V. 35. – № 11. – P. e23930.
76. Kim, H. J. Congenital muscular dystrophy type 1A with residual merosin expression / Kim H. J., Choi Y.-C., Park H. J. [et al.] // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2014. – V. 57. – № 3. – P. 149–15277. Lai, M.-C. Autism / Lai M.-C., Lombardo M. V., Baron-Cohen S. // *The Lancet*. – 2014. – V. 383. – № 9920. – P. 896–910.
78. Lake, N. J. Estimating the Prevalence of LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy using Population Genetic Databases / Lake N. J., Phua J., Liu W. [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2023. – V. 10. – № 3. – P. 381–387.
79. Liang, Y. Muscle MRI findings in a one-year-old girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A due to LAMA2 mutation: A case report /

- Liang Y., Li G., Chen S. [et al.] // Biomedical Reports. – 2017. – V. 7. – № 2. – P. 193–196.
80. Lin, C.-H. Early versus late diagnosis of LAMA2 congenital muscular dystrophy: a distinct consequence / Lin C.-H., Lin S.-S., Hong S.-Y. [et al.] // The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. – 2024. – V. 60. – № 1. – P. 2.
81. Løkken, N. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies / Løkken N., Born A. P., Duno M. [et al.] // Muscle & Nerve. – 2015. – V. 52. – № 4. – P. 547–553.
82. Magri, F. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 gene mutations: new mutations expand the clinical spectrum of a still challenging diagnosis / Magri F., Brusa R., Bello L. [et al.] // European Journal of Neurology. – 2020. – V. 27. – № 11. – P. 2221–2230.
83. Marques, J. Atypical phenotype in two patients with LAMA2 mutations / Marques J., Duarte S. T., Costa R. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2014. – V. 24. – № 5. – P. 419–424.
84. Martins, S. G. Laminin- α 2 chain deficiency in skeletal muscle causes dysregulation of multiple cellular mechanisms / Martins S. G., Ribeiro V., Melo C. [et al.] // Life Science Alliance. – 2024. – V. 7. – № 12. – P. e202402829.
85. Mary, P. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management / Mary P., Servais L., Vialle R. // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. – 2018. – V. 104. – № 1 (Suppl.). – P. S89–S95.
86. Meilleur, K. G. Results of a two-year pilot study of clinical outcome measures in collagen VI- and laminin alpha2-related congenital muscular dystrophies / Meilleur K. G., Jain M. S., Hynan L. S. [et al.] // Neuromuscular Disorders. – 2015. – V. 25. – № 1. – P. 43–54.
87. Menezes, M. J. The Extracellular Matrix Protein Laminin α 2 Regulates the Maturation and Function of the Blood–Brain Barrier / Menezes M. J., McClenahan F. K., Leiton C. V. [et al.] // The Journal of Neuroscience. – 2014. – V. 34. – № 46. – P. 15260–15280.

88. Mercuri, E. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: Past, present, and future / Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J. [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2007. – V. 25. – № 2. – P. 433–440.
89. Mohassel, P. Extracellular matrix-driven congenital muscular dystrophies / Mohassel P., Foley A. R., Bönnemann C. G. // *Matrix Biology*. – 2018. – V. 71–72. – P. 188–204.
90. Morton, S. U. Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review / Morton S. U., Christodoulou J., Costain G. [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2022. – V. 79. – № 4. – P. 405–413.
91. Natera-de Benito, D. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: An electro-clinico-radiological characterization / Natera-de Benito D., Muchart J., Itzep D. [et al.] // *Epilepsia*. – 2020. – V. 61. – № 5. – P. 971–983.
92. Nelson, I. Laminin $\alpha 2$ Deficiency-Related Muscular Dystrophy Mimicking Emery-Dreifuss and Collagen VI related Diseases / Nelson I., Stojkovic T., Allamand V. [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2015. – V. 2. – № 3. – P. 229–240.
93. Nguyen, Q. Current understanding and treatment of cardiac and skeletal muscle pathology in laminin- $\alpha 2$ chain-deficient congenital muscular dystrophy / Nguyen Q., Lim K. R. Q., Yokota T. // *The Application of Clinical Genetics*. – 2019. – V. 12. – P. 113–130.
94. Nouri, Z. Whole exome sequencing identified a novel LAMA2 frameshift variant causing merosin-deficient congenital muscular dystrophy in a patient with cardiomyopathy and autism-like behavior / Nouri Z., Sarmadi A., Narrei S. [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2022. – V. 10. – № 12. – P. e06706.
95. Oliveira, J. LAMA2 Muscular Dystrophy / Oliveira J., Parente Freixo J., Santos M. [et al.] // In: *GeneReviews®* [Internet]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. (Последнее обновление: 17 Sep 2020.)
96. Oliveira, J. Reviewing Large LAMA2 Deletions and Duplications in Congenital Muscular Dystrophy Patients / Oliveira J., Gonçalves A., Oliveira M.

- E. [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2014. – V. 1. – № 2. – P. 169–179.
97. Oliveira, J. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes / Oliveira J., Gruber A., Cardoso M. [et al.] // *Human Mutation*. – 2018. – V. 39. – № 10. – P. 1314–1337.
 98. Ørngreen, M. C. Patients with severe muscle wasting are prone to develop hypoglycemia during fasting / Ørngreen M. C., Zacho M., Hebert A. [et al.] // *Neurology*. – 2003. – V. 61. – № 7. – P. 997–1000.
 99. Pegoraro E. [и др.]. A novel laminin α 2 isoform in severe laminin α 2 deficient congenital muscular dystrophy // *Neurology*. 2000. № 8 (55). C. 1128–1134.
 99. Pegoraro, E. A novel laminin α 2 isoform in severe laminin α 2 deficient congenital muscular dystrophy / Pegoraro E., Fanin M., Trevisan C. P. [et al.] // *Neurology*. – 2000. – V. 55. – № 8. – P. 1128–1134.
 100. Philpot, J. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy / Philpot J., Bagnall A., King C. [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 1999. – V. 80. – № 6. – P. 542–547.
 101. Pozzi, A. The nature and biology of basement membranes / Pozzi A., Yurchenco P. D., Iozzo R. V. // *Matrix Biology*. – 2017. – Vol. 57–58. – P. 1–11.
 102. Previtali, S. C. LAMA2 Neuropathies: Human Findings and Pathomechanisms From Mouse Models / Previtali S. C., Zambon A. A. // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2020. – V. 13. – P. 60.
 103. Quijano-Roy, S. Diagnostic interest of whole-body MRI in early- and late-onset LAMA2 muscular dystrophies: a large international cohort / Quijano-Roy S., Haberlova J., Castiglioni C. [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2022. – V. 269. – № 5. – P. 2414–2429.
 104. Radner, S. β 2 and γ 3 laminins are critical cortical basement membrane components: Ablation of *Lamb2* and *Lamc3* genes disrupts cortical lamination and produces dysplasia / Radner S., Banos C., Bachay G. [et al.] // *Developmental Neurobiology*. – 2013. – V. 73. – № 3. – P. 209–229.

105. Reimann, J. Towards Central Nervous System Involvement in Adults with Hereditary Myopathies / Reimann J., Kornblum C. // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2020. – V. 7. – № 4. – P. 367–393.
106. Saini, A. G. SEPN1-related Rigid Spine Muscular Dystrophy / Saini A. G., Padmanabha H., Kumar S. [et al.] // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2018. – V. 85. – № 11. – P. 1033–1034.
107. Sakr, H. M. Whole-body muscle MRI characteristics of LAMA2-related congenital muscular dystrophy children: An emerging pattern / Sakr H. M., Fahmy N., Elsayed N. S. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2021. – V. 31. – № 9. – P. 814–823.
108. Salvati, A. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: A systematic review of the literature / Salvati A., Bonaventura E., Sesso G. [et al.] // *Seizure*. – 2021. – V. 91. – P. 425–436.
109. Saredi, S. Exome sequencing detects compound heterozygous nonsense LAMA2 mutations in two siblings with atypical phenotype and nearly normal brain MRI / Saredi S., Gibertini S., Matalonga L. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2019. – V. 29. – № 5. – P. 376–380.
110. Sarkozy, A. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness / Sarkozy A., Foley A. R., Zambon A. A. [et al.] // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2020. – V. 13. – P. 123.
111. Schwaede A. N., Kuntz N. L. Outcome Measures for COL6 and LAMA2-Related Dystrophies // *Pediatric Neurology Briefs*. 2020. № 0 (34). C. 15.
112. Severino, M. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines / Severino M., Geraldo A. F., Utz N. [et al.] // *Brain*. – 2020. – V. 143. – № 10. – P. 2874–2894.
113. Sframeli, M. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period / Sframeli M.,
114. Sarkozy A., Bertoli M. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2017. – V. 27. – № 9. – P. 793–803.

115. Shaw, L. Laminin Polymerization and Inherited Disease: Lessons From Genetics / Shaw L., Sugden C. J., Hamill K. J. // *Frontiers in Genetics*. – 2021. – V. 12. – P. 707087.
116. Simonds, A. K. Noninvasive Ventilation / Simonds A. K. // *European Respiratory Society*. – 2008. – V. ? (NIV and neuromuscular disease) – P. 224–239.
116. Skalsky A. J., McDonald C. M. Prevention and Management of Limb Contractures in Neuromuscular Diseases // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2012. № 3 (23). C. 675–687.
117. Smeets, H. J. M. Merosin deficient congenital muscular dystrophy type 1A: An international workshop on the road to therapy 15-17 November 2019, Maastricht, the Netherlands / Smeets H. J. M., Verbrugge B., Springuel P. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2021. – V. 31. – № 7. – P. 673–680.
118. Stojkovic, T. LAMA2-Related Muscular Dystrophy: The Importance of Accurate Phenotyping and Brain Imaging in the Diagnosis of LGMD / Stojkovic T., Masingue M., Métay C. [et al.] // *Journal of Neuromuscular Diseases*. – 2023. – V. 10. – № 1. – P. 125–133.
119. Straub, V. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017 / Straub V., Murphy A., Udd B. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2018. – V. 28. – № 8. – P. 702–710.
120. Tan, D. Natural history and genetic study of LAMA2-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort / Tan D., Ge L., Fan Y. [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2021. – V. 16. – № 1. – P. 319.
121. Tomé, F. M. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency / Tomé F. M., Evangelista T., Leclerc A. [et al.] // *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie*. – 1994. – V. 317. – № 4. – P. 351–357.
122. Tordjman, M. Muscular MRI-based algorithm to differentiate inherited myopathies presenting with spinal rigidity / Tordjman M., Dabaj I., Laforêt P. [et al.] // *European Radiology*. – 2018. – V. 28. – № 12. – P. 5293–5303.

123. Toussaint, M. 228th ENMC International Workshop: Airway clearance techniques in neuromuscular disorders Naarden, The Netherlands 3–5 March 2017 / Toussaint M., Chatwin M., Gonzales J. [et al.] // *Neuromuscular Disorders*. – 2018. – V. 28. – № 3. – P. 289–298.
124. Tubridy, N. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies: / Tubridy N., Fontaine B., Eymard B. // *Current Opinion in Neurology*. – 2001. – V. 14. – № 5. – P. 575–582.
125. Verma, S. COL6A and LAMA2 mutation congenital muscular dystrophy: a clinical and electrophysiological study / Verma S., Goyal P., Guglani L. [et al.] // *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. – 2018. – V. 19. – № 3. – P. 108–116.
126. Voulgaris, A. Respiratory Involvement in Patients with Neuromuscular Diseases: A Narrative Review / Voulgaris A., Antoniadou M., Agraftiotis M. [et al.] // *Pulmonary Medicine*. – 2019. – 2019. – P. 1–11.
127. Wang, C. H. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Muscular Dystrophies / Wang C. H., Bonnemann C. G., Rutkowski A. [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2010. – V. 25. – № 12. – P. 1559–1581.
128. Wolfe L. F. [и др.]. Management of Pulmonary Complications in Neuromuscular Disease // *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2012. № 4 (23). С. 829–853.
129. Xiong, H. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy patients / Xiong H., Tan D., Wang S. [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2015. – V. 87. – № 3. – P. 233–243.
130. Xu, Y. Limb girdle muscular dystrophy 23 caused by compound heterozygous mutations of LAMA2 gene / Xu Y., Zhu L., Qian Y. [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – V. 11. – P. 1191068.
131. Yamada, M. The molecular regulation of oligodendrocyte development and CNS myelination by ECM proteins / Yamada M., Iwase M., Sasaki B. [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2022. – V. 10. – P. 952135.

132. Yaşar, E. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities / Yaşar E., Adigüzel E., Arslan M. [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2018. – V. 22. – № 1. – P. 17–26.
133. Yiş, U. Occipital cortex dysgenesis with white matter changes due to mutations in Laminin $\alpha 2$ / Yiş U., Dixit V., Işıkey S. [et al.] // The Turkish Journal of Pediatrics. – 2017. – V. 59. – № 3. – P. 338–341.
134. Yurchenco, P. D. Laminin-deficient muscular dystrophy: molecular pathogenesis and structural repair strategies / Yurchenco P. D., McKee K. K., Reinhard J. R. [et al.] // Matrix Biology. – 2018. – V. 71–72. – P. 174–187.
135. Zambon, A. A. LAMA2-related muscular dystrophy: Natural history of a large pediatric cohort / Zambon A. A., Ridout D., Main M. [et al.] // Annals of Clinical and Translational Neurology. – 2020. – V. 7. – № 10. – P. 1870–1882.
136. Zhao, M. A Novel LAMA2 Mutation (c.7412G>A) Was Found in a Chinese Patient With Congenital Muscular Dystrophy / Zhao M., Liu Y., Fan L. [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2025. – V. 29. – № 15. – P. e70667.
137. Zídková, J. Genetic findings in Czech patients with limb girdle muscular dystrophy / Zídková J., Kramářová T., Kopčilová J. [et al.] // Clinical Genetics. – 2023. – V. 104. – № 5. – P. 542–553.
138. Neuromuscular Home Page [Электронный ресурс]. URL: <https://neuromuscular.wustl.edu/>.
139. Graphs and statistics for the LAMA2 gene – Global Variome shared LOVD [Электронный ресурс]. URL: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/LAMA2/graphs>.
140. World Health Organization (WHO). Official website [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/>.
141. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Digitell platform [Электронный ресурс]. URL: <https://aspen.digitellinc.com/>