

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени Л.О. Бадаляна

L.O. Badalyan

NEUROLOGICAL JOURNAL

(Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana)

Том 7

1 • 2026

ЯНВАРЬ–МАРТ

Журнал входит в рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (ВАК) Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.



МОСКВА 2026



## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор: **КУЗЕНКОВА Л.М.**, доктор мед. наук, проф. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь: **УВАКИНА Е.В.**, канд. мед. наук (Москва, Россия)

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

## УЧРЕДИТЕЛЬ и ИЗДАТЕЛЬ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России

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

### Адрес учредителя и издателя:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

### Адрес редакции:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

### Заведующая редакцией:

Пугачева Ульяна Григорьевна  
Тел.: +7 916 936 29 37  
E-mail: redactor@nczd.ru

### Литературный редактор, корректор

Шошина М.Н.

**Переводчик** Шакина Л.Д.

**Графика и вёрстка** Трухтанова Е.А.

### Интернет-сайт журнала

<https://www.neuro-journal.ru>

ISSN 2686-8997 (Print).

ISSN 2712-794X (Online).

Неврологический журнал  
им. Л.О. Бадаляна. 2026; 7(1): 1–68.

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

Сдано в набор: 01.04.2026

Подписано в печать: 17.04.2026

Опубликовано 25.04.2026.

Формат 60 × 88 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

Печать офсетная. Печ. л. 6,9.

Тираж 1000 экз.

Свободная цена.

### Отпечатано в типографии

ООО «Клуб Печати», 127018, Москва, Марьиной Роши 3-й проезд, д. 40, строение 1, офис 32

## EDITORIAL BOARD:

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

Executive Editor: **Eugeniya V. UVAKINA** — MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)

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

## EDITORIAL COUNCIL:

<b>Anatoly V. ANIKIN,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Bella I. BURSAGOVA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Dmitry V. VLDAVETS,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Oksana V. GLOBA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Vera A. ZMANOVSKAYA,</b>	MD, Ph.D. (Tyumen, Russian Federation)
<b>Shavkat U. KADYROV,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Sergey A. KLYUSHNIKOV,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Olga B. KONDAKOVA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Svetlana L. KULIKOVA,</b>	MD, Ph.D. (Minsk, Belarus)
<b>Anna V. LASHKOVA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Zilola F. MAVLYANOVA,</b>	MD, Ph.D. (Samarkand, Uzbekistan)
<b>Yury E. NESTEROVSK,</b>	MD, Ph.D., Prof. (Moscow, Russian Federation)
<b>Tatyana V. PODKLETNOVA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Aleksandr A. PUSHKOV,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Andrey A. REUTOV,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Yury A. SELIVERSTOV,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
<b>Zhuzhuna M. TSOTSONAVA,</b>	MD, Ph.D. (Astrakhan, Russian Federation)
<b>Oleg B. CHELPACHENKO,</b>	MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)
<b>Inna O. SHCHERDERKINA,</b>	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)

## FOUNDER AND PUBLISHER:

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

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

**Publisher's address:** Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Moscow, 119991, Russian Federation

**Address of the founder and publisher:** Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Moscow, 119991, Russian Federation

## Head of the editorial office:

Uliana G. Pugacheva  
Tel. +7 916 936 29 37  
E-mail: redactor@nczd.ru

## Copy editor, proofreader

Shoshina M.N.

**Translator** Shakina L.D.

**Graphics and layout** Trukhtanova E.A.

## Journal website:

<https://www.neuro-journal.ru>

ISSN 2686-8997 (Print).

ISSN 2712-794X (Online).

L.O. Badalyan neurological journal (Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana). 2026; 7(1): 1–68.

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

Put in a set: April 01, 2026.

Signed to the press: April 17, 2026

Published: April 25, 2026.

Format 60 × 88 1/8.

Offset printing. Printed sheet 6,9.

Circulation 1000 copies.

Free price.

**Printed** in the printing house Club Print LLC, Maryina Roshcha 3rd passage, 40, building 1, office 32, Moscow, 127018

## СОДЕРЖАНИЕ

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 3) ..... 6

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Хубиева М.У., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Черников В.В., Скворцова В.А., Гусева И.М., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Конова С.Р., Васильева А.Д., Федулова Е.Ю., Баранова О.Е., Мовчан А.А., Ворожцова А.В., Фисенко А.П.**  
Региональные особенности организации питания детей раннего возраста в Российской Федерации ..... 19

**Гузева В.И., Еремкина Ю.А., Гузева О.В., Гузева В.В.**  
Клинико-anamnestические особенности речевой функции у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов ..... 30

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**Абдуллаева Л.М., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Курова Ю.А.**  
Ритуксимаб в лечении миастении гравис: обзор современных данных ..... 37

**Морошек Е.А., Агранович О.В., Качесова А.А., Близгарев В.А.**  
Диагностика сialореи у детей с детским церебральным параличом ..... 50

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Бурыкина Ю.С., Гандаева Л.А., Давыдова Ю.И., Глоба О.В., Савельев О.П., Сильнова И.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В.**  
Дилатационная кардиомиопатия в структуре семейной формы TOP3A-обусловленного Блум-подобного синдрома ..... 60

## CONTENTS

### INFORMATIONAL MATERIALS

Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy (version № 3) .....	6
--	---

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

<b><i>Mariyam U. Khubieva, Tatiana V. Bushueva, Tatyana E. Borovik, Vladislav V. Chernikov, Vera A. Skvortsova, Irina M. Guseva, Olga L. Lukoyanova, Natalia G. Zvonkova, Svetlana R. Konova, Angira D. Vasileva, Elena Yu. Fedulova, Olga E. Baranova, Anna A. Movchan, Anastasia V. Vorozhtsova, Andrei P. Fisenko</i></b> Regional features organization of nutrition for young children .....	19
<b><i>Valentina I. Guzeva, Yulia A. Eremkina, Oksana V. Guzeva, Viktoriya V. Guzeva</i></b> Clinical and anamnestic features of speech function in children with infantile epileptic spasms syndrome .....	30

### LITERATURE REVIEWS

<b><i>Luizat M. Abdullaeva, Ludmila M. Kuzenkova, Alexey L. Kurenkov, Evgenia V. Uvakina, Yulia A. Kurova</i></b> Rituximab in the treatment of myasthenia gravis: a review of current evidence .....	37
<b><i>Ekaterina A. Moroshek, Oleg V. Agranovich, Anastasiia A. Kachesova, Vladislav A. Blizgarev</i></b> Diagnosis of sialorrhea in children with cerebral palsy (a review) .....	50

### CLINICAL CASES

<b><i>Yulia S. Burykina, Leila A. Gandaeva, Iuliia I. Davydova, Oksana V. Globa, Oleg P. Savelev, Irina V. Silnova, Alexander A. Pushkov, Elena N. Basargina, Kirill V. Savostyanov</i></b> Dilated cardiomyopathy in the structure of a familial form of TOP3A-related Bloom-like syndrome .....	60
--	----

## Информационные материалы

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026



Читать онлайн  
Read online

# Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 3)

## РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обновлённый консенсус российских экспертов по применению генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвовек (Золгенсма®) у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. Благодаря внедрению расширенного неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в России с 2023 года и накоплению клинического опыта применения генозаместительной терапии были пересмотрены критерии отбора пациентов и алгоритмы ведения. Основные положения консенсуса включают расширение показаний к назначению препарата независимо от количества копий гена *SMN2*, алгоритмы ведения пациентов с повышенным титром антител к AAV9 с использованием мост-терапии, детальные рекомендации по мониторингу и коррекции нежелательных явлений в постинфузионном периоде. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов с гипербилирубинемией и цитомегаловирусной инфекцией, критериям переключения на генозаместительную терапию с других видов патогенетической терапии, а также возможностям применения интратекальной формы генозаместительной терапии у детей старше 6 месяцев жизни и взрослых пациентов. Консенсус предоставляет практические рекомендации для клиницистов по оптимизации терапии спинальной мышечной атрофии в современных условиях.

**Ключевые слова:** спинальная мышечная атрофия; генозаместительная терапия; онасемноген абепарвовек; мост-терапия; гипербилирубинемия; цитомегаловирусная инфекция.

**Для цитирования:** Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 3). *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 6–18. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-214>

**Для корреспонденции:** Кузенкова Людмила Михайловна, e-mail: l.kuzenkova@list.ru

Поступила 16.01.2026

Принята к печати 30.01.2026

Опубликована 30.04.2026

## Введение

В диагностике и лечении пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) в течение последнего времени произошло много позитивных изменений. Начиная с января 2023 года в нашей стране проводится расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний, включая СМА [1], что позволило получить важную информацию о частоте заболеваемости. Так, согласно недавней публикации, обобщающей данные за 2023 и 2024 годы, распространённость СМА в рамках скрининга составляет 1 случай на 8439 новорождённых, что существенно не отличается от ранее полученных данных в пилотных проектах скрининга (1 случай на 7953 новорождённых;  $p > 0,05$ ) [2].

Доступность различных вариантов патогенетической терапии значимо изменила траекторию естественного течения СМА и привела к увеличению выживаемости, приобретению новых или восстановлению ранее утраченных моторных навыков [3–5]. Следует отметить, что существующая клиническая классификация СМА 5q, включающая 5 типов и основанная на возрасте дебюта первых симптомов заболевания, достоверно не отражает функционального состояния ребёнка в динамике, что особенно важно в условиях неонатального скрининга и назначения патогенетической терапии на доклинической стадии заболевания. В связи с этим российскими и международными экспертами предложена новая классификация СМА, согласно которой выделяют три функциональных класса

СМА: non-sitters (несидячие, в русском варианте — лежачие), sitters (сидячие) и walkers (ходячие) [3–5].

Начиная с момента регистрации в 2021 году в Российской Федерации однократной генозаместительной терапии — препарата онасемноген абепарвовек (ОА) — накоплено большое количество клинических данных об опыте его применения. Ведущими экспертами в области СМА принято решение о необходимости систематизировать и обновить положения консенсуса в отношении алгоритмов назначения и ведения пациентов до и после применения генозаместительной терапии, что является значимым с практической точки зрения.

На сегодняшний день препарат ОА входит в Перечень для закупок Фонда «Круг Добра» с целью лечения пациентов со СМА. В 2025 году в связи с расширением зарегистрированных Минздравом России показаний к применению препарата ОА Фондом «Круг Добра» были соответственно пересмотрены и категории детей, которым показано назначение ОА [6, 7].

## 1. Категории детей, которым показано назначение лекарственного препарата онасемноген абепарвовек (торговое наименование Золгенсма®) в лекарственной форме раствора для инфузий.

1. Ребёнок с наличием биаллельных мутаций в гене *SMN1*.
2. Ребёнок, относящийся к одной из следующих категорий:

## Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy (version № 3)

### ABSTRACT

The article represents an updated consensus of Russian experts on the use of onasemnogene ABEPRV001 (Zolgensma®) gene replacement therapy in patients with spinal muscular atrophy 5q. Due to the introduction of expanded neonatal screening for SMA in Russia starting in 2023 and the accumulation of clinical experience in the use of gene replacement therapy, patient selection criteria and management algorithms have been revised. The main provisions of the consensus include the expansion of indications for prescribing the drug regardless of the number of copies of the *SMN2* gene, algorithms for managing patients with an increased titer of antibodies to AAV9 using bridge therapy, detailed recommendations for monitoring and correcting adverse events in the postinfusion period. Special attention is paid to the management of patients with hyperbilirubinemia and cytomegalovirus infection, the criteria for switching to gene replacement therapy from other types of pathogenetic therapy, as well as the possibilities of using an intrathecal form of gene replacement therapy in children over 6 months of age and adult patients. The consensus provides practical recommendations for clinicians to optimize spinal muscular atrophy therapy in the context of modern treatment options.

**Keywords:** spinal muscular atrophy; gene replacement therapy; onasemnogene ABEPRV001; bridge therapy; hyperbilirubinemia; cytomegalovirus infection.

**For citation:** Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy (version № 3). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-214>

**For correspondence:** Lyudmila M. Kuzenkova, e-mail: l.kuzenkova@list.ru

Received: January 16, 2026

Accepted: January 30, 2026

Published: April 30, 2026

- 2.1. Ребёнок, получивший решение консилиума врачей с участием не менее трёх федеральных центров (для детей, ранее получавших иные виды патогенетического лечения), или
- 2.2. Ребёнок, получивший заключение одного из четырёх федеральных центров, имеющих опыт генозаместительной терапии (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России): для детей, ранее не получавших иные виды патогенетического лечения.
3. У ребёнка отрицательный результат анализа на наличие антител к AAV9.
4. Наличие письменного отказа законных представителей от другого вида патогенетической терапии после применения генозаместительной терапии за счёт средств Фонда.
5. Ребёнок с массой тела не более 21 кг.

Таким образом, ранее принятые критерии, ограничивающие применение препарата ОА у пациентов более чем с тремя копиями гена *SMN2*, не являются более актуальными.

### Консенсусное мнение

В связи с внесёнными в общую характеристику ОА изменениями данный лекарственный препарат может

быть рекомендован широкому кругу пациентов с подтверждённым диагнозом СМА, весом до 21 кг, вне зависимости от числа копий гена *SMN2* [7].

### Обоснование

Применение внутривенной формы генозаместительной терапии было изучено у пациентов с симптомами СМА и пациентов с доклинической стадией заболевания в 6 клинических исследованиях: исследовании I фазы (START) [8], трёх исследованиях III фазы STRIVE (STRIVE-US [9], STRIVE-EU [10] и STRIVE-AP [11, 12]), исследованиях SPRINT и SMART [13–15]. Помимо этого, продолжается долгосрочное 15-летнее наблюдение за пациентами, завершившими участие в клинических исследованиях, а также запущен регистр по изучению пациентов, получивших генозаместительную терапию в реальной клинической практике (RESTORE) [16–18]. В отличие от естественного течения заболевания, после однократной инфузии ОА отмечается быстрое развитие терапевтического эффекта, нарастающего в динамике; отмечается улучшение двигательной функции и увеличивается выживаемость пациентов со СМА. На сегодняшний день имеются данные о сохранении эффективности однократно применяемой генозаместительной терапии на протяжении ~10 лет [19]. Помимо данных клинических исследований, накоплен большой опыт применения генозаместительной терапии в реальной клинической практике как у пациентов без предшествующей патогенетической терапии, так и у ранее леченых, в том числе в российской популяции пациентов со СМА [20–26]. Полученные результаты свидетельствуют, что после проведённой инфузии у пациентов улучшаются/стабилизируются моторные навыки, отмечается хорошая переносимость терапии, а возникшие нежелательные явления являются преходящими.

## **2. Генозаместительная терапия может быть назначена пациентам с биаллельными мутациями в гене *SMN1* без клинических проявлений, в том числе выявленных в ходе неонатального скрининга, вне зависимости от количества копий гена *SMN2*, включая пациентов с 1 и 5 копиями гена *SMN2*.**

### *Обоснование*

Неонатальный скрининг СМА позволяет выявить заболевание до развития симптомов, в течение первой недели после рождения. В этом случае патогенетическая терапия, в том числе генозаместительная, может быть назначена до появления первых симптомов заболевания и принести наибольший протективный эффект [27].

В исследовании SPRI<sup>NT</sup> подтвердили благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость генозаместительной терапии у пациентов с 2 и 3 копиями гена *SMN2* [13, 14]. Описаны также случаи пациентов с 1 копией гена *SMN2*, которые были выявлены в результате неонатального скрининга и получили генозаместительную терапию на досимптомном этапе, что позволило им к 30 месяцам развиваться в соответствии с возрастными нормами [28]. Вместе с тем пациенты с 1 копией гена *SMN2* имеют наиболее тяжёлое течение заболевания [29], в связи с чем терапия должна быть назначена настолько быстро, насколько это возможно. Предпочтительным у таких пациентов является назначение ОА [30]; при невозможности его немедленного применения следует рассмотреть назначение краткосрочной мост-терапии другими патогенетическими препаратами с последующим переходом на генозаместительную терапию.

По данным пилотных проектов неонатального скрининга в разных странах, 6–38% пациентов со СМА имеют  $\geq 4$  копий гена *SMN2* [31]. В опубликованной работе E.F. Tizzano и соавт. применение препарата ОА изучалось у пациентов с 5 копиями гена *SMN2*, выявленными на досимптомном этапе при неонатальном скрининге [32]: пациенты хорошо перенесли терапию и получили новые навыки двигательной активности. Литературные данные свидетельствуют также, что у пациентов с 5 копиями гена *SMN2* с выявленной симптоматикой чаще развивается СМА III типа, но также могут встречаться случаи СМА I и II типов [29, 33]. Кроме того, недавно опубликованное фармакоэкономическое исследование продемонстрировало преимущества досимптомного начала терапии СМА на примере когорты пациентов, рождённых с 4 копиями гена *SMN2*. Фармакоэкономический эффект был показан в отношении всех препаратов для терапии СМА, однако применение ОА характеризовалось наибольшим снижением затрат в сравнении с другими лекарственными препаратами [34].

### *Консенсусное мнение*

Механизм действия генозаместительной терапии основан на введении функциональной копии гена *SMN1* в трансдуцированные клетки, в связи с чем количество

копий гена *SMN2* не является определяющим фактором применения ОА. Механизм действия, а также однократное введение ОА дают возможность его использования у пациентов независимо от количества копий гена *SMN2*. Пациентов со СМА и 1 копией гена *SMN2* необходимо незамедлительно лечить, и в данном случае предпочтительно назначение генозаместительной терапии. Можно рассмотреть вариант мост-терапии с немедленным применением модификаторов сплайсинга.

Тактика ведения детей с 5 копиями гена *SMN2* должна быть следующей: детей с симптомами заболевания необходимо сразу лечить; досимптомные пациенты должны проходить комплексное обследование с обязательным проведением электронейромиографии (амплитуда М-ответа локтевого нерва) и оценкой моторных навыков по шкалам. В случае необходимости следует решить вопрос о назначении им патогенетической терапии.

## **3. Всем пациентам с запланированным введением генозаместительной терапии до её начала следует провести определение содержания антител к аденоассоциированному вирусному вектору серотипа 9 (AAV9). У пациентов с исходным титром анти-AAV9 антител, превышающим 1:50, следует провести повторное тестирование через 2–4 недели или решить вопрос об альтернативных вариантах патогенетического лечения. При снижении показателя ниже 1:50 может быть рассмотрено назначение генозаместительной терапии.**

### *Обоснование*

Следует оценить содержание антител к AAV9 у пациентов до инфузии ОА [7]. Образование анти-AAV9 антител может наблюдаться на фоне естественного воздействия вируса. В ряде исследований, направленных на изучение распространённости антител к AAV9 в общей популяции, установлена низкая частота предшествующего контакта с вирусом AAV9 в педиатрической популяции [7], тем не менее у новорождённых в первый месяц жизни он может достигать 14%, что чаще всего связано с трансплацентарной передачей антител от матери [35, 36]. Согласно литературным данным, период полувыведения антител, передаваемых трансплацентарно, составляет ~6 недель [37].

При проведении неонатального скрининга пациентам с запланированной генозаместительной терапией тестирование на наличие анти-AAV9 антител может быть проведено одновременно с подтверждающей диагностикой. Повторное тестирование может быть выполнено, если титр антител к AAV9 превышает 1:50. Сроки повторного тестирования зависят от показателей титра анти-AAV9 антител и определяются лечащим врачом. Рекомендуется проводить определение уровня антител с частотой 1 раз в 2–4 недели в зависимости от их исходного показателя [36, 37]. Эффективность и безопасность применения ОА у пациентов с уровнем

анти-AAV9 антител выше 1:50 неизвестна [7]. У пациентов с исходным титром анти-AAV9 антител, превышающим 1:50, коррекции дозы не требуется [7]. Одним из подходов, который может применяться в рутинной клинической практике при повышенных титрах анти-AAV9 антител, является мост-терапия.

#### 4. Мост-терапия (от англ. bridge-терапия).

В случае выявления у пациентов с запланированным проведением генозаместительной терапии повышенного титра антител к AAV9 (более 1:50) рекомендовано кратковременное назначение (до 4 месяцев) другой патогенетической терапии с целью контроля заболевания до момента начала генозаместительной терапии.

##### Обоснование

Проведение мост-терапии (кратковременной терапии другими патогенетическими препаратами сроком до 4 месяцев включительно) до проведения генозаместительной терапии может быть актуальным для пациентов со СМА и транзиторным повышением титра антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа (AAV9), так как исследования подтверждают краткосрочный характер повышения титра антител к AAV9 [36–38]. У пациентов со СМА, выявленных в рамках неонатального скрининга, повышение титра антител к AAV9 обусловлено трансплацентарной передачей антител класса IgG, в среднем титр антител к AAV9 нормализуется до уровня  $\leq 1:50$  в течение 6 недель и зависит от степени исходного повышения [36, 37]. Рекомендуется проводить определение уровня антител с частотой 1 раз в 2–4 недели в зависимости от исходного уровня антител [36, 37, 39]. При нормализации уровня антител к AAV9 (не более 1:50) рекомендовано проведение генозаместительной терапии.

**5. Перед назначением генозаместительной терапии у пациентов со СМА, помимо определения уровня антител к AAV9, необходимо выполнить биохимический (лабораторное исследование функции печени, почек) и клинический анализ крови. Гипербилирубинемия не является абсолютным противопоказанием к назначению генозаместительной терапии. В случае выявления гипербилирубинемии предпочтительно снизить уровень общего билирубина до двух верхних границ нормы. В случае острых или хронических неконтролируемых активных инфекций, в том числе цитомегаловирусной (ЦМВ), лечение следует отложить до тех пор, пока не наступит клинико-лабораторного выздоровления/ремиссии. При тяжёлых вариантах СМА, требующих немедленной патогенетической терапии, вопрос о тактике ведения пациента должен рассматриваться в индивидуальном порядке на консилиуме специалистов разного профиля.**

##### Обоснование

В связи с повышенным риском развития серьёзного системного иммунного ответа перед инфузией препарата ОА рекомендуется, чтобы общее состояние здоровья пациентов было клинически и лабораторно стабильным, отсутствовали инфекционные заболевания.

Перед применением генозаместительной терапии необходимо провести следующие лабораторные исследования [7]:

- определение титра антител к AAV9;
- оценка функции печени: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), концентрации общего билирубина, альбумина, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и международного нормализованного отношения;
- клинический анализ крови (включая концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов);
- оценка концентрации креатинина.

В случае острых или хронических неконтролируемых активных инфекций лечение следует отложить до тех пор, пока инфекция не разрешится, или состояние пациента не станет клинически стабильным. В последнее время участились случаи выявления желтухи новорождённых, врождённой или приобретённой ЦМВ-инфекции у пациентов со СМА перед применением генозаместительной терапии, в связи с чем актуальной задачей является выработка единого алгоритма ведения таких пациентов.

Согласно российским клиническим рекомендациям по тактике ведения доношенных и недоношенных новорождённых с непрямой гипербилирубинемией (2017), физиологическая желтуха новорождённых регистрируется у 60–80% здоровых доношенных новорождённых, появляется после 24 часов жизни и угасает к 10-м суткам [40]. В биохимическом анализе крови максимальная концентрация общего билирубина не превышает 255 мкмоль/л, отсутствуют прямая гипербилирубинемия, анемия и полицитемия. Первым тревожным признаком является сохранение желтухи более 10 дней и повышение содержания билирубина крови выше 255 мкмоль/л. В большинстве случаев при патологической гипербилирубинемии, возникающей на первой неделе жизни, отмечается преобладание в крови непрямой фракции билирубина [40].

Во всех случаях патологической желтухи, генез которой не уточнён, необходимо проведение дополнительного обследования [40]:

- сбор данных анамнеза (наличие указаний на патологическую желтуху в семье и/или синдрома Жильбера);
- физикальный осмотр: оценка степени выраженности желтухи; исследование размеров печени и селезёнки, цвета и кратности стула и мочи; установление вида вскармливания; наблюдение за динамикой массы тела; наличие срыгиваний и/или рвоты;
- функциональные методы исследования в случае необходимости: ультразвуковое исследование голов-

- ного мозга, органов брюшной полости, при наличии показаний — проведение магнитно-резонансной томографии;
- проведение дополнительных лабораторных исследований: клинический и биохимический анализы крови (оценка билирубина и его фракций, активности АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы), анализ крови на гормоны щитовидной железы (свободный тироксин [Т4] и тиреотропный гормон), исследование методом полимеразной цепной реакции на наличие ДНК ЦМВ в крови, моче, слюне (с определением количества титра ДНК).

#### Консенсусное мнение

Снижение билирубина достигается за счёт индукции микросомальных ферментов печени, нормализации баланса жидкости, инфузионной терапии и/или фототерапии. По опыту ведения пациентов с гипербилирубинемией, снижение показателей до допустимых значений происходит в среднем в течение 5 дней. При развитии синдрома холестаза может быть назначена урсодезоксихолевая кислота. В случае сочетанного повышения активности трансаминаз и билирубина следует рассмотреть вопрос об исследовании крови на внутриутробные инфекции. На выбор тактики лечения ЦМВ-инфекции при терапии СМА влияет тяжесть заболевания и количество копий гена *SMN2*. В случае тяжёлых форм цитомегаловирусной болезни генотерапия не проводится. При наличии признаков острой ЦМВ-инфекции (лабораторные изменения в общем анализе крови: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, повышение концентрации трансаминаз, прямая гипербилирубинемия), патологических индексов в ликворе (повышения содержания белка, плеоцитоз), диагностического титра ДНК ЦМВ, определяемого в любом биологическом материале, а также клинических проявлений в виде желтухи, петехиальной сыпи, гепато-/спленомегалии и других признаков [41] пациентам с  $\geq 3$  копиями гена *SMN2* до введения препарата ОА необходимо проведение специфической противовирусной терапии препаратом валганцикловир внутрь или ганцикловир внутривенно (в случае снижения толерантности к энтеральной нагрузке) до снижения титра ДНК ЦМВ ниже диагностического. Необходимо также исследовать грудное молоко матери на наличие диагностического титра ДНК ЦМВ, и в случае его выявления решить вопрос о необходимости лечения матери ребёнка и временного прекращения грудного вскармливания. Инфузия ОА должна выполняться не раньше, чем через 10 дней после получения отрицательного результата методом полимеразной цепной реакции. В случае наличия признаков острой ЦМВ-инфекции у пациентов с двумя копиями гена *SMN2* следует рассмотреть возможность бридж-терапии или альтернативных вариантов патогенетической терапии, если проведение генотерапии не представляется возможным.

- 6. Всем пациентам, получившим генотерапию ОА, в постинфузионном периоде следует обеспечить тщательное наблюдение, направленное на контроль лабораторных параметров и мониторинг возможных нежелательных явлений. В случае ухудшения в постинфузионном периоде клинического состояния пациента на фоне развившегося нежелательного явления или отрицательной динамики лабораторных показателей после проведения генотерапии следует решить вопрос о необходимости госпитализации в многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение.**

#### Обоснование

В постинфузионном периоде после проведения генотерапии необходимо назначение терапии глюкокортикоидами в связи с возникновением иммунного ответа на капсидные белки вектора на основе AAV9 [7]. Это может привести к повышению активности печёночных трансаминаз или снижению количества тромбоцитов. Для ослабления иммунного ответа рекомендуется иммуномодуляция глюкокортикоидами, доза которых может меняться в случае возникновения нежелательных явлений и изменения лабораторных показателей.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмечавшимися после инфузии препарата ОА, были повышение уровня печёночных ферментов (24,2%), гепатотоксичность (9,1%), рвота (8,1%), тромбоцитопения (6,1%), повышение содержания тропонина (5,1%) и пирексия (5,1%) [7].

За 24 часа до инфузии ОА всем пациентам показано введение преднизолона перорально из расчёта 1 мг/кг в сутки *per os*. При непереносимости преднизолона *per os* возможно рассмотреть его парентеральное введение. Пациентам после генотерапии может потребоваться коррекция схемы применения глюкокортикоидов: либо в течение более длительного периода, либо увеличение дозы, в ряде случаев — проведение пульс-терапии или более медленное снижение дозы препарата [7]. Затем в течение 30 дней после инфузии ОА (включая день инфузии) продолжается приём преднизолона перорально из расчёта 1 мг/кг в сутки. В течение последующих 28 дней дозу системного глюкокортикоида следует снижать постепенно (не следует резко прекращать терапию данными препаратами). Для пациентов с незначительными изменениями (клинические показатели в пределах нормы; концентрация общего билирубина, активность АЛТ и АСТ ниже верхней границы нормы в 2 раза по окончании 30-дневного периода) рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона (или эквивалентной дозы другого глюкокортикоида): например, в течение 2 недель по 0,5 мг/кг в сутки, затем 2 недели по 0,25 мг/кг в сутки [7].

Следует контролировать функцию печени путём оценки концентрации АЛТ, АСТ и общего билирубина

в течение как минимум 3 месяцев после инфузии ОА и в других случаях при наличии клинических показаний. Следует незамедлительно провести клиническую оценку и осуществлять тщательное наблюдение за пациентами с ухудшением показателей функции печени и/или признаками или симптомами острой формы заболевания [7]. При отсутствии адекватного ответа на терапию глюкокортикоидом в дозе, эквивалентной пероральной дозе преднизолона 1 мг/кг в сутки, следует незамедлительно проконсультировать пациента у детского гастроэнтеролога или гепатолога. При непереносимости глюкокортикоидов при приёме внутрь можно рассмотреть их внутривенное введение.

Количество тромбоцитов следует определять до инфузии ОА и осуществлять тщательный регулярный мониторинг на предмет значимого снижения числа тромбоцитов в течение 2 недель после инфузии и регулярно после этого (как минимум 1 раз в неделю в 1-й месяц и 1 раз в 2 недели во 2-й и 3-й месяцы) до восстановления исходного уровня тромбоцитов [7].

В пострегистрационном периоде отмечены случаи тромботической микроангиопатии. Возникновение случаев тромботической микроангиопатии регистрировали, как правило, в течение первых 2 недель после применения ОА. Тромботическая микроангиопатия характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией с высоким уровнем лактатдегидрогеназы, низким уровнем гаптоглобина и наличием шизоцитов в мазке периферической крови [7, 42]. Наблюдали также острое поражение почек. В некоторых случаях одновременная активация иммунной системы (например, в результате инфекции, вакцинации) признана провоцирующим фактором.

Рекомендуется обращать пристальное внимание на признаки и симптомы тромботической микроангиопатии, проводить оценку функции почек с контролем диуреза, так как тромботическая микроангиопатия может привести к опасным для жизни последствиям или летальному исходу [7, 43]. В некоторых случаях у пациентов с развитием тромботической микроангиопатии после применения генотерапии выявляются предрасполагающие генетические факторы (например, врождённые нарушения в системе комплемента), что требует дополнительного исключения таких причин [43].

Тромбоцитопения является ключевым признаком тромботической микроангиопатии, в связи с чем необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов на предмет значительного снижения в течение первых 2 недель после инфузии и регулярно после неё наряду с другими признаками и симптомами, такими как артериальная гипертензия, образование кожных и подкожных кровоизлияний, судороги или уменьшение количества выделяемой мочи. Если данные признаки и симптомы возникают на фоне тромбоцитопении, следует незамедлительно провести дальнейшую диагностическую оценку с целью выявления гемолитической анемии и нарушения функции почек [7].

При выявлении клинических признаков, симптомов и/или лабораторных показателей тромботической микроангиопатии следует незамедлительно проконсультировать пациента у детского гематолога и детского нефролога с целью подбора терапии тромботической микроангиопатии согласно клиническим показаниям [7]. В случае необходимости при остро возникшем повреждении почек и тяжёлом состоянии пациента с прогрессированием признаков тромботической микроангиопатии следует решить вопрос о необходимости проведения плазмафереза, гемодиализа и назначения терапии экулизумабом, чтобы уменьшить проявления заболевания и снизить риск неблагоприятных исходов [42].

В исследованиях у животных наблюдалась токсичность, проявляющаяся осложнениями со стороны сердца [7]. Клиническая значимость данных наблюдений неизвестна. После инфузии препарата ОА отмечались случаи повышения концентрации сердечного тропонина I. В завершённых клинических исследованиях после введения ОА не наблюдалось кардиологических изменений, вызывающих беспокойство. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность проведения обследования сердца и при необходимости проконсультироваться с кардиологом.

Таким образом, в постинфузионном периоде после проведения генотерапии пациенты должны наблюдаться у специалистов в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства или в центре, проводившем генотерапию, с целью контроля лабораторных параметров и клинического состояния пациента. В случае возникновения клинически значимых нежелательных явлений после применения генотерапии следует решить вопрос о необходимости экстренной госпитализации в многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение с доступностью мультидисциплинарной медицинской помощи по месту жительства или федеральный центр, осуществлявший инфузию генотерапии. Сроки оказания медицинской помощи в случае развития тяжёлых нежелательных реакций могут быть определяющими в отношении прогноза состояния пациента.

**7. Рекомендуется рассмотреть вопрос о переключении на генотерапию пациентов с индивидуальной непереносимостью и/или развитием побочных эффектов на назначенную пожизненную патогенетическую терапию, тяжёлым медицинским состоянием, делающим невозможным проведение регулярных интратекальных инъекций или возможность перорального приёма препаратов, с отсутствием эффективности, оценённой через 12 месяцев от начала терапии, а также невозможностью обеспечения регулярного приёма препаратов согласно инструкции по медицинскому применению (например, в связи с низкой приверженностью к назначенному лечению).**

### Обоснование

Вопросы ведения пациентов со СМА и подходов к назначению и выбору оптимальной лекарственной терапии представляют определённую сложность. Для оценки эффективности патогенетической терапии следует проводить динамическую оценку двигательных навыков с применением различных шкал [30]. В сложных клинических случаях с целью однородности результатов и устранения ошибочной интерпретации данных оценку следует проводить на регулярной основе в специализированных лечебно-профилактических учреждениях (в ряде случаев в федеральных лечебно-профилактических учреждениях), имеющих большой опыт тестирования пациентов с различными типами СМА.

Тема переключения терапии была изучена в ряде работ [26, 44, 46]. Имеются данные, указывающие на снижение приверженности к пожизненной патогенетической терапии с течением времени, снижение эффективности в конце междозового периода при регулярных интратекальных инъекциях, что может проявляться ухудшением двигательной функции при оценке с применением различных двигательных шкал (например, по шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит — HFMSE) [47–49]. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты, имеющие медицинские показания к смене терапии, могут получить дополнительные клинические преимущества, однако при выборе стратегии смены терапии всегда следует тщательно взвешивать соотношение польза–риск. В случае отсутствия объективных преимуществ в пользу смены терапии такой подход не является целесообразным.

К критериям субоптимального ответа на терапию (недостаточной эффективности терапии) у пациентов со СМА могут быть отнесены следующие характеристики [50]:

- 1) общее ухудшение оценки, подтверждённое двумя последовательными измерениями по любой из следующих трёх шкал:
  - пациент теряет >2 баллов по горизонтальному толчку или более 1 балла по другим пунктам шкалы HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination), исключая сознательный захват;
  - пациент теряет >4 баллов по шкале детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций CHOP INTEND (The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders);
  - пациент теряет >3 баллов по шкале HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded); и/или
- 2) ухудшение дыхательной функции:
  - увеличение потребности в респираторной поддержке в течение суток и/или нехарактерное для данного пациента увеличение числа респираторных инфекций, требующих стационарного лечения, которые не могут быть объяснены аспирацией или заболеванием лёгких.

Оценка должна проводиться по сравнению с исходными показателями через 12 месяцев после инициации терапии, при этом важное значение имеют исходные общее состояние и двигательный статус пациента. Динамика состояния пациента должна быть отражена в медицинской документации в полном объёме.

В отношении сроков переключения рекомендовано придерживаться следующих временных интервалов: назначение генозаместительной терапии может рассматриваться в случае предшествующей терапии рисдипламом через 3–5 дней от момента последнего приёма препарата, в случае предшествующей терапии нусинерсеном — как минимум через 30 дней от момента последнего введения препарата на основании данных фармакокинетики указанных лекарственных средств.

Не следует забывать, что при переключении с другой патогенетической терапии на генозаместительную возможно увеличение риска нежелательных явлений по данным реальной клинической практики.

В любом случае вопрос о необходимости переключения с другой патогенетической терапии на генозаместительную должен решаться в индивидуальном порядке на основании коллегиального мнения группы экспертов из нескольких лечебно-профилактических учреждений с учётом оценки соотношения польза–риск.

## 8. Комбинированная терапия СМА в настоящее время имеет ограничения применения в реальной клинической практике.

### Обоснование

К комбинированной болезнью-модифицирующей терапии следует отнести назначение патогенетической терапии (рисдиплама или нусинерсена) после однократно применяемой генозаместительной терапии, эффект которой, предположительно, сохраняется в течение всей жизни пациента [51]. На данный момент не существует убедительных доказательств эффективности и безопасности комбинированной болезнью-модифицирующей терапии СМА по сравнению с монотерапией ОА, в связи с чем комбинированная терапия не должна применяться в рутинной клинической практике, и специалисты должны придерживаться стратегии выбора в пользу назначения монотерапии эффективным препаратом. Существует экспертное мнение, что золотым стандартом для ответа на этот нерешённый вопрос могут считаться результаты проведённых контролируемых клинических исследований с непосредственным сравнением монотерапии и комбинированной терапии двумя болезнью-модифицирующими препаратами [38].

Хотя в некоторых клинических исследованиях и публикациях сообщается об изучении преимуществ комбинации различных болезнью-модифицирующих препаратов (например, нусинерсен или рисдиплам после применения ОА), они не предоставляют убедительных доказательств того, что комбинация пре-

восходит любое отдельно взятое лечение из-за отсутствия адекватной контрольной группы [52, 53]. Все три одобренных лекарственных препарата в первую очередь оказывают своё действие за счёт увеличения продукции белка SMN, но до сих пор остаётся нерешённым вопрос о наличии дополнительной пользы при таргетном воздействии на двигательные нейроны [38, 54]. Кроме того, значительная стоимость лечения болезнью-модифицирующими препаратами ставит под сомнение экономическую эффективность и устойчивость этой стратегии, особенно когда стоимость препарата добавляется к стоимости стандартной медицинской помощи [55].

Следует помнить, что у пациентов с тяжёлыми симптомами необратимая дегенерация двигательных нейронов и мышечной ткани, вероятно, является наиболее важным фактором отсутствия ожидаемой эффективности или восстановления фенотипа вне зависимости от количества произведённого белка SMN, наблюдаемого при применении любого варианта терапии [38, 56].

## 9. Вакцинация

Рекомендовано уделять особое внимание профилактике, мониторингу и терапии инфекционных заболеваний до и после инфузии ОА.

Рекомендуется проведение своевременной сезонной профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учётом применения глюкокортикоидов в пре- и постинфузионном периоде применения ОА.

### Обоснование

При проведении неонатального скрининга пациентам с доклинической стадией СМА рекомендовано проведение БЦЖ в первые дни жизни согласно национальному календарю профилактических прививок [57]. Генотерапия с последующей терапией глюкокортикоидами может быть проведена не ранее чем через 2 недели от момента проведения БЦЖ [58].

По возможности график вакцинации пациента следует скорректировать с учётом введения глюкокортикоида до и после инфузии ОА [7, 59].

Рекомендуется проведение сезонной вакцинации против респираторно-синцитиального вируса [7].

Пациентам, получающим глюкокортикоиды в иммуносупрессивных дозах (например, преднизолон в дозе 20 мг или 2 мг/кг массы тела либо другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе ежедневно на протяжении  $\geq 2$  недель), не следует вводить живые вакцины, такие как тривакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи и вакцина против ветряной оспы [7].

В отношении вакцинации против респираторно-синцитиального вируса экспертами рекомендовано её обязательное проведение у детей со СМА с клиническими симптомами, сроки проведения профилак-

тической терапии не должны зависеть от сроков проведения генотерапии. У детей со СМА с запланированным проведением генотерапии, не имеющих клинических симптомов, профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции не является обязательной.

## 10. Интратекальная форма генотерапии

Эффективность и безопасность применения интратекальной формы генотерапии изучалась в трёх клинических исследованиях: STRONG, STEER и STRENGTH [60–62]. Получены результаты, что в популяции пациентов без предшествующей патогенетической терапии, как и у ранее леченых пациентов со СМА, данный вариант генотерапии показал улучшение/стабилизацию двигательных навыков при хорошей переносимости. Частота нежелательных реакций была низкой и соответствовала ожидаемой.

Препарат вводят в интратекальное пространство, при этом вводимая доза является универсальной и не зависит от возраста и веса пациента.

Интратекальная форма генотерапии расширяет клинические возможности лечения пациентов со СМА, особенно у пациентов школьного возраста и взрослых, которым ранее такой вид лечения был недоступен, обеспечивая им режим однократного введения лекарственного препарата.

### Консенсусное мнение

С учётом данных клинических исследований, таргетного применения в нервной ткани и однократности применения интратекальная форма генотерапии имеет потенциал применения у следующих категорий пациентов со СМА с различным исходным двигательным статусом (лежачие пациенты; пациенты, способные сидеть самостоятельно; пациенты, способные ходить самостоятельно):

- дети (старше 6 месяцев) и взрослые со СМА с симптомами заболевания и бессимптомные пациенты, не получавшие ранее патогенетического лечения;
- дети (старше 6 месяцев) и взрослые со СМА с побочными эффектами/непереносимостью нусинерсена или ридиплама;
- дети (старше 6 месяцев) и взрослые со СМА со снижением эффективности или низкой приверженностью к нусинерсену или ридипламу;
- дети (старше 6 месяцев) и взрослые с прогрессирующим тяжёлой степени сколиоза, не позволяющей проводить регулярно интратекальные инъекции нусинерсена;
- дети (старше 6 месяцев) и взрослые с постпункционным синдромом, препятствующим регулярному проведению интратекальных инъекций нусинерсена;
- взрослые пациенты со СМА, принимающие ридиплам и планирующие зачатие и рождение детей.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Распоряжение правительства Российской Федерации от 9 июня 2022 г. № 1510-р «О закупке и распределении ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России медицинского оборудования для осуществления расширенного неонатального скрининга». [Decree of the Government of the Russian Federation dated June 9, 2022 No. 1510-r "On the Purchase and Distribution of the Federal Center for Planning and Organization of Drug Provision for Citizens of the Ministry of Health of the Russian Federation of medical Equipment for extended Neonatal Screening". (In Russ.)]. Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/S09IzM6CAGjxKuh8hpy0FCRV1NeMgQUu.pdf> Дата обращения: 25.02.2026.
2. Akhkiyeva MA, Marakhonov AV, Zabnenkova VV, et al. Genotype structure alterations in 5q SMA patients as a result of the newborn screening program implementation in the Russian Federation. *Int J Mol Sci.* 2025;26(16):7891. doi: 10.3390/ijms26167891
3. Bieniaszewska A, Sobieska M, Gajewska E. Functional and structural changes in patients with spinal muscular atrophy treated in Poland during 12-month follow-up: a prospective cohort study. *J Clin Med.* 2024;13(14):4232. doi: 10.3390/jcm13144232
4. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027–1049. doi: 10.1177/0883073807305788
5. Папина Ю.О., Мельник Е.А., Белоусова Е.Д., и др. Определение критериев функционального класса у пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. *Нервно-мышечные болезни.* 2024;14(4):58–70. [Papina YO, Melnik EA, Belousova ED, et al. Functional class criteria identification in patients with spinal muscular atrophy 5q. *Neuromuscular diseases.* 2024;14(4):58–70] doi: 10.17650/2222-8721-2024-14-4-58-70 EDN: EIZVHG
6. Фонд «Круг добра». [Интернет]. [The Circle of Goodness Foundation. (Internet). (In Russ.)]. Режим доступа: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей/> Дата обращения: 25.02.2026.
7. *Общая характеристика лекарственного препарата Золгенсма (онасемноген абепарвовек).* [General characteristics of the drug Zolgensma (onasemnogen abeparvovec). (In Russ.)] Режим доступа: [https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis\\_ru/files/2025-10-31\\_131-02001-Zolgensma%20SmPC\\_0019\\_v.7.0\\_RUr.pdf](https://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2025-10-31_131-02001-Zolgensma%20SmPC_0019_v.7.0_RUr.pdf) Дата обращения: 25.02.2026.
8. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713–1722. doi: 10.1056/nejmoa1706198
9. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):284–293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
10. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832–841. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9
11. Mercuri E, Baranello G, Day JW, et al. Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): Global pivotal phase 3 study program (STRIVE-US, STRIVE-EU, STRIVE-AP). *J Neurological Sci.* 2019;405:277–278. doi: 10.1016/j.jns.2019.10.1338
12. ClinicalTrials.gov. [Internet]. *Single-dose gene replacement therapy using for patients with spinal muscular atrophy type 1 with one or two SMN2 copies.* Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184?term=onasemnogene&draw=2&rank=3> Дата обращения: 25.02.2026.
13. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the phase III SPRINT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1381–1389. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4
14. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the phase III SPRINT trial. *Nat Med.* 2022;28(7):1390–1397. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3
15. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, et al.; SMART Study Group. Safety and efficacy of IV onasemnogene abeparvovec for pediatric patients with spinal muscular atrophy: the phase 3b SMART study. *Neurology.* 2025;104(2):e210268. doi: 10.1212/WNL.000000000210268
16. Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, et al. RESTORE: a prospective multinational registry of patients with genetically confirmed spinal muscular atrophy: rationale and study design. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):145–52. doi: 10.3233/JND-190451
17. ClinicalTrials.gov. [Internet]. *Long-term follow-up study for patients from AVXS-101-CL-101 (START).* Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03421977?term=LT-001&rank=5> Дата обращения: 25.02.2026.
18. ClinicalTrials.gov. [Internet]. *Long-term follow-up study of patients receiving onasemnogene abeparvovec-xioi.* Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042025?term=LT-002&rank=12> Дата обращения: 25.02.2026.
19. Waldrop MA. Long-term follow-up of onasemnogene abeparvovec gene therapy for patient with spinal muscular atrophy type 1 from the START trial. Poster P278 presented at Muscular Dystrophy Association (MDA) Clinical and Scientific Conference; 2025. Режим доступа: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/long-term-follow-up-of-onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-for-patients-with-spinal-muscular-atrophy-type-1-from-the-start-trial/> Дата обращения: 25.02.2026.
20. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., и др. Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией раннего возраста. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2025;6(1):13–25. [Fisenko DA, Kurenkov AL, Kuzenkova LM, et al. The efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy in young patients. *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2025;6(1):13–25]. doi: 10.46563/2686-8997-2025-6-1-13-25 EDN: YYENRS
21. Шугарева Л.М., Королева В.Д., Потешкина О.В. Опыт применения препарата онасемноген абепарвовек у детей со спинальной мышечной атрофией 5q с 2 и 3 копиями гена SMN2 в условиях многопрофильного центра г. Санкт-Петербурга. *Нервно-мышечные болезни.* 2025;15(2):10–19. [Shchugareva LM, Koroleva VD, Poteshkina OV. Experience of using onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy 5q with 2 or 3 copies of the SMN2 gene in a multidisciplinary center in Saint Petersburg. *Neuromuscular diseases.* 2025;15(2):10–19]. doi: 10.17650/2222-8721-2025-15-2-10-19 EDN: RIKVEA
22. Артемьева С.Б., Папина Ю.О., Шидловская О.А., и др. Опыт применения генозаместительной терапии препаратом Золгенсма® (онасемноген абепарвовек) в реальной клинической практике в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2022;12(1):29–38. [Artemyeva SB, Papina YO, Shidlovskaya OA, et al. Experience of using gene replacement therapy with Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) in real clinical practice in Russia. *Neuromuscular diseases.* 2022;12(1):29–38.]. doi: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-29-38 EDN: PWQXHK
23. Невмержичкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовек у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6s):589–594. [Nevmerzhtskaya KS, Sapego EYu, Morozova DA. Short-term safety and efficacy of onasemnogene abeparvovec in 10 patients with spinal muscular atrophy: cohort study. *Current pediatrics.* 2021;20(6s):589–594]. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2367 EDN: FILUPQ
24. Weiß C, Becker LL, Friese J, et al. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;47:101092. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101092

25. Stettner GM, Hasselmann O, Tschertner A, et al. Treatment of spinal muscular atrophy with onasemnogene aberparovvec in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 2023;23(1):88. doi: 10.1186/s12883-023-03133-6
26. Pane M, Berti B, Capasso A, et al. Onasemnogene aberparovvec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies. *EClinicalMedicine.* 2023;59:101997. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101997
27. Cooper K, Nalbant G, Sutton A, et al. Systematic review of presymptomatic treatment for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2024;10(3):56. doi: 10.3390/ijns10030056
28. Brown SM, Ajarapu AS, Ramachandra D, et al. Onasemnogene- aberparovvec administration to premature infants with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(11):3042–3046. doi: 10.1002/acn3.52213
29. Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208–215. doi: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
30. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Интернет]. Клинические рекомендации. G12.0, G12.1. *Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q.* Возрастная категория: дети. 2023. [Ministry of Health of the Russian Federation. (Internet). Clinical recommendations. G12.0, G12.1. *Proximal spinal muscular atrophy 5q.* Age group: children. 2023]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/593\\_3?ysclid=md3jh81tz8807577555](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/593_3?ysclid=md3jh81tz8807577555) Дата обращения 25.02.2026
31. Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, Servais L. Spinal muscular atrophy treatment in patients identified by newborn screening: a systematic review. *Genes (Basel).* 2023;14(7):1377. doi: 10.3390/genes14071377
32. Tizzano EF, Quijano-Roy S, Servais L, et al.; RESTORE Study Group. Outcomes for patients in the RESTORE registry with spinal muscular atrophy and four or more SMN2 gene copies treated with onasemnogene aberparovvec. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;53:18–24. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.08.006
33. Lamadrid-González J, Castellar-Leones S, Contreras-Velásquez JC, Bermúdez V. SMN2 copy number association with spinal muscular atrophy severity: insights from colombian patients. *J Clin Med.* 2024;13(21):6402. doi: 10.3390/jcm13216402
34. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Германенко О.Ю., и др. Фармакоэкономическая оценка применения терапии спинальной мышечной атрофии у пациентов с 4 копиями гена SMN2, выявленных в рамках скрининга новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2025;125(12):188–199. [Avxentyev NA, Makarov AS, Germanenko OYu, et al. Pharmacoeconomic evaluation of spinal muscular atrophy therapy in patients with four SMN2 copies diagnosed through newborn screening. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2025;125(12):188–199]. doi: 10.17116/jnevro2025125121188 EDN: ARLQSA
35. Seroprevalence and half-life of pre-existing anti-adenovirus serotype 9 (AAV9) antibodies in neonates. Poster N 45 presented at MDA 2023 Congress. Режим доступа: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/seroprevalence-and-half-life-of-pre-existing-anti-adenovirus-serotype-9-aav9-antibodies-in-neonates/> Дата обращения: 25.02.2026.
36. Van Olden RW, Lo Bianco C, Dilly KW, et al. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in neonates and young children: seroprevalence and kinetics. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2024;32(4):101344, ISSN 2329-0501. doi: 10.1016/j.omtm.2024.101344
37. Day JW, Finkel RS, Mercuri E, et al. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene aberparovvec. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;21:76–82. doi: 10.1016/j.omtm.2021.02.014
38. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;51:73–78. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.06.001
39. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene aberparovvec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2021;64(4):413–427. doi: 10.1002/mus.27363
40. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., и др. Тактика ведения доношенных и недоношенных новорожденных с непрямой гипербилирубинемией (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017;(2):113–132. [Volodin NN, Degtyarev DN, Degtyareva AV, et al. Management tactics of full-term and premature newborns with indirect hyperbilirubinemia (guideline). *Neonatology: news, opinions, training.* 2017;(2):113–126. (In Russ.)]. EDN: ZFQWV
41. Балашова Е.Н., Васильев В.В., Вайнштейн Н.П., и др. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):68–87. [Balashova EN, Vasiliev VV, Weinstein NP, et al. Congenital cytomegalovirus infection (guideline). *Neonatology: news, opinions, training.* 2023;11(4):68–87]. doi: 10.33029/2308-2402-2023-11-4-68-87 EDN: SMQCPI
42. Chand D, Zaidman C, Arya K, et al. Thrombotic microangiopathy following onasemnogene aberparovvec for spinal muscular atrophy: a case series. *J Pediatr.* 2021;231:265–268. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.054
43. Servais L, Horton R, Saade D, et al. 26th ENMC International Workshop: management of safety issues arising following AAV gene therapy. 17th-19th June 2022, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2023;33(11):884–896. doi: 10.1016/j.nmd.2023.09.008
44. Belančić A, Strbad T, Štiglic MK, et al. Switching from nusinersen to risdiplam: a croatian real-world experience on effectiveness and safety. *J Pers Med.* 2024;14:244. doi: 10.3390/jpm14030244
45. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene aberparovvec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(1):17–27. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00287-X
46. Powell JC, Meiling JB, Cartwright MS. A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2024;69(2):179–184. doi: 10.1002/mus.28015
47. Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S. Nusinersen wearing-off in adult 5q-spinal muscular atrophy patients. *Brain Sci.* 2021;11:367. doi: 10.3390/11030367
48. Fox D, To TM, Seetasith A, et al. Adherence and persistence to nusinersen for spinal muscular atrophy: a US claims-based analysis. *Adv Ther.* 2023;40(3):903–919. doi: 10.1007/s12325-022-02376-y
49. Patel A, Toro W, Yang M, et al. Risdiplam utilization, adherence, and associated health care costs for patients with spinal muscular atrophy: a United States retrospective claims database analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):494. doi: 10.1186/s13023-024-03399-0
50. Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Володавцев Д.В., и др. Консенсус в отношении генозаместительной терапии для лечения спинальной мышечной атрофии (версия № 2). *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна.* 2023;4(2):64–73. [Consensus on gene replacement therapy for the treatment for spinal muscular atrophy (release № 2). *L.O. Badalyan Neurological Journal.* 2023;4(2):64–73]. doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-2-64-73 EDN: CGPZYN
51. Proud CM, Mercuri E, Finkel RS, et al. Combination disease-modifying treatment in spinal muscular atrophy: a proposed classification. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10(11):2155–2160. doi: 10.1002/acn3.51889
52. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: an interim analysis from the JEWELFISH study. *Neurol Ther.* 2023;12(2):543–557. doi: 10.1007/s40120-023-00444-1
53. Harada Y, Rao VK, Arya K, et al., Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):550–554. doi: 10.1002/mus.27034
54. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy: new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13. doi: 10.3233/JND-190424
55. Dangouloff T, Hiligsmann M, Deconinck N, et al. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(1):67–77. doi: 10.1111/dmcn.15286

56. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38–43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
57. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1122n “On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations”. (In Russ.)]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> Дата обращения: 25.02.2026.
58. Kotulska K, Jozwiak S, Jedrzejowska M, et al. Newborn screening and gene therapy in SMA: challenges related to vaccinations. *Front Neurol.* 2022;13:890860. doi: 10.3389/fneur.2022.890860
59. Скорикова М.С., Влодавец Д.В. Общие принципы вакцинации пациентов с нервно-мышечными болезнями. *Нервно-мышечные болезни.* 2023;13(3):40–47. [Skorikova MS, Vlodavets DV. General principles of vaccination of patients with neuromuscular diseases. *Neuromuscular diseases.* 2023;13(3):40–47]. doi: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-40-47 EDN: GSPGDZ
60. Finkel RS, Darras BT, Mendell JR, et al. Intrathecal onasemnogene aberparvovec for sitting, nonambulatory patients with spinal muscular atrophy: phase I ascending-dose study (STRONG). *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(3):389–404. doi: 10.3233/JND-221560
61. Proud CM, Vū DC, Wilmshurst JM, et al.; STEER Study Group. Intrathecal onasemnogene aberparvovec in treatment-naïve patients with spinal muscular atrophy: a phase 3, randomized controlled trial. *Nat Med.* 2026;32(2):481–487. doi: 10.1038/s41591-025-04103-w
62. Kwon JM, Munell F, Le Goff L, et al. Intrathecal onasemnogene aberparvovec for treatment-experienced patients with spinal muscular atrophy: a phase 3b, open-label trial. *Nat Med.* 2026;32(2):488–493. doi: 10.1038/s41591-025-04119-2

### Состав рабочей группы:

- Кузенкова Людмила Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, начальник Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия
- Агранович Олег Виленович**, д-р мед. наук, профессор, детский невролог-эпилептолог, главный внештатный детский невролог Минздрава Ставропольского края и Северо-Кавказского федерального округа, заслуженный врач Российской Федерации, Россия
- Айзатулина Дина Вадимовна**, канд. мед. наук, врач-невролог отделения патологии новорождённых и недоношенных детей ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», доцент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, Россия
- Артемова Светлана Брониславовна**, канд. мед. наук, зав. неврологическим отделением Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия
- Белоусова Елена Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия
- Беляшова Елена Юрьевна**, зав. медико-генетической консультацией ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2», гл. внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Приволжском федеральном округе, Россия
- Вафина Зульфия Ильсуровна**, зав. медико-генетической консультацией, гл. внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава Республики Татарстан, Россия
- Влодавец Дмитрий Владимирович**, канд. мед. наук, президент Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», руководитель Российского детского нервно-мышечного центра при Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия
- Воронин Сергей Владимирович**, канд. мед. наук, гл. врач ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», гл. внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе, Россия
- Гузева Валентина Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, гл. внештатный детский специалист Минздрава России по неврологии, заслуженный деятель науки Российской Федерации, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член президиума Российского общества неврологов, Россия
- Гукосьян Дмитрий Игоревич**, зав. психоневрологическим отделением ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, гл. внештатный специалист детский невролог Краснодарского Края, Россия
- Дементьева Татьяна Викторовна**, зав. отделением неврологии Псковской областной детской клинической больницы, гл. детский невролог Минздрава Псковской области, Россия
- Еникеева Айгуль Рузиевна**, зав. психоневрологическим отделением ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», гл. внештатный детский невролог Республики Башкортостан
- Зеленькова Людмила Александровна**, зам. гл. врача Ленинградского областного ГБУЗ «Детская клиническая больница», гл. детский невролог Ленинградской области, Россия
- Казак Ольга Ивановна**, зав. отделением неврологии Мурманской областной детской клинической больницы, гл. детский невролог Минздрава Мурманской области, Россия
- Карпович Екатерина Ильинична**, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением нейрофизиологии отдела инструментально-диагностических методов исследования ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», гл. внештатный детский специалист невролог Минздрава Нижегородской области, Россия

**Корхмазова Светлана Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры биологии и медицинских технологий ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, врач-генетик Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Россия

**Лузин Анатолий Владимирович**, зав. отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы Сыктывкара, гл. детский невролог Минздрава Республики Коми, Россия

**Михайлова Светлана Витальевна**, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета, профессор кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия

**Морозова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, гл. внештатный детский специалист невролог Приволжского федерального округа, Россия

**Невмержицкая Кристина Сергеевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. отделением неврологии ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Россия

**Папина Юлия Олеговна**, врач-невролог психоневрологического отделения № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия

**Первунина Татьяна Михайловна**, д-р мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия

**Попович София Георгиевна**, мл. науч. сотр. отделения психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Россия

**Потешкина Оксана Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», зав. отделением психоневрологии Санкт-Петербургского ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

**Сайфуллина Елена Владимировна**, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия

**Серебrenникова Элеонора Борисовна**, гл. внештатный специалист детский невролог Минздрава Пермского края, врач невролог ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Россия

**Скоромец Анна Петровна**, д-р мед. наук, профессор кафедры факультета последипломного образования неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, гл. внештатный детский специалист невролог Северо-Западного федерального округа Минздрава России, Россия

**Соснина Ирина Брониславовна**, гл. врач Санкт-Петербургского ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», гл. внештатный детский специалист невролог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, Россия

**Трескина Галина Викторовна**, врач-невролог Архангельской областной детской клинической больницы, гл. внештатный детский специалист невролог Минздрава Архангельской области, Россия

**Увакина Евгения Владимировна**, канд. мед. наук, зам. директора по научной работе, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Россия

**Цоцонава Жужуна Мурмановна**, канд. мед. наук, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный детский невролог Минздрава Астраханской области и ЮФО, Россия

**Щагина Ольга Анатольевна**, д-р мед. наук, первый зам. директора, врач-лабораторный генетик лаборатории ДНК-диагностики, зав. кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Россия

**Щугарева Людмила Михайловна**, д-р мед. наук, профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», ведущий невролог Санкт-Петербургского ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Россия

#### Members of the working group:

**Oleg V. Agranovich**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Pediatric Neurologist-Epileptologist, Chief Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Stavropol Territory and the North Caucasus Federal District, Honored Doctor of the Russian Federation

**Dina V. Aizatulina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), neurologist at the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Associate Professor at the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology, and Medical Genetics at the Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan Federal University, Chief Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

**Svetlana B. Artemyeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Psychoneurological department of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev

**Elena D. Belousova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology of Pediatrics and Pediatric Surgery, Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev

**Olga U. Beliashova**, Head of the Medical Genetic Consultation Department of the State Autonomous Healthcare Institution "Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2", Chief Medical Genetics Specialist of the Russian Ministry of Health in the Volga Federal District

**Zulfiya I. Vafina**, Head of the medical genetic consultation, chief freelance specialist in medical genetics of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

**Dmitry V. Vlodayets**, MD, Cand. Sci. (Medicine), President of the Association of Pediatric Neurologists in the field of myology NEOMYO, Head of the Russian Children's Neuromuscular Center at the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician

Yu.E. Veltishchev; Leading Researcher, Department of Psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

**Sergey V. Voronin**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Chief Physician of the Research centre for medical genetics, Chief Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of Russia in the Far Eastern Federal District

**Valentina I. Guzeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Children's Specialist of the Russian Ministry of Health in Neurology, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, member of the Presidium of the Russian Society of Neurologists

**Dmitry I. Gukosyan**, Head of the Psychoneurological Department of the Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Chief Pediatric Neurologist of the Krasnodar Territory

**Tatyana V. Dementyeva**, Head of the Neurology Department of the Pskov Regional Children's Clinical Hospital, Chief Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Pskov Region

**Aigul R. Enikeeva**, Head of the Psychoneurological Department of the Republican Children's Clinical Hospital of the Republic of Bashkortostan, Chief Pediatric Neurologist of the Republic of Bashkortostan

**Lyudmila A. Zelenkova**, Deputy Chief Physician of the Leningrad Regional State Budgetary Healthcare Institution "Children's Clinical Hospital", Chief Pediatric Neurologist of the Leningrad Region

**Ekaterina I. Karpovich**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Neurophysiology at the Department of Instrumental and Diagnostic Research Methods at the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Chief Pediatric Neurologist at the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region

**Olga I. Kazak**, Head of the Neurology Department of the Murmansk Regional Children's Clinical Hospital, Chief Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Murmansk Region

**Svetlana A. Korchmazova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Biology and Medical Technologies at the Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of the Highest Category, Geneticist at the Kuban Interregional Medical and Genetic Consultation of the Research Institute-KKB1 named after S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory

**Lyudmila M. Kuzenkova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Center for Child Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the Sechenov First Moscow State Medical University

**Anatoly V. Luzin**, Head of the Neurology Department, Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar. Chief Pediatric Neurologist, Ministry of Health of the Komi Republic

**Svetlana V. Mikhaylova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after Badalyan, Faculty of Pediatrics, Professor of the Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medicine and Biology, Head of the Department of Medical Genetics of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Elena A. Morozova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Pediatric Neurology named after Professor A.Yu. Ratner at the KMA branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Pediatric Neurologist of the Volga Federal District

**Kristina S. Nevmerzhitskaya**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Neurology and Neurosurgery Department of Ural State Medical University, Head of the Neurology Department of Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital

**Yulia O. Papina**, neurologist of the psychoneurological department No. 2 of the Psychoneurological department of the Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev

**Tatyana M. Pervunina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after V.A. Almazova Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Pediatrician of the Health Committee of St. Petersburg

**Sofia G. Popovich**, Junior Researcher, Department of Psychoneurology and Neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health

**Oksana V. Poteshkina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatric Neuropathology and Neurosurgery at the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Head of the Department of Psychoneurology at the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, St. Petersburg

**Elena V. Sayfullina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neurology, Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Eleonora B. Serebrennikova**, Chief Pediatric Neurologist of the Ministry of Health of the Perm Region, Neurologist at the Regional Children's Clinical Hospital

**Anna Petrovna Skoromets**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Advanced Training in Neurology and Manual Medicine, St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Chief Pediatric Neurologist for the Northwestern Federal District of the Ministry of Health of Russia

**Irina B. Sosnina**, Chief Physician of the St. Petersburg State Healthcare Institution "Consultative and Diagnostic Center for Children," Chief Pediatric Neurologist of the St. Petersburg Health Committee

**Galina V. Treskina**, neurologist of the Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, chief pediatric neurologist of the Ministry of Health of the Arkhangelsk Region

**Evgenia V. Uvakina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Deputy Director for Research, Head of the Department of Psychoneurology and Neurorehabilitation, Federal State Autonomous Institution, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation

**Guguna M. Tsotsonava**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Astrakhan State Medical University of the Russian Ministry of Health, Chief Pediatric Neurologist of the Astrakhan Region and the Southern Federal District

**Olga A. Shchagina**, MD, Dr. Sci. (Medicine) First deputy director, Head of department of Molecular genetics and bioinformatics of the institute of higher and supplementary professional education Research Centre for medical genetics

**Lyudmila M. Shchugareva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Pediatric Neuropathology and Neurosurgery at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Leading Neurologist at the Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies in Saint Petersburg

## Оригинальные исследования

Читать онлайн  
Read onlineОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Хубиева М.У.<sup>1</sup>, Бушуева Т.В.<sup>1,2</sup>, Боровик Т.Э.<sup>1,3</sup>, Черников В.В.<sup>1</sup>, Скворцова В.А.<sup>1,4</sup>,  
Гусева И.М.<sup>1</sup>, Лукоянова О.Л.<sup>1</sup>, Звонкова Н.Г.<sup>1,3</sup>, Конова С.Р.<sup>1</sup>, Васильева А.Д.<sup>1</sup>,  
Федулова Е.Ю.<sup>5</sup>, Баранова О.Е.<sup>6</sup>, Мовчан А.А.<sup>7</sup>, Ворожцова А.В.<sup>8</sup>, Фисенко А.П.<sup>1</sup>

### Региональные особенности организации питания детей раннего возраста в Российской Федерации

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>5</sup> ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 69», Москва, Россия;

<sup>6</sup> ОГБУЗ «Костромская областная детская больница», Кострома, Россия;

<sup>7</sup> Департамент здравоохранения Ивановской области, Иваново, Россия;

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** В развитии ребёнка различают несколько критических периодов, значительно влияющих на формирование органов и систем, становление функций детского организма. Ведущая роль среди внешних факторов, воздействующих на процессы роста и развития ребёнка, отводится питанию.

**Цель исследования** — сравнительный анализ родительских практик организации питания детей раннего возраста, проживающих в Центральном и Северо-Кавказском федеральных округах.

**Методы.** В период с февраля 2024 по ноябрь 2025 года в городах Центрального (Москва, Кострома, Иваново) и Северо-Кавказского (Нальчик, Ставрополь, Черкесск) федеральных округов проводилось кросс-секционное нерандомизированное неконтролируемое исследование по вопросам организации питания детей, заключавшееся в анкетировании родителей детей раннего возраста. В исследовании приняли участие 598 родителей. Оценка физического развития детей проведена с помощью программы WHO Anthro (2009). Для статистического анализа использовали программу StatTech v.4.11.2 (Статтех, Россия).

**Результаты.** Установлено, что родительская практика организации питания детей от 1 года до 3 лет отличается в регионах по ряду важных принципиальных вопросов. В городах Северо-Кавказского федерального округа чаще отмечаются неадекватные сроки введения прикорма ( $p < 0,001$ ), недостаточное использование продуктов детского питания промышленного выпуска ( $p < 0,001$ ), неполный охват детского населения раннего возраста профилактическими мерами дефицита витамина D и йододефицита, значительное увеличение числа детей, получающих «нездоровые» продукты ( $p < 0,001$ ). Оценка физического развития показала, что детей с избыточной массой тела значимо больше в Центральном федеральном округе.

**Заключение.** Необходимо проводить систематический мониторинг питания и мер по профилактике алиментарно-зависимых состояний среди детей раннего возраста, активнее внедрять методические рекомендации по данному вопросу среди врачей и образовательные программы для родителей с учётом региональных особенностей.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста; организация питания; физическое развитие; недетские продукты; грудное вскармливание; детские продукты промышленного выпуска.

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 9 от 28.09.2023). От всех респондентов получено письменное информированное согласие на обработку обезличенных данных.

**Для цитирования:** Хубиева М.У., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Черников В.В., Скворцова В.А., Гусева И.М., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г., Конова С.Р., Васильева А.Д., Федулова Е.Ю., Баранова О.Е., Мовчан А.А., Ворожцова А.В., Фисенко А.П. Региональные особенности организации питания детей раннего возраста в Российской Федерации. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 19–29. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-215>

**Для корреспонденции:** Хубиева Мариям Умаровна, e-mail: mahubieva@mosmedzdrav.ru

#### Вклад авторов:

Хубиева М.У. — концепция, сбор материала, подготовка материала к статистической обработке, написание текста;

Бушуева Т.В. — концепция, подготовка материала к статистической обработке, написание текста;

Боровик Т.Э. — концепция, написание текста;

Черников В.В. — статистическая обработка материала;

Скворцова В.А., Лукоянова О.Л., Звонкова Н.Г. — написание текста;

Гусева И.М., Васильева А.Д. — подготовка материала к статистической обработке;

Конова С.Р., Фисенко А.П. — редактирование текста;

Федулова Е.Ю., Баранова О.Е., Мовчан А.А., Ворожцова А.В. — сбор материала.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

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

Поступила 13.01.2026

Принята к печати 10.02.2026

Опубликована 31.03.2026

Mariam U. Khubieva<sup>1</sup>, Tatiana V. Bushueva<sup>1,2</sup>, Tatyana E. Borovik<sup>1,3</sup>, Vladislav V. Chernikov<sup>1</sup>, Vera A. Skvortsova<sup>1,4</sup>, Irina M. Guseva<sup>1</sup>, Olga L. Lukoyanova<sup>1</sup>, Natalia G. Zvonkova<sup>1,3</sup>, Svetlana R. Konova<sup>1</sup>, Angira D. Vasileva<sup>1</sup>, Elena Yu. Fedulova<sup>5</sup>, Olga E. Baranova<sup>6</sup>, Anna A. Movchan<sup>7</sup>, Anastasia V. Vorozhtsova<sup>8</sup>, Andrei P. Fisenko<sup>1</sup>

## Regional features organization of nutrition for young children

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Medical Genetic Research Center named after academician N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

<sup>5</sup> Children's City Clinical Hospital No. 69, Moscow, Russian Federation;

<sup>6</sup> Kostroma Regional Children's Hospital, Kostroma, Russian Federation;

<sup>7</sup> Ivanovo Region Department of Health, Ivanovo, Russian Federation;

<sup>8</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** Several critical periods are distinguished in child development, significantly influencing the formation of organs and systems and the development of body functions. Nutrition plays a leading role among external factors influencing child growth and development.

**Aim:** The aim of the study was to comparatively analyze parenting practices regarding nutrition for young children living in the Central Federal District and North Caucasus Federal District.

**Methods:** From February 2024 to November 2025, a cross-sectional, non-randomized, uncontrolled study was conducted in the cities of the Central (Moscow, Kostroma, Ivanovo) and North Caucasus (Nalchik, Stavropol, Cherkessk) Federal Districts. The study included a questionnaire surveying parents of young children regarding their child nutrition practices. A total of 598 parents participated in the study. Children's physical development was assessed using the WHO Anthro software (2009). StatTech v.4.11.2 (developer: StatTech LLC, Russia) was used for statistical analysis.

**Results:** It was found that parenting practices in organizing nutrition for children aged 1 to 3 years differ in a number of important fundamental aspects between the regions of the Central Federal District and the North Caucasus Federal District. The most common problems in the cities of the North Caucasus Federal District include inadequate timing of the introduction of complementary foods ( $p < 0.001$ ), insufficient use of industrially produced baby food ( $p < 0.001$ ), incomplete coverage of the young child population with preventive measures for vitamin D and iodine deficiency, and significant increase in the number of children receiving «unhealthy» food ( $p < 0.001$ ). However, an assessment of physical development showed that the number of overweight children is significantly higher in the Central Federal District.

**Conclusion:** Systematic monitoring of nutrition and preventive measures against alimentary-dependent conditions among young children is necessary; methodological recommendations regarding nutrition for young children should be actively introduced among clinical practitioners and educational programs taking into account regional characteristics should be developed for parents.

**Keywords:** young children; nutrition; physical development; non-child products; breastfeeding; commercially produced baby food.

**Compliance with ethical standards.** The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 9 dated September 28, 2023). Written informed consent for the processing of anonymized data was obtained from all respondents.

**For citation:** Khubieva M.U., Bushueva T.V., Borovik T.E., Chernikov V.V., Skvortsova V.A., Guseva I.M., Lukoyanova O.L., Zvonkova N.G., Konova S.R., Vasileva A.D., Fedulova E.Yu., Baranova O.E., Movchan A.A., Vorozhtsova A.V., Fisenko A.P. Regional features organization of nutrition for young children. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 19–29. (In Russ.)  
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-215

**For correspondence:** Mariam U. Khubieva, e-mail: mahubieva@mosmedzdrav.ru

### Contribution:

Khubieva M.U., concept, data collection, preparation of data for statistical processing, writing;

Bushueva T.V., concept, preparation of data for statistical processing, writing;

Borovik T.E., concept, writing;

Chernikov V.V., statistical processing of data;

Skvortsova V.A., Lukoyanova O.L., Zvonkova N.G., writing;

Guseva I.M., Vasileva A.D., preparation of data for statistical processing;

Konova S.R., Fisenko A.P., text editing;

Fedulova E.Yu., Baranova O.E., Movchan A.A., Vorozhtsova A.V., data collection.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received: January 13, 2026

Accepted: February 10, 2026

Published: March 31, 2026

### Обоснование

В развитии ребёнка различают несколько критических периодов, значительно влияющих на формирование органов и систем, становление функций детского организма.

Наиболее важным возрастным периодом считается первая 1000 дней с момента зачатия, из них особо выделяется первый год жизни, однако последующие второй и третий годы жизни являются не менее ответственными, так как именно в этом возрасте ребё-

нок более активно познаёт окружающий мир. Одним из важнейших факторов в этом возрастном периоде, оказывающих воздействие на физическое развитие, формирование психоэмоциональных и поведенческих особенностей ребёнка, является питание [1]. Именно на 2–3-м году жизни чаще развиваются алиментарно-зависимые и дефицитные состояния, которые в дальнейшей жизни приводят к серьёзным проблемам в состоянии здоровья, нарушению когнитивных функций и дезадаптации в социуме.

Преимущества в использовании определённых продуктов питания часто определяются не их качественным составом и пищевой ценностью, а доступностью, региональными особенностями и пищевыми традициями семьи [2]. В этом аспекте главную роль в становлении вкусовых предпочтений и пищевых привычек играют родители. Их повседневные установки формируют не просто рацион питания, а модель пищевого поведения, которую ребёнок воспринимает на уровне подсознания. Такая модель включает в себя как выбор первых продуктов для прикорма и семейного стола, обстановку и режим приёма пищи, так пищевые предпочтения в дальнейшей жизни [3]. Возникающий при неадекватной организации питания недостаток жизненно необходимых микронутриентов (йод, железо, витамин D и др.), а также повышенное количество легкоусвояемых углеводов, насыщенных и трансжиров в рационе питания ребёнка раннего возраста значительно увеличивают риск развития анемии, йододефицита и таких нарушений физического развития, как задержка роста, избыточная масса тела/ожирение.

Таким образом, роль питания для физического развития ребёнка, его психомоторных и когнитивных навыков опосредуется через призму родительских решений и сложившихся в семье традиций, в том числе пищевых. Изучение этих паттернов позволяет понять,

что, как и почему едят дети, и в каком контексте формируются их пищевые привычки.

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа родительских практик в организации питания детей раннего возраста и состояния физического развития их детей в Центральном (ЦАО) и Северо-Кавказском (СКФО) федеральных округах.

### Методы

В период с февраля 2024 по ноябрь 2025 года в городах Центрального (Москва, Кострома, Иваново) и Северо-Кавказского (Нальчик, Ставрополь, Черкесск) федеральных округов проводилось кросс-секционное нерандомизированное исследование путём анкетирования родителей детей раннего возраста по вопросам информированности и организации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет. В исследовании приняли участие 598 родителей условно здоровых детей.

Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы «Нутритивный статус и структура питания детей раннего возраста на примере городов Центрального и Северо-Кавказского федеральных округов», одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 9 от 28.09.2023). Родители были проинформированы о целях исследования, перед заполнением анкет подписывали информированные согласия.

Регионы-участники исследования представлены в табл. 1.

Проведён анализ организации питания детей по следующим вопросам: продолжительность грудного вскармливания; своевременность введения продуктов и блюд прикорма; сроки перевода ребёнка на общий (семейный) стол; использование продуктов детского питания промышленного выпуска/домашнего приготовления; возраст введения «недетских» продуктов в рацион питания; соблюдение режима кормлений;

**Таблица 1. Регионы Российской Федерации, в которых проводилось исследование**

**Table 1. Regions of the Russian Federation where the study was conducted**

Город City	Административный округ Российской Федерации Administrative district of the Russian Federation	Родители, <i>n</i> Parents, ( <i>n</i> )	Всего, <i>n</i> Total, ( <i>n</i> )
Иваново Ivanovo	Центральный Central	100	100
Кострома Kostroma		100	100
Москва Moscow		99	99
Нальчик Nalchik	Северо-Кавказский North Caucasian	100	100
Ставрополь Stavropol		100	100
Черкесск Cherkessk		99	99
Всего, <i>n</i> Total, ( <i>n</i> )			598

наличие перекусов, и какие продукты при этом использовались.

Проведена оценка физического развития детей по программе WHO Anthro (2009): недостаточностью питания считали показатели Z (Z-score) масса/рост менее -2SD в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [4]. Для выявления избыточной массы тела/ожирения применяли российские критерии [5]: Z-значения масса тела/возраст более +1SD считали избыточной массой тела, более +2SD — ожирением, в отличие от критериев ВОЗ, при которых для детей до 5 лет избытком считаются показатели более +2SD, а ожирением — более +3SD.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.11.2 (Статтех, Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для апостериорных сравнений применяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Грудное вскармливание

Анализ родительских ответов по вопросу продолжительности грудного вскармливания установил, что этот показатель у детей в возрасте до 1 года был значимо выше в городах ЦФО по сравнению с СКФО ( $p < 0,001$ ). В ЦАО самый высокий процент грудного вскармливания отмечался в Иваново ( $p < 0,001$  и  $p=0,002$  относительно Костромы и Москвы соответственно). В городах СКФО (Нальчике, Ставрополе

и Черкесске) число детей до 1 года, находящихся на грудном вскармливании, существенно не отличалось (66%; 67% и 68% соответственно).

У детей старше 1 года значимо высокий процент грудного вскармливания отмечен в Костроме в сравнении с другими городами (у 42; 42%;  $p < 0,001$ ), самый низкий — в Москве (у 8; 8%). Различия между Москвой и городами СКФО, в которых от 17% до 24% детей продолжали получать материнское молоко после 1 года жизни, были значимы:  $p=0,005$  с Нальчиком,  $p=0,001$  со Ставрополем и  $p=0,003$  с Черкесском. Данные по продолжительности грудного вскармливания у детей в городах ЦФО и СКФО представлены в табл. 2.

### Прикорм

Установлено, что во всех городах встречаются случаи раннего (до 4 месяцев) введения соков, фруктовых и овощных пюре со значимыми различиями ( $p < 0,001$ ). Чаще всего раннее введение этих видов прикорма отмечалось в Черкесске (28; 28%;  $p < 0,001$ ), по 17 (17%) детей в Иваново и Ставрополе, 13 (13%) в Нальчике и 6 (6%) в Москве. Единичный случай отмечен в Костроме (1; 1%), что было значимо меньше по сравнению со Ставрополем, Иваново ( $p < 0,001$ ) и Москвой ( $p=0,013$ ).

Несвоевременное введение овощного пюре и каш (после 6 месяцев) также встречалось во всех городах: в городах ЦФО таких случаев было больше, чем в СКФО ( $p < 0,001$ ). Так, более половины детей из Иваново и Костромы стали получать крупяной прикорм после 6 месяцев (54; 54% и 55; 55% соответственно), в Москве — 37 (37%). Позднее введение овощного прикорма выявлено у 44 (44%) детей Иваново, 28 (28%) детей Москвы и Костромы, 20 (20%) детей Ставрополя и 19 (19%) — Нальчика (табл. 3). Наиболее близким к декретированным срокам введения овощей оказался Черкесск, где всего 13 (13%) детей получи-

**Таблица 2. Продолжительность грудного вскармливания в городах Центрального и Северо-Кавказского федеральных округов**

**Table 2. Duration of breastfeeding in the cities of the Central and North Caucasian Federal Districts**

Город (число респондентов, n) City (number of respondents, n)	Административный округ Российской Федерации Administrative district of the Russian Federation	Продолжительность грудного вскармливания, n (%) Duration of breastfeeding, (n, %)		
		До 1 года Up to 1 year	После 1 года After 1 year	Не было There was no
Иваново (100) Ivanovo (100)	Центральный Central	73 (73)	22 (22)	5(5)
Кострома (100) Kostroma (100)		44 (44)	42 (42)	14 (14)
Москва (99) Moscow (99)		74 (74,7)	8 (8,1)	19 (19,2)
Нальчик (100) Nalchik (100)	Северо-Кавказский North Caucasian	66 (66)	17 (17)	17 (17)
Ставрополь (100) Stavropol (100)		67 (67)	24 (24)	9 (9)
Черкесск (99) Cherkessk (99)		68 (68,7)	22 (22,2)	9 (9,1)

**Таблица 3. Введение продуктов и блюд прикорма в регионах**  
**Table 3. Early and late introduction of complementary foods in the regions**

Возраст введения Age of introduction	Продукты и блюда прикорма Complementary foods	Город, n (%) City, (n, %)					
		Иваново Ivanovo	Кострома Kostroma	Москва Moscow	Нальчик Nalchik	Ставрополь Stavropol	Черкесск Herkessk
До 4 мес Up to 4 months	Сок Juice	17 (17)	1(1)	6 (6,1)	13 (13)	17 (17)	28 (28,3)
	Фруктовое пюре Fruit puree	16 (16)	1(1)	19 (19,2)	10 (10)	11 (11)	26 (26,3)
	Овощи Vegetables	3 (3)	1 (1)	20 (20,2)	10 (10)	15 (15)	20 (20,2)
	Каша Porridge	1 (1)	2 (2)	2 (2,1)	5 (5)	8 (8)	5 (5,1)
	Творог Cottage cheese	1 (1)	0	0	0	0	0
	Кефир Kefir	1 (1)	0	0	0	1 (1)	2 (2,1)
	Молоко Milk	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (1)
	Мясо Meat	1 (1)	0	0	0	0	0
	Рыба Fish	1 (1)	0	0	0	0	0
	Яйцо Egg	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0	0
После 6 мес After 6 months	Овощи Vegetables	44 (44)	28 (28)	28 (28)	19 (19)	21 (21)	13 (13)
	Каша Porridge	54 (54)	55 (55)	41 (41)	37 (37)	29 (29)	39 (39)

ли этот вид прикорма позже рекомендуемого возраста: разница была значимой с Иваново ( $p < 0,001$ ), Москвой ( $p = 0,045$ ), Костромой ( $p < 0,001$ ) и Ставрополем ( $p = 0,005$ ).

Сравнительная оценка сроков введения некоторых продуктов и блюд прикорма в ЦФО и СКФО показала, что соки, фруктовые и овощные пюре в СКФО вводились у большего числа детей значимо раньше ( $p < 0,001$ ), чем рекомендовано. Аналогичная ситуация выявлена относительно неадаптированных молочных продуктов (кефир, молоко): значимо большее число детей из СКФО ( $p < 0,001$ ) начали получать их в период от 4 до 6 месяцев. В то же время в ЦФО позднее введение овощных пюре и каш отмечалось у большего числа детей, чем в СКФО ( $p < 0,001$ ); табл. 4.

#### *Пицца с общего стола и «нездоровые продукты»*

До 1 года жизни пицца с общего стола появилась в рационе детей Москвы (20; 20%) и Нальчика (23; 23%), что значимо чаще по сравнению с Иваново и Черкесском (по 6 детей; по 6%;  $p < 0,001$ ), Костромой (13; 13%;  $p = 0,026$ ) и Ставрополем (11; 11%;  $p = 0,007$ ). Так называемые недетские продукты (сладкие газированные напитки, колбасные изделия, пицца, чипсы

и др.), а также сладкие кондитерские изделия в возрасте после 1 года стали получать от 1 (1%) ребёнка в Москве и Ставрополе до 8 (8%) — в Костроме, где в рационе 22 (22%) детей присутствовали сладости, а у 16 (16%) — пицца, что было значимо чаще по сравнению с другими городами ( $p < 0,001$ ).

Число детей, в питании которых присутствовали указанные выше «недетские продукты», резко возрастало на третьем году жизни, особенно в городах СКФО. Из городов ЦФО выделялись показатели Иваново, где 33 (33%) ребёнка получали пиццу, а в рационах 31 ребёнка (31%) присутствовали сладости, что было значимо больше по сравнению с Москвой ( $p < 0,001$ ); табл. 5.

Исключительно продукты промышленного выпуска (детские каши, овощные и мясные пюре) редко использовались в питании детей раннего возраста. Более половины родителей Костромы и Москвы предпочитали давать ребёнку блюда только домашнего приготовления или чередовали домашнюю пищу с продуктами детского питания промышленного выпуска. Следует отметить, что из готовых продуктов промышленного производства чаще всего использовались фруктовые соки и пюре (табл. 6).

**Таблица 4. Сроки введения некоторых продуктов и блюд прикорма в Центральном и Северо-Кавказском федеральных округах, абс. (%)**  
**Table 4. Differences in the timing of introducing certain complementary foods in the Central and North Caucasian Federal Districts, (abs., %)**

Продукты и блюда прикорма Complementary foods	Сроки введения, мес Introduction deadlines, mos	Федеральный округ Federal District		p
		ЦФО Central Federal District	СКФО North Caucasus Federal District	
Сок Juice	до 4 up to 4	24 (8,0)	58 (19,4)	<0,001
Фруктовое пюре Fruit puree	до 4 up to 4	36 (12,0)	47 (15,7)	<0,001
Овощное пюре Vegetable puree	до 4 up to 4	24 (8,0)	45 (15,1)	<0,001
	после 6 from 4 to 6	100 (33,4)	53 (17,7)	<0,001
Каши Porridge	до 4 up to 4	5 (1,7)	18 (6,0)	<0,001
	после 6 from 4 to 6	150 (50,2)	105 (35,2)	<0,001
Творог Cottage cheese	до 4 up to 4	1 (0,3)	0 (0,0)	<0,001
	с 4 до 6 from 4 to 6	51 (17,1)	65 (21,7)	<0,001
Кефир Kefir	до 4 up to 4	1 (0,3)	3 (1,0)	<0,001
	с 4 до 6 from 4 to 6	26 (8,7)	32 (10,7)	<0,001
Молоко Milk	до 4 up to 4	1 (0,3)	3 (1,0)	<0,001
	с 4 до 6 from 4 to 6	26 (8,7)	32 (10,7)	<0,001

**Таблица 5. Переход на общий (семейный) стол и использование «нездоровых продуктов» в питании детей раннего возраста**  
**Table 5. Transition to a common (family) meals and the use of «harmful products» in the nutrition of young children**

Возраст введения Age of introduction	Продукт питания Food product	Город, n (%) City, (n, %)					
		Иваново Ivanovo	Кострома Kostroma	Москва Moscow	Нальчик Nalchik	Ставрополь Stavropol	Черкесск Cherkessk
Пицца с общего стола до 1 года Food from the common table up to 1 year		6 (6)	13 (13)	20 (20)	23 (23)	11 (11)	6 (6)
Старше 1 года Over 1 year old	Сладости Sweets	20 (20)	22 (22)	4 (4)	11 (11)	13 (13)	7 (7)
	Пицца Pizza	11 (11)	16 (16)	1 (1)	11 (11)	8 (8)	2 (2)
	Газированные сладкие напитки Carbonated sweet drinks	0	4 (4)	0	1 (1)	1 (1)	0
	Колбасные изделия Sausages	5 (5)	8 (8)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0
Старше 2 лет Over 2 years old	Сладости Sweets	31 (31)	23 (23)	16 (16)	16 (16)	24 (24)	52 (52)
	Пицца Pizza	33 (33)	21 (10)	10 (10)	12 (12)	19 (19)	46 (46)
	Газированные сладкие напитки Carbonated sweet drinks	3 (3)	1 (1)	0 (0)	6 (6)	12 (12)	0 (0)
	Колбасные изделия Sausages	8 (8)	7 (7)	0 (0)	3 (3)	29 (20)	25 (25)
	Кетчуп, майонез	6 (6)	4 (4)	0 (0)	3 (3)	15 (15)	21 (21)

**Таблица 6. Частота использования блюд домашнего приготовления и промышленного выпуска в питании детей старше 1 года**  
**Table 6. Use of home-cooked and industrially produced food in the nutrition of children over 1 year old**

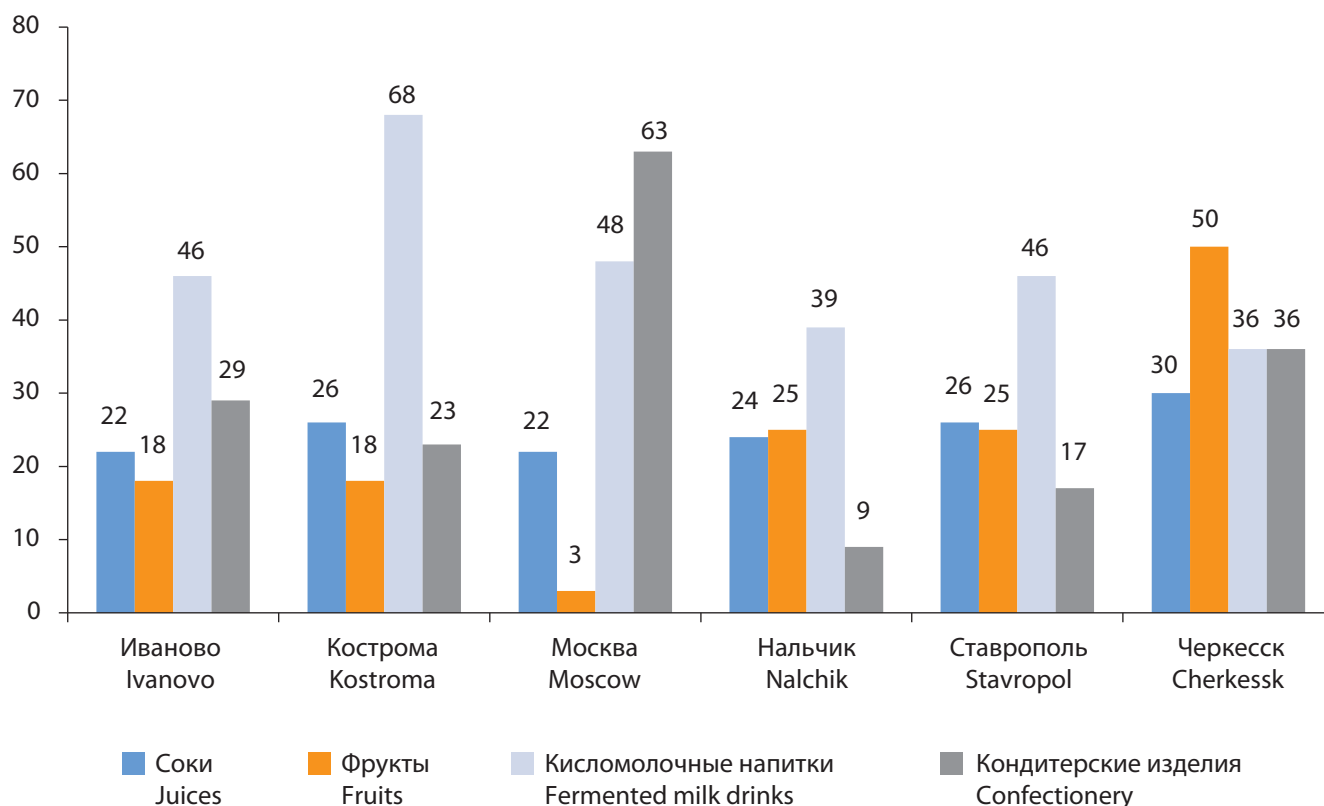
Используемые продукты/блюда Products/dishes used	Город, n (%) City, (n, %)					
	Иваново Ivanovo	Кострома Kostroma	Москва Moscow	Нальчик Nalchik	Ставрополь Stavropol	Черкесск Cherkessk
Домашнее приготовление Homemade cooking	34 (34)	57 (57)	61 (61)	38 (38)	45 (45)	26 (26)
Продукты промышленного выпуска и домашнего приготовления Industrially produced and homemade products	63 (63)	32 (32)	18 (18)	53 (53)	31 (31)	59 (59)

Важным аспектом здорового питания для детей раннего возраста является *соблюдение режима приёма пищи (кормлений)*, который подразумевает три основных приёма пищи и 2–3 перекуса. Отмечено, что у большинства детей Иваново и Москвы (92% и 97% соответственно) соблюдался режим кормлений, что было значимо по сравнению с Черкесском ( $p < 0,001$ ), где правилам режима питания следовали всего 38 (38%) семей, Костромой (77; 77%;  $p=0,017$ ), Нальчиком (75; 75%;  $p=0,007$ ) и Ставрополем (74; 74%;  $p=0,005$ ).

В качестве перекусов после 1 года жизни (полдник, 2-й завтрак, иногда лёгкий 2-й ужин перед сном) применялись следующие продукты: соки, фрукты, кисломолочные напитки, кондитерские изделия (печенье, вафли, выпечка и т.п.), представленные на рис. 1.

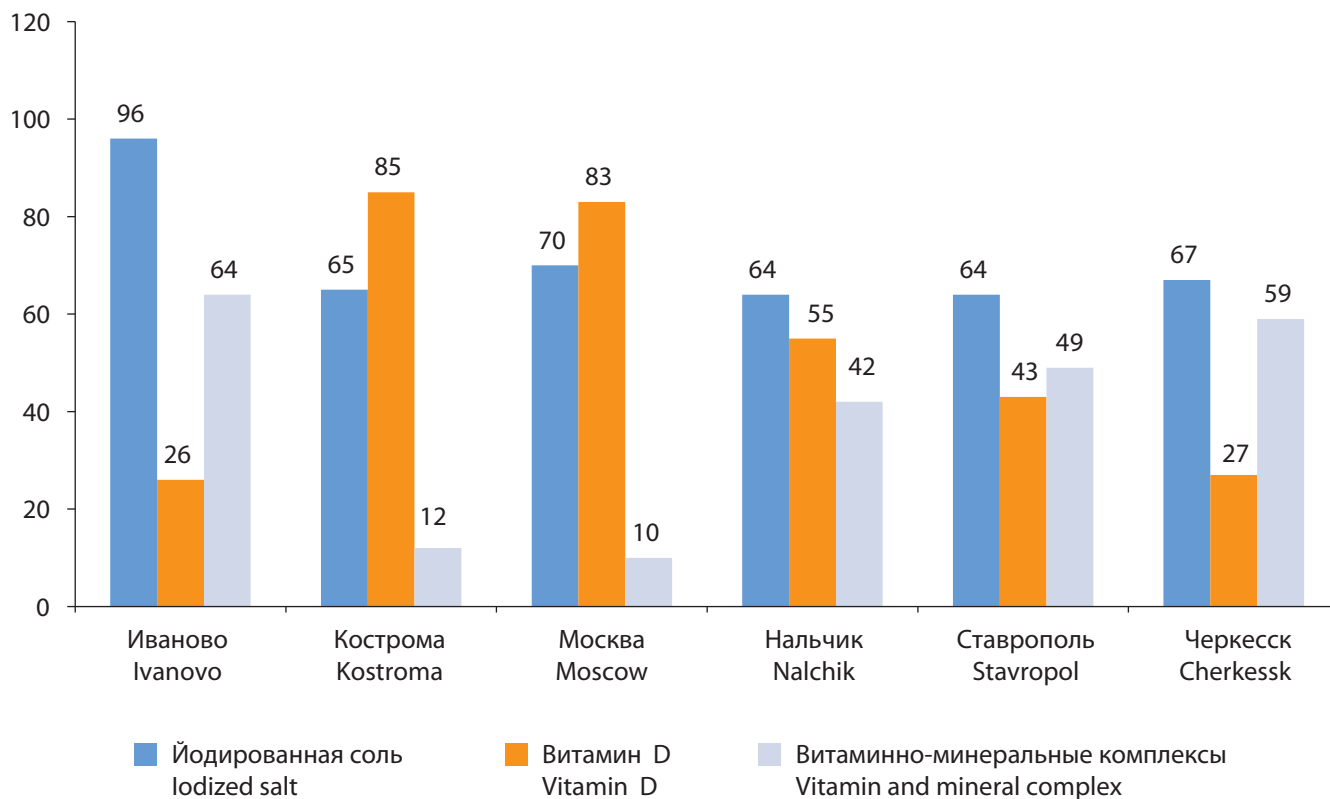
*Йодированная соль* для приготовления домашних блюд применялась родителями всех регионов, однако значимо чаще в Иваново ( $p < 0,001$ ), реже (менее чем в половине случаев) в Ставрополе ( $p < 0,001$ ). Регулярный профилактический приём витамина D отмечен у 85 (85%) детей Костромы и 83 (83%) детей Москвы, что значимо больше по сравнению с 26 (26%) в Иваново ( $p < 0,001$ ) и 27 (27%) в Черкесске ( $p < 0,001$ ). Витаминно-минеральные комплексы принимали более половины детей Иваново (64; 64%) и Черкесска (59; 59%), в то время как в Костроме и Москве таких детей было 12 (12%) и 10 (10%) соответственно ( $p < 0,001$ ). Данные проиллюстрированы на рис. 2.

Физическое развитие, оценённое по относительным показателям Z-индексов масса тела к возрасту,



**Рис. 1. Частота использования различных продуктов для перекусов детей в возрасте от 1 до 3 лет.**

**Fig. 1. Frequency of use of different snack foods by children aged 1 to 3 years.**



**Рис. 2. Использование йодированной соли, витамина D и витаминно-минеральных комплексов у детей в возрасте от 1 года до 3 лет.**

**Fig. 2. Use of iodized salt, vitamin D and vitamin-mineral complexes in children aged 1 to 3 years.**

выявило значимые различия по частоте избыточной массы тела, которая оказалась выше среди детей ЦФО ( $p=0,005$ ), различия в частоте недостаточности питания были незначимы (табл. 7).

### Обсуждение

Ранний детский возраст — период, определяющий вектор физического и нейропсихического когнитивного развития ребёнка, чрезвычайно чувствительный к воздействию факторов внешней среды, прежде всего к нарушению питания [1, 2].

Для оптимизации подходов к организации питания детей в регионах Российской Федерации в 2009 году были созданы, а позднее (2019) актуализированы национальные программы с подробными обоснованными рекомендациями по питанию детей первого и последующих двух лет жизни [6, 7]. Однако результаты нашего исследования показали, что в городах ЦФО и СКФО сохраняются нарушения в организации питания детей, начиная с введения прикорма и заканчивая профилактикой йододефицитных состояний, рахита и других алиментарно-зависимых состо-

**Таблица 7. Сравнительная оценка физического развития детей раннего возраста Центрального и Северо-Кавказского федеральных округов**  
**Table 7. Comparative assessment of physical development of young children from the Central and North Caucasian Federal Districts**

Показатель Z-индексов масса/возраст Z index weight/age (WAZ)	Федеральный округ, число детей, абс. (%) Federal District, number of children, (abs., %)		p
	ЦФО Central Federal District	СКФО North Caucasus Federal District	
Недостаточность питания Malnutrition	9 (3,0)	4 (1,3)	0,161
Избыточная масса тела Overweight	22 (7,4)	7 (2,3)	0,005*

**Примечание.** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Note.** \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

аний, что создаёт высокие риски для их реализации в дальнейшей жизни [8].

Несмотря на то, что в некоторых городах показатель грудного вскармливания у детей на первом году жизни сопоставим и даже превышает средние данные по России, он резко снижается на втором году жизни (до 6% в Москве и до 17–22% в городах СКФО), при этом остаётся почти на прежнем уровне в Костроме, что свидетельствует об узких региональных тенденциях в данном вопросе. В то же время во всех городах отмечается неоправданно раннее введение фруктовых соков и пюре, что не соответствует современным отечественным рекомендациям по питанию детей [6, 7] и согласуется с данными, полученными новосибирскими коллегами [9]. Одновременно наблюдается позднее введение овощного и крупяного прикорма, а именно обогащённых каш промышленного производства, которые являются источником эссенциальных макро- и микроэлементов, в первую очередь железа, цинка, селена.

Подавляющее большинство родителей детей в возрасте после 1 года предпочитают использовать как блюда домашнего приготовления, так и промышленного выпуска, что, вероятно, связано с более высокими материальными затратами на приобретение промышленных продуктов детского питания. Это относится не только к инстантным обогащённым кашам, но и к мясному и овощному пюре, представляющим собою источники белка, железа, цинка, йода, пищевых волокон, имеющим приемлемую текстуру для ребёнка. Это создаёт условия для развития латентных железодефицитных состояний, а затем и анемии.

Пищу с общего стола начинают вводить детям в возрасте после 1 года около 20% родителей как в ЦФО, так и СКФО. «Нездоровые» продукты после 1 года вводятся в питание небольшого числа детей, однако на третьем году жизни число детей, получающих фастфуд, газированные сладкие напитки, сладкие кондитерские изделия, колбасные изделия, значительно возрастает.

Режим приёма пищи чаще всего отсутствовал у детей в Черкесске, в остальных городах 3/4 детей и более придерживаются физиологического режима питания.

Положительным фактом является то, что детские перекусы представлены в основном кисломолочными напитками, фруктовыми пюре, фруктами, а также соками и кондитерскими изделиями, как правило, сладкими.

Йодированная соль в настоящее время является обязательным компонентом пищи, приготовленной в домашних условиях, на предприятиях общественного питания, в том числе пищеблоках медицинских организаций детских и лечебных учреждений, поэтому некоторые производители маркируют продукты

детского питания с указанием содержания в них йода и процента от суточной нормы потребления [10]. Исследование показало высокий процент использования йодированной соли в городах ЦАО (до 96% детей) и значительно сниженный в городах СКФО (до 64%), несмотря на то, что указанный регион находится в зоне особого риска по развитию и тяжёлым последствиям йодной недостаточности [11].

Аналогичная тенденция прослеживается в отношении профилактики рахита: в городах СКФО витамин D получают не более 50% детей, такая же ситуация отмечается в Иваново. Витаминно-минеральные комплексы дополнительно к питанию получает совсем незначительное число детей Москвы и Костромы, в остальных городах — это ~50% детей.

Показатель массы тела по отношению к возрасту, оценённый согласно российским критериям с целью раннего выявления риска развития ожирения [5], соответствовал избыточной массе тела у значимо большего числа детей, проживающих в ЦФО, в СКФО таких детей было существенно меньше. Важно отметить, что среди условно здоровых детей раннего возраста недостаточность питания встречалась значительно реже, чем избыточная масса тела.

Выявленные в данном исследовании проблемы актуальны для стран с развитой и развивающейся экономикой. Современные зарубежные исследования свидетельствуют о том, что медицинское сопровождение, включая рекомендации по питанию на этапах планирования беременности, самой беременности и раннего детства, приводят к улучшению физического и когнитивного развития детей в возрасте 24 месяцев [12], а дети, растущие в условиях ограниченных ресурсов в период раннего детства, могут не реализовать в дальнейшем потенциал своего физического и нейропсихического развития [13].

## Заключение

Таким образом, родительская практика организации питания детей от 1 года до 3 лет по ряду важных принципиальных вопросов отличается от национальных рекомендаций, а также имеет различия в регионах ЦАО и СКФО. Неадекватные сроки введения прикорма, недостаточное использование обогащённых продуктов детского питания промышленного выпуска, недостаточный охват профилактическими мерами дефицитных алиментарно-зависимых состояний и в то же время раннее введение «недетских» продуктов в рацион питания, — всё это может способствовать формированию отклонений в физическом развитии, в частности избыточной массы тела, в раннем детстве. Современные методические рекомендации, образовательные программы для родителей с учётом региональных особенностей помогут изменить ситуацию и устранить потенциальные риски.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Чередниченко Ю. Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров. *Медицинский совет*. 2020;(1):15–22. [Cherednichenko Yu. The first 1000 days of childhood development and nutritional programming: is it real? Genetics in pediatricians' holdfast. *Medical Council*. 2020;(1):15–22]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-15-22 EDN: ENSDOM
2. Black MM, Walker SP, Fernald LC, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet*. 2017;389(10064):77–90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31389-7
3. World Health Organization (WHO) guideline on the complementary feeding of infants and young children aged 6–23 months 2023: a multisociety response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(1):181–188. doi: 10.1002/jpn3.12248
4. Программа ВОЗ Anthro для персональных компьютеров. Руководство. Всемирная организация здравоохранения, 2009. 87 с. [The WHO Anthro program for personal computers. Guide. World Health Organization; 2009. 87 p. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://www.krascmp.ru/wp-content/uploads/2018/10/who\\_anthro\\_manual\\_ru.pdf?ysclid=mn5v5bxtix646871042](https://www.krascmp.ru/wp-content/uploads/2018/10/who_anthro_manual_ru.pdf?ysclid=mn5v5bxtix646871042) Дата обращения: 15.02.2026.
5. Клинические рекомендации. Ожирение. Возрастная категория: взрослые. Год утверждения: 2024. [Clinical recommendations. *Fatness*. Age group: Adults. Year of approval: 2024. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3) Дата обращения: 15.02.2026.
6. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. Москва: б. и., 2019. 111 с. [Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health». *The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations*. Moscow: b. i.; 2019. 111 p. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met\\_rekom\\_1\\_god\\_.pdf?ysclid=mn5vk09zeq748152312](https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf?ysclid=mn5vk09zeq748152312) Дата обращения: 15.02.2026.
7. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации: методические рекомендации. Москва: б. и., 2019. 39 с. [Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health». *Nutrition optimization program for children aged 1 to 3 years in the Russian Federation: methodological recommendations*. Moscow: b. i.; 2019. 39 p. (In Russ.)]. Режим доступа: [https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met\\_rekom\\_1-3\\_god\\_.pdf?ysclid=mn5vqpnbv2328222437](https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1-3_god_.pdf?ysclid=mn5vqpnbv2328222437) Дата обращения: 15.02.2026.
8. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., и др. Прикорм как важный фактор метаболического программирования и профилактики неинфекционных заболеваний (в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ, 2019 «Программа оптимизации вскармливания детей первого жизни в Российской Федерации»). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(5):107–116. [Skvortsova VA, Borovik TE, Fisenko AP, et al. Complementary feeding as an important factor in metabolic programming and prevention of non-communicable diseases (in accordance with the methodological recommendations of the Ministry of health of the Russian Federation, 2019 «Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation»). *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(5):107–116]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-107-116 EDN: LUIOSQ
9. Елкина Т.Н., Суrowикина Е.А., Грибанова О.А., и др. От истории к практике введения прикормов здоровым детям первого года жизни на педиатрических участках. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2024;(2):59–63. [Elkina TN, Surovikina EA, Gribanova OA, et al. From history to practice of introducing complementary feedings to healthy children in the first year of life in pediatric sites. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2024;(2):59–63]. doi: 10.24412/2686-7338-2024-2-59-63 EDN: DJDKPY
10. Сысо Е.Е., Суркова С.А. Использование йодированной соли в консервах для детского питания с целью обогащения их йодом. *Аграрно-пищевые инновации*. 2019;(3):69–76. [Syso EE, Surkova SA. The use of iodized salt in canned baby food in order to enrich them with iodine. *Agrarian-and-food innovations*. 2019;(3):69–76]. doi: 10.31208/2618-7353-2019-7-69-76 EDN: GPHOJM
11. Ожева Р.Ш., Агиров А.Х., Лысенков С.П., Ермакова Н.В. Влияние экологических факторов внешней среды на показатели здоровья детского и подросткового населения Северо-Кавказского региона. *Новые технологии*. 2012;(1):102–109. [Ozheva RSh, Agirov AKh, Lysenkov SP, Ermakova NV. Influence of environmental factors on health indicators of children and teenagers of the North Caucasus. *New technologies*. 2012;(1):102–109]. EDN: OWITUB
12. Van den Hof M, Veer I, van Gaalen R, Roseboom T. Clustering of circumstances during the first 1000 days after conception and their association with school performance: a population-based cohort study from the Netherlands. *BMJ Public Health*. 2025;3(2):e002176. doi: 10.1136/bmjph-2024-002176
13. Upadhyay RP, Taneja S, Chowdhury R, et al. Child neurodevelopment after multidomain interventions from preconception through early childhood: the WINGS randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;331(1):28–37. doi: 10.1001/jama.2023.23727

Сведения об авторах

**Хубиева Мариям Умаровна**, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-6458-7440>, e-mail: mahubieva@mosmedzdrav.ru

**Бушueva Татьяна Владимировна**, д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>, e-mail: bushueva@nczd.ru

**Боровик Татьяна Эдуардовна**, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>, e-mail: borovik@nczd.ru

**Черников Владислав Владимирович**, канд. мед. наук, начальник Методического аккредитационно-симуляционного центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285> e-mail: chernikov@nczd.ru

**Скворцова Вера Алексеевна**, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 119991, Москва, Россия, профессор кафедры неонатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, e-mail: skvorcova@nczd.ru

**Гусева Ирина Михайловна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7896-6361>, e-mail: Guseva.IM@nczd.ru

**Лукоянова Ольга Леонидовна**, д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5876-691X>, e-mail: lukoyanova@nczd.ru

**Звонкова Наталья Георгиевна**, д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотр. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0709-1115>, e-mail: zvonkova@nczd.ru

- Конова Светлана Романовна**, канд. мед. наук, гл. специалист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2833-5721>, e-mail: srkonova@nczd.ru
- Васильева Ангиря Джангаровна**, ординатор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-1993-4611>, e-mail: aangiramandzhieva@yandex.ru
- Федулова Елена Юрьевна**, гл. врач ГБУЗ ДГП № 69 ДЗМ, 117186, Москва, Россия, e-mail: dgp69@zdrav.mos.ru
- Баранова Ольга Евгеньевна**, гл. врач Костромской областной детской больницы, 156029, Кострома, Россия, e-mail: khubieva@nczd.ru
- Мовчан Анна Анатольевна**, гл. консультант Департамента здравоохранения Ивановской области, 153000, Иваново, Россия, e-mail: khubieva@nczd.ru
- Ворожцова Анастасия Валерьевна**, студент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-8364-2879>, 9160750322@mail.ru
- Фисенко Андрей Петрович**, д-р мед. наук, профессор, директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>, e-mail: director@nczd.ru

#### Information about the authors

- Mariiam U. Khubieva**, postgraduate student, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 119991, <https://orcid.org/0009-0001-6458-7440>, e-mail: khubieva@nczd.ru
- Tatiana V. Bushueva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 119991, <https://orcid.org/0000-0001-9893-9291>, e-mail: bushueva@nczd.ru
- Tatyana E. Borovik**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Federal State Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0603-3394>, e-mail: borovik@nczd.ru
- Vladislav V. Chernikov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center of the Federal State Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>, e-mail: chernikov@nczd.ru
- Vera A. Skvortsova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 11999, Professor, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI), <https://orcid.org/0000-0002-6521-0936>, e-mail: skvortsova@nczd.ru
- Irina M. Guseva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), senior researcher at the Federal State Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7896-6361>, e-mail: Guseva.IM@nczd.ru
- Olga L. Lukoyanova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher of the Federal State Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5876-691X>, e-mail: lukoyanova@nczd.ru
- Natalia G. Zvonkova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Chief Researcher of the Federal State Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0709-1115>, e-mail: zvonkova@nczd.ru
- Svetlana R. Konova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Chief Specialist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 119991, <https://orcid.org/0000-0002-2833-5721>, e-mail: srkonova@nczd.ru
- Angira D. Vasileva**, Resident, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 119991, <https://orcid.org/0009-0007-1993-4611>, e-mail: aangiramandzhieva@yandex.ru
- Elena Yu. Fedulova**, Chief Physician, Children's City Clinical Hospital No. 69, Moscow Health Department, Moscow, Russia, 117186, e-mail: dgp69@zdrav.mos.ru
- Olga E. Baranova**, Chief Physician, Kostroma Regional Children's Hospital, 156029, Kostroma, Russia, e-mail: khubieva@nczd.ru
- Anna A. Movchan**, Chief Consultant, Ivanovo Region Health Department, 153000, Ivanovo, Russia, e-mail: khubieva@nczd.ru
- Anastasia V. Vorozhtsova**, student, Russian University of Medicine, Moscow, Russia, 127006, <https://orcid.org/0009-0002-8364-2879>, e-mail: 9160750322@mail.ru
- Andrei P. Fisenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, 119991, <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>, e-mail: director@nczd.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026



Читать онлайн  
Read online

Гузева В.И., Еремкина Ю.А., Гузева О.В., Гузева В.В.

## Клинико-anamnestические особенности речевой функции у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** Расстройства речевой функции являются частым и клинически значимым последствием синдрома инфантильных эпилептических спазмов, однако их характер и связь с анамнестическими и клиническими параметрами заболевания остаются недостаточно изученными. Актуальность исследования клинико-anamnestических особенностей речевой дисфункции обусловлена необходимостью разработки критериев раннего прогнозирования и адресных программ нейрореабилитации для данной категории пациентов.

**Цель исследования** — изучение клинико-anamnestических особенностей и структуры речевых нарушений у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов.

**Методы.** В проспективное исследование включено 44 ребёнка с синдромом инфантильных эпилептических спазмов (28 мальчиков, 16 девочек), наблюдавшихся в период с 2018 по 2022 год. Проведено комплексное клинико-anamnestическое, неврологическое и инструментальное обследование, включающее оценку речевой функции, электроэнцефалографию (рутинный и видео-ЭЭГ-мониторинг) и магнитно-резонансную томографию головного мозга. Статистический анализ выполнен с использованием программ Microsoft Excel и Jamovi 2.3.21.

**Результаты.** Средний возраст обследованных пациентов составил  $15,0 \pm 4,4$  месяца, средний возраст дебюта эпилептических приступов —  $5,01 \pm 4,13$  месяца. Осложнённое течение перинатального периода (антенатального в 86,4% случаев; интранатального в 72,7%; постнатального в 68,2%) выявлено у большинства пациентов. Нарушения речевой функции отмечались у всех детей, из них наиболее часто нарушения фонематического восприятия (93,2%) и артикуляционная апраксия (88,6%). По данным магнитно-резонансной томографии, структурные изменения головного мозга обнаружены у 93,2% пациентов, из них уменьшение объёма белого вещества (36,4%) и расширение желудочков (54,5%) были самыми распространёнными. Задержка психоречевого развития диагностирована в 29,5% случаев.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют высокую частоту и полиморфизм речевых расстройств у детей с синдромом инфантильных спазмов, тесно ассоциированных с органической патологией головного мозга и осложнённым перинатальным анамнезом. Полученные данные подтверждают необходимость раннего мультидисциплинарного подхода с обязательным включением логопедического и нейропсихологического обследования уже на этапе диагностики синдрома инфантильных эпилептических спазмов для своевременного начала комплексной реабилитации и улучшения долгосрочных социально-адаптивных исходов.

**Ключевые слова:** синдром инфантильных эпилептических спазмов; речевые нарушения; эпилептическая энцефалопатия; дети; перинатальный анамнез; магнитно-резонансная томография; фонематическое восприятие; артикуляционная апраксия.

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование проводили при добровольном информированном согласии родителей, законных представителей пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (протокол № 04/06 от 11.11.2021).

**Для цитирования:** Гузева В.И., Еремкина Ю.А., Гузева О.В., Гузева В.В. Клинико-anamnestические особенности речевой функции у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2026; 7(1): 30–36. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-201>

**Для корреспонденции:** Еремкина Юлия Анатольевна, e-mail: uliahromcova@gmail.com

### Вклад авторов:

Гузева В.И. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Еремкина Ю.А. — сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование;

Гузева О.В., Гузева В.В. — редактирование текста.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

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

Поступила 23.01.2026

Принята к печати 26.02.2026

Опубликована 30.04.2026

### Обоснование

Синдром инфантильных эпилептических спазмов признаётся одним из наиболее тяжёлых возрастзависимых эпилептических энцефалопатий раннего детства, характеризующихся резистентными к терапии приступами, специфическим паттерном гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и высоким риском грубых нарушений психомоторного развития [1–4]. Несмотря

на значительный прогресс в области нейровизуализации и генетики эпилепсий, а также появление новых терапевтических стратегий, исходы у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов остаются неблагоприятными в когнитивном и социально-адаптивном аспекте у значительной части пациентов [5, 6].

Речевые расстройства при эпилепсиях детского возраста являются предметом интенсивного изуче-

Valentina I. Guzeva, Yulia A. Eremkina, Oksana V. Guzeva, Viktoriya V. Guzeva

## Clinical and anamnestic features of speech function in children with infantile epileptic spasms syndrome

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** Speech disorders are a common and clinically significant consequence of infantile epileptic spasms syndrome, but their nature and relationship to the history and clinical characteristics of the disease remain poorly understood. Research into the clinical and history features of speech dysfunction is essential for developing early prognosis criteria and targeted neurorehabilitation programs for this patient population.

**Aim:** To study the clinical and history features and the structure of speech disorders in children with infantile epileptic spasms syndrome.

**Methods:** The prospective study included 44 children with infantile epileptic spasms syndrome (28 boys, 16 girls) observed from 2018 to 2022. A comprehensive history collection, as well as clinical, neurological, and instrumental examination were performed, including a speech function assessment, electroencephalography (routine and video-EEG monitoring), and magnetic resonance imaging of the brain. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and Jamovi 2.3.21.

**Results:** The average age of the examined patients was  $15.0 \pm 4.4$  months. The average age of seizure onset was  $5.01 \pm 4.13$  months. A complicated perinatal period was identified in the majority of patients: 86.4% during pregnancy, 72.7% during childbirth, and 68.2% during the neonatal period. Speech impairments were observed in all children, the most common of which were impaired phonemic perception (93.2%) and articulatory apraxia (88.6%). According to MRI data, structural brain changes were detected in 93.2% of the patients, the most common of which were: decreased white matter volume (36.4%) and ventricular dilation (54.5%). Delayed psychomotor development was diagnosed in 29.5% of children.

**Conclusion:** The study results demonstrate a high frequency and polymorphism of speech disorders in children with infantile epileptic spasms syndrome, closely associated with organic brain damage and a complicated perinatal history. The obtained data confirm the need for an early multidisciplinary approach with the mandatory inclusion of speech therapy and neuropsychological examination already at the stage of diagnosis of infantile epileptic spasms syndrome for the timely initiation of comprehensive rehabilitation and improvement of long-term socially adaptive outcomes.

**Keywords:** infantile epileptic spasms syndrome; speech disorders; epileptic encephalopathy; children; perinatal history; magnetic resonance imaging; phonemic perception; articulatory apraxia.

**Compliance with ethical standards.** The study was conducted with the informed consent of parents and legal representatives of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University (protocol No. 04/06 of November 11, 2021).

**For citation:** Guzeva V.I., Eremkina Yu.A., Guzeva O.V., Guzeva V.V. Clinical and anamnestic features of speech function in children with infantile epileptic spasms syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-201>

**For correspondence:** Yuliya A. Eremkina, e-mail: uliahromcova@gmail.com

### Contribution:

Guzeva V.I., concept and design, text writing, editing;

Eremkina Yu.A., data collection and analysis, review of relevant publications, text writing, editing;

Guzeva O.V., Guzeva V.V., editing;

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received: January 23, 2026

Accepted: February 26, 2026

Published: April 30, 2026

ния у зарубежных и отечественных учёных. Ряд работ посвящён нарушениям речи при синдроме Леннокса–Гасто, доброкачественной эпилепсии с центро-темпоральными спайками (роландической) и других формах [7–9]. Однако, несмотря на известную тяжесть психоневрологического дефицита при синдроме инфантильных эпилептических спазмов, систематические исследования, детально описывающие структуру и клинико-анамнестические корреляты именно речевых нарушений при этом синдроме, остаются относительно немногочисленными [9–11]. Большинство публикаций рассматривают речевые нарушения в рамках общей задержки психомоторного или психоречевого развития без детального нейролингвисти-

ческого анализа компонентов речевой системы (фонетико-фонематического, лексико-грамматического, просодического). В то же время данные, полученные при других формах ранних эпилептических энцефалопатий, позволяют предполагать наличие специфического профиля речевой дисфункции при синдроме инфантильных эпилептических спазмов, связанного с особенностями локализации и распространённости эпилептиформной активности, а также с характером структурных изменений головного мозга [5, 6, 11].

**Цель исследования** — изучение клинико-анамнестических особенностей и структуры речевых нарушений у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов.

## Методы

В исследование включены 44 пациента с синдромом инфантильных эпилептических спазмов, наблюдавшиеся в психоневрологическом отделении Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2018–2022 годах. Диагноз установлен согласно существующей международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (ИЛАЕ, 2017, 2022).

Всем пациентам проводили комплексное клинико-анамнестическое и инструментальное обследование. Детально уточняли анамнез по течению беременности и родов у матерей детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов, анамнез течения периода новорожденности; изучали характер и особенности течения приступов.

Всем пациентам выполнена оценка речевой функции. Оценка нервно-психического развития детей первого года жизни осуществляли по методике Э.Л. Фрухт. Речевую функцию у детей второго и третьего года жизни оценивали по методике Ю.А. Разенковой. Оценка уровня развития импрессивной речи проводили по методике Н.С. Жуковой, оценку связной речи — по методике В.П. Глухова.

Основными методами инструментального исследования являлись рутинная ЭЭГ, при этом отдельным пациентам проводили видео-ЭЭГ-мониторинг с записью дневного (4 часа) или ночного (12 часов) сна, а также магнитно-резонансная томография головного мозга.

Статистический анализ проводили с использованием программы Microsoft Excel и Jamovi 2.3.21. Количественные данные представлены в виде средних значений, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала (95% ДИ) в виде  $M \pm \sigma$ . Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Силу связи между номинальными переменными оценивали с помощью  $V$  Крамера. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Пирсона. При уровне  $p < 0,05$  результаты считали статистически значимыми.

## Результаты

В исследование включено 44 ребёнка с синдромом инфантильных спазмов, из них мальчиков 28 (63,6%), девочек 16 (36,4%) ( $p=0,002$ ), средний возраст участников исследования  $15 \pm 4,4$  месяца (ДИ 95%  $\pm 23,66$ ). Показана средняя сила связи между полом и наличием синдрома инфантильных спазмов ( $V$  Крамера 0,326); вероятность шанса встретить девочку с синдромом инфантильных спазмов в 3,88 раза меньше, чем мальчика.

По результатам оценки перинатального периода в 86,4% случаев отмечалось осложнённое течение периода беременности у матерей детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов, в 72,7% — осложнённое течение родов, в 68,2% — патологическое течение периода новорожденности ( $p=0,028$ ).

В табл. 1 представлена подробная информация об особенностях перинатального периода детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов.

В дальнейшем 56,8% детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов получили инвалидность, 43,2% имели задержку в развитии ещё до появления эпилептических приступов, у 29,5% выявлена задержка в развитии, которая появилась после первых эпилептических приступов. Нормально развивались на момент проведения исследования 27,3% детей.

Средний возраст дебюта приступов у детей с синдромом инфантильных спазмов приходится на  $5,01 \pm 4,13$  месяца жизни (95% ДИ 3,757–6,27;  $p < 0,001$ ;  $W=0,818$ ). По характеру первых эпилептических приступов в большинстве случаев (47,7%) возникали инфантильные спазмы, также отмечались абсансы (11,4%), приступы в виде адверсии головы и взгляда (11,4%), генерализованные тонико-клонические приступы (9,8%), жевательные автоматизмы (6,8%), гемиклонии лицевой мускулатуры (4,5%), миоклонические приступы (2,3%). В 77,3% случаев эпилептические приступы становились ежедневными, в 15,9% имели серийность; статусного течения приступов не отмечалось. У 38,6% обследованных детей приступы по типу инфантильных спазмов появлялись со временем (присоединялись к другим видам приступов). У 4 пациентов с синдромом инфантильных эпилептических спазмов ранее в анамнезе отмечались фебрильные приступы.

Средняя продолжительность эпилепсии к моменту обследования у детей с синдромом инфантильных спазмов составила  $13,6 \pm 13,7$  месяца (95% ДИ 9,47–17,8;  $p < 0,001$ ;  $W=0,834$ ). При оценке неврологического статуса очаговая неврологическая симптоматика отмечалась в 93,2% случаев.

Результаты оценки речевой функции представлены в табл. 2. Все дети с синдромом инфантильных эпилептических спазмов имели доречевое развитие в виде гуления (40,9%), лепета (13,6%), звукокомплексов (2,3%), единичных слов (9,1%) и фразовой речи (2,3%). Игровая деятельность не соответствовала возрасту у 32 (72,7%) детей, навыки самообслуживания отсутствовали в 40 (90,9%) случаях. Осмотрены логопедом 14 (31,8%) пациентов. По структуре речевых нарушений преобладали дети с задержкой психоречевого развития (13; 29,5%), общим недоразвитием речи I–II уровня (9; 20,5%), также у этой группы детей преобладало системное недоразвитие речи (12; 27,3%).

При оценке соматического статуса и коморбидного фона обнаружены изменения у 29 (65,9%) и 40 (90,9%) детей соответственно. Проявления атопического дерматита, псориаза, пятна «цвета кофе с молоком», участки шагреновой кожи выявлены у 10 (22,7%) детей; бронхолиты, пневмония — у 4 (9,1%), контрактуры суставов, сколиоз — у 3 (6,8%), нефрокальциноз, поликистоз почек — у 3 (6,8%), гиперсаливация — у 5 (11,4%). Носителем гастростомы оказался 1 (2,3%) ребёнок, носителем трахеостомы — 2 (4,5%), на зондовом кормлении

**Таблица 1. Особенности течения перинатального периода у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов**  
**Table 1. Characteristics of the perinatal period in children with infantile epileptic spasms syndrome**

Период беременности Pregnancy period	n, %	Период родов The period of childbirth	n, %	Период новорожденности Neonatal period	n, %
Токсикоз на ранних сроках Toxicosis in early pregnancy	10 (22,7)	Тазовое предлежание Breech presentation	1 (2,3)	Искусственная вентиляция лёгких Artificial ventilation of the lungs	21 (47,7)
Обострение хронических заболеваний Exacerbation of chronic diseases	4 (9,1)	Использование вакуум-экстракции Using vacuum extraction	3 (6,8)	Кислородная поддержка Oxygen support	3 (6,8)
На фоне гепатита С Against the background of hepatitis C	1 (2,3)	Отхождение мекониальных вод Passage of meconium-containing fluid	4 (9,1)	Повышенный билирубин Elevated bilirubin	2 (4,5)
Угроза прерывания на ранних сроках Threat of miscarriage in early pregnancy	9 (20,5)	Повышение артериального давления Increased blood pressure	2 (4,5)	Судорожный синдром Convulsive syndrome	17 (38,6)
Угроза прерывания на поздних сроках Threat of miscarriage in late pregnancy	3 (6,8)	Отслойка плаценты Placental abruption	5 (11,4)	Низкий сосательный рефлекс Low sucking reflex	1 (2,3)
COVID-инфекция COVID infection	2 (4,5)	Большой безводный промежуток Large anhydrous interval	2 (4,5)	Частые срыгивания Frequent regurgitation	1 (2,3)
Анемия Anemia	14 (31,8)	Гипоксия Hypoxia	8 (18,2)	Гипогликемия Hypoglycemia	5 (11,4)
Отёки Edema	5 (11,4)	Стимуляция родов Stimulation of labor	2 (4,5)	Пневмония Pneumonia	5 (11,4)
Преэклампсия Preeclampsia	5 (11,4)	Выдавливание Squeezing	1 (2,3)	Пункция кефалогематомы Cephalohematoma puncture	7 (15,9)
На фоне внутриутробной инфекции Against the background of intrauterine infection	9 (20,5)	Преждевременное излитие околоплодных вод Premature rupture of membranes	2 (4,5)	Внутрижелудочковое кровоизлияние Intraventricular hemorrhage	2 (4,5)
Гестационный сахарный диабет Gestational diabetes mellitus	3 (6,8)	Маловодие Low water	3 (6,8)	Некротизирующий энтероколит Necrotizing enterocolitis	1 (2,3)
Острая респираторная вирусная инфекция Acute respiratory viral infection	4 (9,1)	Асфиксия Asphyxia	4 (9,1)	Врожденная глаукома Congenital glaucoma	1 (2,3)
Курение Smoking	1 (2,3)	Образование кефалогематомы Cephalohematoma formation	1 (2,3)	Острая респираторная вирусная инфекция Acute respiratory viral infection	1 (2,3)
На фоне интоксикации героином Against the background of heroin intoxication	1 (2,3)	Хореоамнионит Choreoamnionitis	1 (2,3)	Порок развития Developmental defect	1 (2,3)
		Слабость родовой деятельности Labor weakness	1 (2,3)		
		Преждевременные роды Premature birth	5 (11,4)		

находилось 2 (4,5%) ребёнка. С белково-энергетической недостаточностью было 11 (25,0%) детей, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца, атриовентрикулярная блокада) — 5 (11,4%). Заболевания эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит, ожирение) наблюдались в 2 (4,5%) случаях, генетические синдромы (синдром Менкеса, синдром Ретта, синдром Ангельмана) — в 4 (9,1%). Изменения со стороны зрительной системы (миопия, частичная атрофия зрительных нервов, косоглазие, халязион, ретинопатия недоношенных) отмечались у 29 (65,9%) де-

тей, шунтзависимая гидроцефалия — у 3 (6,8%), детский церебральный паралич — у 8 (18,2%), врожденный порок развития головного мозга (лисэнцефалия, полимикрогирия) — у 3 (6,8%), нейрональный цероидный липофуциноз 2-го типа — у 1 (2,3%).

Всем пациентам выполнено ЭЭГ-исследование: очаговые изменения обнаружены в 12 (30,8%) случаях, эпилептиформная активность — у всех детей. В 88,6% случаев обнаружена эпилептиформная активность на рутинной ЭЭГ. Региональная эпилептиформная активность выявлена у 4 (10,3%) детей, латерали-

**Таблица 2. Структура речевых нарушений у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов (средний возраст 25,1±8,9 мес)**  
**Table 2. Structure of speech disorders in children with infantile epileptic spasms syndrome (mean age 25.1±8.9 months)**

Речевая функция Speech function	n, %
Нарушение фонематического восприятия Impaired phonemic perception	41 (93,2)
Недоразвитие фонематического восприятия Underdevelopment of phonemic perception	3 (6,8)
Недостаточность дифференциации фонем, близких по акустико-фонематическому сходству Insufficient differentiation of phonemes that are close in acoustic-phonemic similarity	1 (2,3)
Нарушение точности в артикуляционном праксисе Impaired precision in articulatory praxis	3 (6,8)
Нарушение объёма в артикуляционном праксисе Impaired volume in articulatory praxis	3 (6,8)
Синкинезии в лицевой и ручной моторике при выполнении артикуляционных проб Synkinesia in facial and hand motor skills during articulatory tests	2 (4,5)
Артикуляционная апраксия Articulatory apraxia	39 (88,6)
Низкий словарный запас Low vocabulary	1 (2,3)
Моторная афазия Motor aphasia	16 (36,4)
Нечёткость экспрессивной речи Unclear expressive speech	2 (4,5)
Звукопроизношение   Sound pronunciation: • полиморфный тип   polymorphic type	4 (9,1)
Импрессивная речь   Impressive speech: • доречевой   pre-verbal • нулевой   zero • ситуативный   situational	20 (45,5) 20 (45,5) 4 (9,1)

зованная — у 12 (30,8%), диффузная — у 14 (35,9%), генерализованная — у 9 (23,1%). Паттерн гипсаритмии наблюдался у 20 (45,5%) детей, вариант модифицированной гипсаритмии — у 3 (6,8%).

По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга, которая проводилась всем детям, изменения выявлены в 41 (93,2%) случае. Данные изменения подробно представлены в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование посвящено изучению речевой патологии у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов. Согласно анализу клинико-anamnestических особенностей течения перинатального периода, осложнённое течение отмечалось в большинстве случаев (в период беременности — 86,6%, период родов — 72,7%, период новорождённости — 68,2%). Согласно литературным данным, гипоксически-ишемические поражения являются ведущими в этиологическом факторе эпилепсии/ранних приступов у детей [12, 13]. В нашем исследовании эпилепсия также занимает лидирующие позиции, особенно высокую статистически достоверную взаимосвязь показали подключение новорождённого к аппарату искусственной вентиляции лёгких ( $p=0,010$ ) и наличие судорожного синдрома в период новорождённости ( $p < 0,001$ ).

Показатели возраста дебюта приступов соответствуют мировым и отечественным литературным данным [1, 4, 7, 14, 15]. Трансформация приступов в динамике заболевания отмечалась в 48,5% случаев. В литературе описывается примерно такой же процент трансформации приступов при синдроме Веста [15].

В 2022 году Международная лига по борьбе с эпилепсией ввела в классификацию эпилептических синдромов новый термин — «синдром инфантильных спазмов», который включает классический синдром Веста с триадой признаков (приступы по типу инфантильных спазмов, гипсаритмия на ЭЭГ и нарушения психомоторного развития), а также эпилептический синдром без характерной триады, с отсутствием классического варианта гипсаритмии, но при наличии модифицированных вариантов или других видов эпилептиформной активности или без задержки психомоторного развития [1, 3]. По результатам нашего исследования, у 54,5% и 27,3% детей не было варианта гипсаритмии в дебюте заболевания и задержки психомоторного развития соответственно.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило высокую частоту и выраженный полиморфизм речевых нарушений у детей с синдромом инфантильных эпилептических спазмов.

**Таблица 3. Структура изменений головного мозга по результатам МРТ у пациентов с синдромом инфантильных спазмов**  
**Table 3. Structure of brain changes based on MRI results in patients with infantile spasms syndrome**

Изменения по результатам МРТ головного мозга Changes in the results of MRI of the brain	Число детей (%) Number of children (% of the total number of children)
Последствия гипоксически-ишемического поражения головного мозга Consequences of hypoxic-ischemic brain injury	14 (31,8)
Уменьшение объёма белого вещества обеих гемисфер большого мозга Decreased white matter volume in both cerebral hemispheres	16 (36,4)
Структурные изменения лобных долей (кавернозная ангиома, мальформация развития, участки атрофии) Structural changes in the frontal lobes (cavernous angioma, developmental malformation, areas of atrophy)	4 (9,1)
Структурные изменения височных долей (зоны глиоза, порэнцефалические кисты) Structural changes in the temporal lobes (gliosis zones, porencephalic cysts)	5 (11,4)
Расширение периваскулярных пространств Enlargement of perivascular spaces	4 (9,1)
Структурные изменения теменных долей (участки атрофии, зоны кистозно-глиозных изменений, мелкие извилины) Structural changes in the parietal lobes (areas of atrophy, zones of cystic-gliosis changes, small convolutions)	8 (18,2)
Гипоплазия мозжечка Cerebellar hypoplasia	2 (4,5)
Гипоплазия мозолистого тела Corpus callosum hypoplasia	13 (29,5)
Кавернома мозжечка Cerebellar cavernoma	1 (2,3)
Лисэнцефалия Lisencephaly	2 (4,5)
Полимикрогирия Polymicrogyria	1 (2,3)
Постгеморрагическая мультикистозная энцефаломалация обеих гемисфер Posthemorrhagic multicystic encephalomalacia of both hemispheres	2 (4,5)
Картина перенесённого субарахноидального кровоизлияния Picture of a previous subarachnoid hemorrhage	2 (4,5)
Склероз гиппокампа Hippocampal sclerosis	1 (2,3)
Расширение желудочков Ventricular dilation	24 (54,5)
Последствия гипоксически-ишемического поражения Consequences of hypoxic-ischemic injury	14 (31,8)

лептических спазмов. У подавляющего большинства пациентов (93,2%) выявлены изменения при магнитно-резонансной томографии головного мозга, что коррелирует с высокой распространённостью очаговой неврологической симптоматики и нарушениями речевой функции. Наиболее частыми в структуре речевых нарушений были моторная алалия, нарушения фонематического восприятия (93,2%) и артикуляционная апраксия (88,6%), что указывает на преимущественное вовлечение корковых речевых зон и проводящих путей.

Установлена значимая связь между осложнённым перинатальным анамнезом (патологическое течение беременности, родов и периода новорождённости) и развитием синдрома инфантильных эпилептических спазмов, что подчёркивает роль ранних церебральных повреждений в генезе как эпилепсии, так и последу-

ющих речевых расстройств. Дебют эпилептических приступов в среднем в 5 месяцев жизни и их преимущественно ежедневный характер создают неблагоприятный фон для формирования речевых функций, приводя к задержке психоречевого развития у значительной части детей.

Полученные данные подтверждают необходимость раннего мультидисциплинарного обследования, включающего обязательную консультацию логопеда и нейропсихолога уже на этапе диагностики синдрома инфантильных эпилептических спазмов. Оказание логопедической и нейрореабилитационной помощи параллельно с подбором противоэпилептической терапии на максимально ранних сроках способствует улучшению социальной адаптации детей с синдромом инфантильных спазмов и в целом благоприятно влияет на качество их жизни.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475–1499. doi: 10.1111/epi.17239
2. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709
3. Блинов Д.В. Эпилепсии: определение и классификация ILAE 2022 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(2):101–182. [Blinov DV. Epilepsy syndromes: the 2022 ILAE definition and classification. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(2):101–182]. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123 EDN: FGPFRZ
4. Pavone P, Polizzi A, Marino S, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547–3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5
5. Bhanudeep S, Madaan P, Sankhyan N, et al. Long-term epilepsy control, motor function, cognition, sleep and quality of life in children with West syndrome. *Epilepsy Res*. 2021;173:106629. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106629
6. Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia*. 1996;37(4):367–372. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00573.x
7. Маслов М.С., Холин А.А., Заваденко Н.Н. Влияние эпилептиформной активности на показатели интеллектуального развития у детей с синдромами возрастзависимой фокальной эпилепсии детства. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2025;6(3):126–132. [Maslov MS, Kholin AA, Zavadenko NN. The influence of epileptiform activity on indicators of intellectual development in children with age-dependent childhood focal epilepsy syndromes. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2025;6(3):126–132]. doi: 10.46563/2686-8997-2025-6-3-126-132 EDN: QNLICW
8. Raga S, Specchio N, Rheims S, Wilmshurst JM. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):40–52. doi: 10.1684/epd.2021.1244
9. Sambin S, Gaspard N, Legros B, et al. Role of epileptic activity in older adults with delirium, a prospective continuous EEG study. *Front Neurol*. 2019;10:263. doi: 10.3389/fneur.2019.00263
10. Güveli BT, Çokar Ö, Dörtcan N, et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study. *Seizure*. 2015;25:68–71. doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.001
11. Еремкина Ю.А. Особенности речевых нарушений у детей раннего и дошкольного возраста с эпилептическими энцефалопатиями, эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2025. 21 с. [Eremkina YuA. *Features of speech abilities in children of early and preschool age with epileptic encephalopathies, epilepsy* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2025. 21 p. (In Russ.)]
12. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., и др. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(3):19–30. [Zavadenko AN, Medvedev MI, Degtyareva MG, et al. Etiologies of neonatal seizures in infants of different gestational age. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(3):19–30]. doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030 EDN: YPHAZV
13. Морозова Э.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии. Диалоги с учителем. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(1S):52–60. [Morozova EA. Clinical evolution of perinatal pathology. Dialogues with the teacher. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021;13(1S):52–60]. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.079 EDN: NLDHZA
14. Прыгунова Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2018;13(4):53–63. [Prygunova TM. West syndrome: long-term outcomes depending on etiology and treatment (literature review). *Russian journal of child neurology*. 2018;13(4):53–63]. doi: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-53-63 EDN: VZOJYY
15. Oyrer J, Maljevic S, Scheffer IE, et al. Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease-targeted therapies. *Pharmacol Rev*. 2018;70(1):142–173. doi: 10.1124/pr.117.014456

Сведения об авторах

**Гузева Валентина Ивановна**, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 1097-5673, <https://orcid.org/0009-0002-3493-1041>, e-mail: viktoryka@mail.ru

**Еремкина Юлия Анатольевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 7287-9458, <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>, e-mail: uliahromcova@gmail.com

**Гузева Оксана Валентиновна**, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>, e-mail: oksanadoc@bk.ru

**Гузева Виктория Валентиновна**, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, Россия, eLibrary SPIN: 5542-8975, <https://orcid.org/0009-0000-7834-3300>, e-mail: viktoryka@mail.ru

Information about the authors

**Valentina I. Guzeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, head neurology neurosurgery and medical genetics Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100, Russian Federation, eLibrary SPIN: 1097-5673, <https://orcid.org/0009-0002-3493-1041>, e-mail: viktoryka@mail.ru

**Yulia A. Eremkina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Neurology, neurosurgery and medical genetics Department, Saint-Petersburg, St. Petersburg, 194100, Russian Federation, eLibrary SPIN: 7287-9458, <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>, e-mail: uliahromcova@gmail.com

**Oksana V. Guzeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor Neurology, neurosurgery and medical genetics Department, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194100, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>, e-mail: oksanadoc@bk.ru

**Viktoriya V. Guzeva**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor Neurology, neurosurgery and medical genetics department, St. Petersburg, 194100, Russian Federation, eLibrary SPIN: 5542-8975, <https://orcid.org/0009-0000-7834-3300>, e-mail: viktoryka@mail.ru

## Обзоры литературы

Читать онлайн  
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026Абдуллаева Л.М.<sup>1</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1,2</sup>, Куренков А.Л.<sup>1</sup>, Увакина Е.В.<sup>1</sup>, Курова Ю.А.<sup>1</sup>

### Ритуксимаб в лечении миастении гравис: обзор современных данных

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

Миастения гравис — аутоиммунное заболевание нервно-мышечного синапса, обусловленное продукцией патогенных антител к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), мышечно-специфической тирозинкиназе (MuSK) или другим компонентам постсинаптической мембраны, проявляющееся развитием патологической мышечной утомляемости и слабости. Ритуксимаб, моноклональное антитело против CD20, вызывающее деплецию В-клеток, демонстрирует дифференцированную эффективность в зависимости от серологического подтипа заболевания. При MuSK-миастении ритуксимаб обеспечивает выраженный и устойчивый терапевтический ответ благодаря элиминации клеток-предшественников короткоживущих плазмобластов, вырабатывающих патогенные IgG4-антитела. При AChR-позитивной миастении эффективность ритуксимаба более вариабельна, а ответ нередко отсрочен, поскольку значительная часть антител продуцируется долгоживущими CD20-негативными плазматическими клетками костного мозга, способными поддерживать продукцию антител независимо от В-клеток-предшественников. Ранее назначение препарата при недавней генерализации тем не менее будет способствовать минимальным проявлениям заболевания и снижению потребности в интенсивной терапии. В педиатрической практике ритуксимаб представляет ценную терапевтическую опцию при тяжёлом и рефрактерном течении ювенильной миастении.

В настоящем обзоре мы систематизируем данные рандомизированных и наблюдательных исследований, обсуждаем режимы дозирования, профиль безопасности и место ритуксимаба в современном терапевтическом алгоритме.

**Ключевые слова:** миастения гравис; ритуксимаб; В-клеточная деплеция; анти-AChR антитела; анти-MuSK антитела; ювенильная миастения; биологическая терапия.

**Для цитирования:** Абдуллаева Л.М., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Курова Ю.А. Ритуксимаб в лечении миастении гравис: обзор современных данных. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 37–49.  
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-216>

**Для корреспонденции:** Абдуллаева Луизат Муслимовна, e-mail: [abdullaeva.lm@nczd.ru](mailto:abdullaeva.lm@nczd.ru)

#### Вклад авторов:

Абдуллаева Л.М. — концепция и дизайн, написание текста, редактирование;

Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Увакина Е.В., Курова Ю.А. — редактирование.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

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

Поступила 10.02.2026

Принята к печати 14.03.26

Опубликована 30.04.2026

#### Введение

##### Эпидемиология миастении гравис

Миастения гравис представляет собой наиболее распространённое заболевание нервно-мышечного синапса, характеризующееся патологической утомляемостью и слабостью скелетной мускулатуры с характерным флюктуирующим течением [1–3]. Клинически миастения проявляется нарастанием мышечной слабости при физической нагрузке и частичным восстановлением силы после отдыха [1, 4].

Эпидемиологические характеристики миастении претерпели существенные изменения за последние десятилетия. Согласно систематическому обзору, включившему 35 исследований, опубликованных до 2007 года, заболеваемость варьировала от 1,7 до

21,3 случая на миллион человеко-лет при глобальном показателе 5,3 [5]. В обновлённом анализе с добавлением 29 исследований, проведённых до 2019 года, диапазон расширился до 0,15–61,33 на миллион человеко-лет [3]. Распространённость составляет 2,19–36,71 на 100 000 населения [3], что соответствует примерно 56 000–123 000 пациентов в Европе [6] и около 60 000 — в США [7].

Клинически выделяют глазную форму миастении, ограниченную поражением экстраокулярной мускулатуры (птоз, диплопия), и генерализованную форму с вовлечением скелетной, бульбарной и дыхательной мускулатуры (слабость преимущественно проксимальных групп мышц, нарушения речи, глотания и дыхания) [4, 8]. Согласно классификации Американского

Luizat M. Abdullaeva<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1,2</sup>, Alexey L. Kurenkov<sup>1</sup>, Evgenia V. Uvakina<sup>1</sup>,  
Yulia A. Kurova<sup>1</sup>

## Rituximab in the treatment of myasthenia gravis: a review of current evidence

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction caused by pathogenic autoantibodies targeting acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), or other postsynaptic membrane components, characterized by pathological muscle fatigue and weakness. Rituximab, a monoclonal antibody targeting CD20 that induces B-cell depletion, demonstrates differential efficacy depending on the serological subtype of the disease. In MuSK myasthenia gravis, rituximab induces a robust and sustained therapeutic response by depleting precursor cells of short-lived plasmablasts that produce pathogenic IgG4 antibodies. In AChR-positive myasthenia gravis, rituximab efficacy is more variable and responses are often delayed, as a substantial proportion of pathogenic antibodies are produced by long-lived CD20-negative bone marrow plasma cells capable of sustaining antibody production independently of precursor B cells. Nevertheless, early rituximab administration in patients with recent disease generalization may accelerate achievement of Minimal Manifestation Status (MMS) and reduce the need for rescue therapy. In pediatric practice, rituximab represents a valuable therapeutic option for severe and refractory juvenile myasthenia gravis.

In this review, we synthesize data from randomized and observational studies, discuss dosing regimens, safety profile, and the role of rituximab in current treatment algorithms.

**Keywords:** myasthenia gravis; rituximab; B-cell depletion; anti-AChR antibodies; anti-MuSK antibodies; juvenile myasthenia gravis; biologic therapy.

**For citation:** Abdullaeva L.M., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Kurova Yu.A. Rituximab in the treatment of myasthenia gravis: a review of current evidence. *Neurologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 37–49. (In Russ.)  
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-216

**For correspondence:** Luizat M. Abdullaeva, e-mail: abdullaeva.lm@nczd.ru

### Contribution:

Abdullaeva L.M., concept and design of the study, writing the text, editing;  
Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Uvakina E.V., Kurova Yu.A., editing.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received: February 10, 2026

Accepted: March 14, 2026

Published: April 30, 2026

фонда миастении гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA), генерализованные формы заболевания подразделяются на классы II–IV в зависимости от преимущественного поражения мышечных групп, класс V соответствует миастеническому кризу [4, 8] — жизнеугрожающему состоянию с острой дыхательной недостаточностью. Миастенический криз является наиболее тяжёлым проявлением заболевания [3].

Характерно бимодальное возрастное распределение дебюта миастении с двумя пиками заболеваемости: ранний дебют преимущественно в 20–40 лет с преобладанием женщин (соотношение 3:1) и поздний дебют после 50–60 лет с преобладанием мужчин [2, 3, 5]. Благодаря совершенствованию диагностики и терапии современная летальность составляет 5–9%, общая внутригоспитальная летальность — 2,2%, при миастеническом кризе — 4,7% [3].

### Этнические и географические особенности

Расовая и этническая принадлежность пациентов влияет на клиническую картину миастении [3]. Возраст

дебюта выше у европеоидов по сравнению с другими этническими группами [9]. Заболеваемость повышена среди афроамериканских женщин (0,01 на 1000 в год) по сравнению с европеоидными женщинами и мужчинами (0,007–0,009 на 1000 в год) [10].

В азиатских популяциях чаще регистрируется миастения с ранним началом, которая преимущественно проявляется глазной формой [11]. Ювенильная и особенно инфантильная глазная миастения (дебют в возрасте 0–4 лет) [12] также более распространены среди азиатского населения, достигая 30% общего числа пациентов [11]. Данная эпидемиологическая особенность ассоциирована с аллелями HLA-Bw46 и DR9 [11], при этом лишь у 50% пациентов с ювенильной миастенией в азиатских популяциях выявляются антитела к ацетилхолиновым рецепторам [13].

Согласно японскому эпидемиологическому исследованию [12], 80,6% детей в группе с инфантильным началом заболевания имели глазную форму, тогда как в Европе и Северной Америке этот показатель составляет лишь 14–30% [3]. Аналогично высокая частота

ювенильной глазной миастении зарегистрирована в японской популяции [12].

#### *Ювенильная миастения гравис*

Ювенильная миастения гравис составляет, по различным оценкам, от 10% до 25% всех случаев заболевания в европейской и североамериканской популяциях [14, 15]. Как отмечают С. Vagraud и соавт. в исследовании французской когорты, включавшей 79 педиатрических пациентов, заболевание у детей чаще дебютирует с глазных симптомов (62% случаев), однако риск генерализации остаётся значительным: переход в генерализованную форму наблюдался у 47% пациентов с изначально глазной формой миастении [14]. Международное когортное исследование S. Ramdas и соавт. предоставило дополнительные сведения об эпидемиологии тяжёлых и рефрактерных форм ювенильной миастении, требующих назначения биологической терапии [16].

### **Иммунопатогенез и серологические подтипы**

#### *AChR-позитивная миастения*

Антитела к ацетилхолиновым рецепторам (acetylcholine receptor antibodies, AChR) относятся к подклассам иммуноглобулинов (Ig) G1 и G3, являющихся наиболее мощными активаторами системы комплемента [2, 17]. Патогенетическое действие реализуется посредством трёх механизмов [2, 18]. Первый и ведущий — активация классического пути комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса (C5b-9), что приводит к фокальному лизису постсинаптической мембраны, разрушению постсинаптических складок и уменьшению количества функциональных рецепторов [19]. Второй механизм — антигенная модуляция: перекрёстное связывание рецепторов антителами вызывает их ускоренную интернализацию и деградацию. Третий — прямая блокада связывания ацетилхолина с рецептором.

Тимус играет ключевую роль в патогенезе AChR-миастении [2]. У 80% пациентов с ранним дебютом выявляется фолликулярная гиперплазия с эктопическими герминативными центрами [1, 2, 20], которые содержат В-клетки, подвергающиеся антиген-управляемой клональной экспансии, соматической гипермутации и селекции [21], что приводит к формированию иммунологической ниши для дифференцировки аутореактивных В-клеток и продукции аутоантител. Примечательно, что количество герминативных центров (то есть степень выраженности тимической гиперплазии) коррелирует с титрами аутоантител и снижается у пациентов с миастенией на фоне терапии глюкокортикоидами [22].

Принципиально важно, что значительная часть анти-AChR антител продуцируется долгоживущими

плазматическими клетками, локализованными в костном мозге и не экспрессирующими CD20 [2, 17, 23]. Эти клетки способны сохраняться месяцы и годы, поддерживая продукцию антител независимо от наличия В-клеток-предшественников [23]. Данное обстоятельство объясняет переменный и нередко отсроченный положительный ответ на терапию ритуксимабом при AChR-позитивной миастении.

Титр анти-AChR антител может коррелировать с активностью заболевания в динамике у конкретного пациента, однако не служит надёжным предиктором тяжести при сравнении разных больных [24, 25]. Это несоответствие объясняется тем, что антитела направлены против различных эпитопов рецептора, обладают разной функциональной активностью (блокирующей, модулирующей, комплемент-активирующей), а также индивидуальными различиями в компенсаторных возможностях организма.

#### *MuSK-позитивная миастения*

Мышечно-специфическая тирозинкиназа (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK) — трансмембранный рецептор, играющий ключевую роль в формировании и поддержании кластеризации AChR на постсинаптической мембране посредством взаимодействия с агрин-LRP4 (рецептор-связанный липопротеиновый белок 4) сигнальным путём [2, 26, 27].

Клинико-иммунологические особенности MuSK-миастении позволяют рассматривать её как отдельную нозологическую единицу [26, 27, 28]. Характерны преобладание бульбарной симптоматики с выраженными дисфагией и дизартрией, слабость лицевой мускулатуры, более частые миастенические кризы [2, 28]. М.К. Nehig и соавт. в мультицентровом исследовании показали, что пациенты с MuSK-миастенией чаще испытывают затруднения при жевании, глотании и речи, что существенно влияет на качество жизни [26].

Патогенетические механизмы данной формы заболевания принципиально отличаются от AChR-подтипа [2, 26, 29]. Антитела к MuSK преимущественно относятся к подклассу IgG4, который не способен связывать комплемент и не участвует в антителозависимой клеточной цитотоксичности [19, 28]. Реализация патогенного эффекта происходит путём прямого нарушения взаимодействия между MuSK и LRP4, что нарушает кластеризацию AChR без классических воспалительных изменений [2, 19, 28].

Ключевое терапевтическое значение имеет то, что патогенные IgG4-антитела продуцируются преимущественно короткоживущими плазмобластами, непосредственно дифференцирующимися из CD20-позитивных В-клеток [2, 26, 28–31]. Элиминация этого пула клеток-предшественников приводит к быстрому истощению популяции антителопродуцирующих кле-

ток и снижению титра антител, что объясняет высокую эффективность ритуксимаба при MuSK-миастении.

Педиатрические случаи MuSK-миастении встречаются редко, но представляют особый интерес. K.L. Skjei и соавт. описали серию детей с характерными особенностями: преобладание бульбарной симптоматики, слабость лицевой мускулатуры, резистентность к стандартной терапии [32]. T. Ven Younes и соавт. представили обзор литературы по педиатрической MuSK-миастении [33]. Отдельные наблюдения успешного применения ритуксимаба описаны группами R. Govindarajan [34], S. Weger [35], J. Santarosa [36], M. Rouhi [37].

#### *Серонегативная миастения и редкие подтипы*

У 5–10% пациентов не удаётся выявить анти-AChR и анти-MuSK антитела стандартными методами [2, 18]. У отдельных пациентов обнаруживаются антитела к LRP4, агрину, титину или рианодиновому рецептору [2, 3]. Часть серонегативных случаев обусловлена низкоаффинными анти-AChR антителами, выявляемыми только клеточными методами (cell-based assay) [2, 18].

Описаны редкие случаи двойной серопозитивности по анти-AChR и анти-MuSK. X. Ge и соавт. представили случай ювенильной миастении с двойной позитивностью, обсудив диагностические и терапевтические сложности [38].

#### *Терапевтическое значение серологической классификации*

Стратификация по типу антител обязательна для выбора терапии ввиду различных мишеней инновационных препаратов [2, 39]. Систематический обзор R. Iorio и соавт. одним из первых предоставил данные о дифференцированной эффективности ритуксимаба при различных подтипах миастении [18]. Кокрановский обзор K.C. Dodd и соавт. обобщил доказательства из рандомизированных исследований [40]. Метаанализ C. Zhao и соавт. подтвердил эти закономерности [39].

### **Ритуксимаб: механизм действия и обоснование применения**

#### *Фармакологическая характеристика*

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело мыши/человека класса IgG1, направленное против поверхностного антигена CD20 [23, 41, 42]. CD20 экспрессируется В-лимфоцитами на стадиях от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-клеток, но отсутствует на плазматических клетках и стволовых клетках-предшественниках [23].

Связывание ритуксимаба с CD20 приводит к элиминации В-клеток посредством нескольких механизмов: комплемент-зависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксично-

сти и индукции апоптоза [23, 39, 41, 42]. Первоначально разработанный для лечения В-клеточных лимфом препарат был одобрен при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [41, 42]. Теоретическое обоснование применения при миастении основывается на предположении, что деплеция В-клеток истощит пул предшественников антителопродуцирующих плазмочитов и снизит продукцию аутоантител [2, 17, 29]. Одно из первых описаний успешного применения при рефрактерной миастении в педиатрии представлено М.Е. Wylam и соавт. в 2003 году [43]. N. Tzaribachev и соавт. описали серию педиатрических случаев при различных аутоиммунных заболеваниях [44].

#### *Ответ на лечение при различных подтипах*

Ограничением подхода является то, что долгоживущие плазматические клетки, не экспрессирующие CD20, остаются интактными и способны продолжать продукцию антител месяцами и годами [17, 30, 31, 45], что объясняет отсроченный ответ и различия в эффективности между подтипами.

При MuSK-миастении элиминация CD20+ клеток истощает пул короткоживущих плазмобластов — основных продуцентов патогенных IgG4 [26, 29, 30, 31, 45]. J. Díaz-Manera и соавт. продемонстрировали выраженное снижение титра анти-MuSK антител, коррелировавшее с клиническим улучшением [29]. Систематический обзор показал, что пациенты с MuSK-миастенией отвечают на лечение ритуксимабом выраженным снижением титра антител уже через 3 месяца [46].

При AChR-миастении значительная доля антител продуцируется долгоживущими плазматическими клетками, поэтому общий уровень IgG остаётся постоянным после CD20-деплеции [2, 8]. Однако исследование RINOMAX показало, что раннее применение ритуксимаба при недавней генерализации эффективно вероятно потому, что на ранних стадиях вклад плазмобластов более значим [2, 4].

#### *Роль В-клеток памяти и биомаркеры ответа*

Исследование C. Ruetsch-Chelli и соавт., посвящённое роли В-клеток памяти в прогнозировании рецидивов при миастении, леченной ритуксимабом, детально охарактеризовало кинетику различных субпопуляций В-клеток и их связь с клиническими исходами [17]. Авторы продемонстрировали, что мониторинг В-клеток памяти (CD19+CD27+) может служить предиктором рецидива заболевания после курса ритуксимаба: восстановление популяции В-клеток памяти предшествовало клиническому ухудшению.

Клинический исход терапии ритуксимабом зависит от того, какие В-клетки восстанавливаются быстрее. У пациентов с хорошим клиническим ответом быстрее восстанавливаются защитные регуляторные

B10-клетки (подавляющие аутоиммунное воспаление), тогда как у пациентов без ответа на терапию репопуляция этих клеток происходит с задержкой [47].

Дополнительные данные о потенциальных биомаркерах ответа на терапию предоставляет исследование Н. Zhong и соавт., в котором динамика экзосомального miR-150-5p коррелировала с В-клеточными изменениями и клиническим ответом на низкую дозу ритуксимаба [48].

### **Рандомизированные клинические исследования у взрослых**

#### *Исследование RINOMAX*

RINOMAX (Rituximab in New-Onset Generalized Myasthenia Gravis) — первое завершённое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), продемонстрировавшее статистически значимое преимущество ритуксимаба [4]. Исследование проведено в Швеции (7 центров) и опубликовано в JAMA Neurology в 2022 году. Ключевой особенностью дизайна исследования являлся фокус на ранних стадиях генерализованной миастении: к участию допускались исключительно пациенты с продолжительностью генерализованных симптомов не более 12 месяцев [4]. В основу такого подхода легла гипотеза о том, что своевременное воздействие на В-клеточное звено иммунитета способно предотвратить закрепление аутоиммунных механизмов и обеспечить более благоприятный прогноз заболевания [2].

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с генерализованной миастенией классов II–IV по MGFA и оценкой по шкале тяжести клинических проявлений миастении (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG)  $\geq 6$  баллов. Серологический профиль участников характеризовался высокой частотой выявления антител к ацетилхолиновым рецепторам: серопозитивными оказались 92% пациентов в группе ритуксимаба и 100% в группе плацебо [4]. Примечательно, что авторы избрали минималистичный режим дозирования, ограничившись однократным введением 500 мг препарата. Протокол исследования также предусматривал стандартизованную схему применения преднизолона и чёткие критерии перехода к так называемой терапии спасения (rescue-терапии), включающей методы экстракорпоральной гемокоррекции, введение внутривенного иммуноглобулина и пульс-терапию глюкокортикоидами.

Первичная конечная точка — достижение минимальных проявлений (minimal manifestation status, MMS) к 16-й неделе (QMG  $\leq 4$ , преднизолон  $\leq 10$  мг/сут, без rescue-терапии) — достигнута у 71% в группе ритуксимаба и 29% в группе плацебо ( $p=0,007$ ) [4].

Среди клинически значимых вторичных результатов следует отметить существенное снижение потребности в rescue-терапии после 8-й недели применения

ритуксимаба: 1/25 (4%) против 8/22 (36%) [4]. Госпитализаций по поводу миастении в группе ритуксимаба не было, тогда как в группе плацебо отмечено 3 случая, включая миастенический криз, потребовавший проведения искусственной вентиляции лёгких.

Вместе с тем интерпретация результатов исследования RINOMAX требует определённой осторожности. При анализе данных пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per-protocol), динамика показателей по шкале QMG и шкале оценки тяжести симптомов и активности пациентов с миастенией гравис, а также влияния заболевания на повседневную жизнь (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL) не продемонстрировала статистически значимых межгрупповых различий [4]. Однако при использовании метода «присвоения наихудшего ранга» (worst-rank imputation), учитывающего назначение rescue-терапии как неблагоприятный исход, различия становились статистически значимыми в пользу ритуксимаба [4]. Подобная зависимость результатов от выбранного статистического подхода наглядно демонстрирует методологические трудности оценки эффективности терапии при заболевании с волнообразным течением и вариабельностью лечебных стратегий [4].

Профиль безопасности терапии ритуксимабом соответствовал ожидаемому: общая частота нежелательных явлений была сопоставима между группами, серьёзные нежелательные явления зарегистрированы у 6/25 (24%) пациентов в группе ритуксимаба и у 4/22 (18,18%) в группе плацебо [4]. Особого внимания заслуживает регистрация одного фатального кардиального события в группе ритуксимаба и одного тяжёлого кардиального события в группе плацебо [4]. Хотя причинно-следственная связь с исследуемым препаратом не была доказана, авторы справедливо акцентируют внимание на необходимости тщательной оценки сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых пациентов [4].

#### *Исследование BeatMG*

BeatMG, проведённое в сети NeuroNEXT (США) и опубликованное в Neurology в 2022 году, представляет собой РКИ фазы II с особым дизайном, известным как «дизайн бесперспективности» (futility design) [8]. Данный методологический подход предполагает проверку гипотезы о том, что изучаемое вмешательство обладает достаточным потенциалом эффективности для обоснования проведения более крупного исследования фазы III.

Популяция данного исследования принципиально отличалась от когорты RINOMAX: критерии включения предусматривали возраст от 21 до 90 лет, наличие AChR-позитивной генерализованной миастении и текущий приём преднизолона в дозе  $\geq 15$  мг/сут [8]. Таким образом, исследование BeatMG, в отличие

от RINOMAX, было сфокусировано на пациентах, уже получающих глюкокортикоидную терапию и нуждающихся в стероидсберегающем агенте.

Режим дозирования ритуксимаба соответствовал классической «лимфомной» схеме (режим дозирования ритуксимаба, изначально разработанный и одобренный для терапии CD20-позитивных неходжкинских лимфом, впоследствии экстраполированный на ряд аутоиммунных заболеваний): 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела еженедельно в течение четырёх последовательных недель с повторением полного цикла на 24–27-й неделе исследования [8]. Первичная конечная точка — успешное снижение преднизолона к 52-й неделе при сохранении контроля над заболеванием.

Результаты исследования не подтвердили ожидаемого преимущества ритуксимаба: первичной конечной точки достигли 60% пациентов в группе активной терапии и 56% — в группе плацебо [8]. Поскольку исследование удовлетворило заранее установленному критерию бесперспективности (futility), проведение масштабного подтверждающего испытания с аналогичным дизайном было признано нецелесообразным [2, 8].

Вместе с тем интерпретация полученных данных требует осторожности [2, 8]. Непредвиденно высокая частота ответа в группе плацебо существенно снизила статисти-

ческую мощность исследования. К дополнительным ограничениям исследования следует отнести среднетяжёлое течение заболевания у участников, а также одновременное применение преднизолона (15–60 мг/сут), что могло маскировать возможный дополнительный терапевтический эффект ритуксимаба [2].

Несмотря на достижение эффективной деплеции В-клеток, существенной динамики титра антител к ацетилхолиновым рецепторам не наблюдалось, что подтверждает роль долгоживущих плазматических клеток в патогенезе заболевания [2, 8]. Анализ вторичных конечных точек продемонстрировал тенденцию к снижению частоты обострений и уменьшению необходимости в rescue-терапии на фоне применения ритуксимаба, хотя недостаточный объём выборки ограничивал статистическую мощность исследования [8].

#### *Сравнительный анализ рандомизированных клинических исследований RINOMAX и BeatMG*

Различия в дизайне, популяциях и конечных точках исследований RINOMAX и BeatMG затрудняют их прямое сравнение, однако ретроспективный анализ данных BeatMG с применением критериев RINOMAX продемонстрировал большую согласованность результатов при использовании унифицированных подходов к оценке (табл. 1).

**Таблица 1. Характеристика ключевых рандомизированных клинических исследований ритуксимаба при миастении гравис у взрослых**  
**Table 1. Key Randomized Controlled Trials of Rituximab in Adult Myasthenia Gravis**

Параметр Parameter	RINOMAX [4]	BeatMG [8]
Дизайн Design	Двойное слепое плацебоконтролируемое Double-blind, placebo-controlled	Двойное слепое плацебоконтролируемое (futility) Double-blind, placebo-controlled (futility design)
Страна Country	Швеция (7 центров) Sweden (7 centers)	США (сеть NeuroNEXT) USA (NeuroNEXT network)
Число пациентов Number of patients	47 (25 против 22)	52 (26 против 26)
Серологический статус Serological status	AChR+ (92–100%)	AChR+ (100%)
Длительность заболевания Disease duration	Генерализация ≤12 мес Generalized disease ≤12 months	Не ограничена Not restricted
Исходная терапия Background therapy	Стандартная + преднизолон Standard therapy + prednisone	Преднизолон ≥15 мг/сут Prednisolone ≥15 mg/day
Режим дозирования ритуксимаба Rituximab dosing regimen	500 мг однократно 500 mg single dose	375 мг/м <sup>2</sup> × 4 нед., повтор на 24–27-й нед. 375 mg/m <sup>2</sup> weekly × 4 weeks, repeated at weeks 24–27
Первичная конечная точка Primary endpoint	Минимальные проявления к 16-й нед. Minimal Manifestation Status at week 16	Снижение преднизолона к 52-й нед. Prednisolone reduction at week 52
Результат Outcome	71% против 29% (p=0,007) 71% vs 29% (p=0,007)	60% против 56% (незначимо) 60% vs 56% (NS)
Потребность в rescue-терапии Rescue therapy requirement	4% против 36% 4% vs 36%	Тенденция к снижению Trend toward reduction
Госпитализации по поводу миастении гравис MG-related hospitalizations	0 против 3 (включая 1 криз) 0 vs 3 (including 1 crisis)	Не сообщается Not reported
Влияние на титр антител Effect on antibody titers	Не оценивалось Not assessed	Незначимое No significant change

Кокрановский систематический обзор К.С. Dodd и соавт. представляет наиболее авторитетный синтез имеющихся доказательств [40]. Согласно его выводам, ритуксимаб, вероятно, превосходит плацебо в достижении статуса MMS, хотя уверенность ограничена гетерогенностью исследований. Доказательства эффективности ритуксимаба в отношении стероидсбережения указывают на минимальное преимущество или его отсутствие. Наиболее согласованным результатом является снижение риска тяжёлых обострений, требующих rescue-терапии, что подтверждается данными обоих крупных РКИ и имеет существенное клиническое значение [40].

### **Наблюдательные исследования и данные реальной практики**

#### *Методологические особенности*

Значительная часть доказательной базы эффективности ритуксимаба при миастении основана на наблюдательных исследованиях: ретроспективных когортных анализах, регистрах и сериях случаев [18, 39]. К ограничениям относятся отбор пациентов (назначение ритуксимаба для наиболее тяжёлых или рефрактерных случаев), отсутствие контрольной группы, вариабельность сопутствующей терапии и критериев оценки и др. [18]. Преимущества включают оценку долгосрочных исходов, изучение редких подтипов и подгрупп, недостаточно представленных в РКИ.

#### *Эффективность при MuSK-миастении*

При MuSK-миастении ритуксимаб демонстрирует наиболее впечатляющие результаты. J. Díaz-Manega и соавт. в ключевой работе 2012 года документировали не только высокую частоту улучшения, но и длительное сохранение эффекта (устойчивая ремиссия более 5 лет после однократного курса без повторных инфузий) [29], что принципиально отличает MuSK-миастению от AChR-подтипа.

М.К. Nehir и соавт. в мультицентровом проспективном исследовании со слепой оценкой исходов подтвердили высокую частоту фармакологической ремиссии, существенно превышающую исторические показатели традиционных иммуносупрессантов [26].

Австрийское общенациональное исследование R. Torakian и соавт. предоставило данные на популяционном уровне, подтвердив высокую эффективность как при MuSK-, так и в несколько меньшей степени при AChR-миастении [49].

#### *Данные при AChR-позитивной миастении*

Эффективность ритуксимаба при AChR-позитивной миастении в наблюдательных исследованиях характеризуется большей вариабельностью по сравнению с MuSK-подтипом, что согласуется с теоретическими представлениями о различиях в иммунопато-

генезе. Французское мультицентровое исследование A. Dos Santos и соавт. (одна из крупнейших серий в реальной практике) продемонстрировало благоприятные исходы у значительной части пациентов, вместе с тем зарегистрирован случай тяжёлого инфекционного осложнения с летальным исходом, что подчёркивает необходимость тщательной оценки индивидуального соотношения пользы и риска [25].

Российский опыт применения ритуксимаба при рефрактерной миастении представлен в проспективном исследовании Н.И. Щербаковой и соавт., включившем 16 пациентов с тяжёлым течением заболевания (классы IVA–V по MGFA), резистентных к стандартной терапии на протяжении 4–33 лет (в среднем  $14,3 \pm 9,2$  года) [50]. Серологический профиль когорты характеризовался преобладанием AChR-позитивных случаев (93,75%). Применялся «лимфомный» режим дозирования (375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 недель). Положительный ответ зарегистрирован у всех пациентов: полная ремиссия с отменой базовой терапии достигнута в 25% случаев, медикаментозная ремиссия — в 56,25%, клиническое улучшение — в 18,75% [50]. Примечательно, что 75% пациентов отметили улучшение уже после 1–2-й инфузии, а максимальный эффект наблюдался через 1–12 месяцев (в среднем  $4,1 \pm 2,0$  мес) после завершения курса. Миастенические кризы прекратились у всех 13 пациентов с предшествующими эпизодами дыхательной недостаточности. Терапия позволила существенно снизить дозы глюкокортикоидов (с  $59,7 \pm 5,28$  до  $26,5 \pm 2,9$  мг/сут,  $p < 0,005$ ) и отменить циклоспорин. У двух пациентов с первоначально достигнутой полной ремиссией отмечены обострения через 9 и 24 месяца, потребовавшие повторных курсов ритуксимаба с положительным результатом [50].

N. Collongues и соавт. одними из первых систематически сравнили эффективность при рефрактерной и нерепрактерной миастении, показав возможность положительного ответа в обеих подгруппах [24].

#### *Систематические обзоры*

Метаанализ С. Zhao и соавт., включивший данные одногрупповых исследований, показал высокую совокупную частоту положительного ответа на терапию ритуксимабом при рефрактерной миастении, особенно MuSK-подтипе [39]. Более ранний систематический обзор R. Iorio и соавт. заложил основу для понимания дифференцированного ответа на ритуксимаб в зависимости от серологического статуса и подчеркнул необходимость проведения рандомизированных исследований для получения более надёжных доказательств [18], однако отсутствие контрольных групп в анализируемых исследованиях существенно ограничивает возможность выводов об истинной эффективности ритуксимаба.

## Применение в педиатрической популяции

### Особенности ювенильной миастении

Ювенильная миастения гравис характеризуется рядом клинических особенностей: преобладанием глазного дебюта, более высокой частотой спонтанных ремиссий при препубертатном начале, однако и потенциально тяжёлым рефрактерным течением генерализованных форм [14, 15].

Длительная глюкокортикоидная терапия в период активного роста сопряжена с негативным влиянием на костный метаболизм и физическое развитие, что определяет особую актуальность стероидсберегающих стратегий, включая применение биологических препаратов [15, 16].

### Французский опыт

Наиболее крупное на сегодняшний день систематическое исследование ритуксимаба при ювенильной миастении гравис проведено А. Molimard с соавт. Авторы проанализировали исходы терапии у детей с тяжёлой или рефрактерной миастенией, получавших лечение в специализированных центрах Франции [15]. У большинства пациентов отмечалось клиническое

улучшение и снижение потребности в иммуносупрессантах [15]. Терапевтический ответ регистрировался как при AChR-позитивной, так и MuSK-позитивной формах заболевания, хотя ограниченный объём выборки не позволял провести корректное межгрупповое сравнение [15] (табл. 2).

### Международное когортное исследование

S. Ramdas и соавт. объединили опыт множества центров и систематический обзор литературы [16]. Результаты подтвердили эффективность применения ритуксимаба при тяжёлой/рефрактерной ювенильной миастении гравис. Авторы акцентировали внимание на специфических аспектах безопасности — необходимости мониторинга иммуноглобулинов (гипогаммаглобулинемия может потребовать заместительной терапии) и более частых инфузионных реакциях у детей (см. табл. 2).

### Отдельные наблюдения и серии случаев

М.Е. Wylam и соавт. в 2003 году одними из первых описали успешное применение анти-B-клеточной терапии при рефрактерной ювенильной миастении гра-

**Таблица 2. Ключевые исследования ритуксимаба при ювенильной миастении гравис**

**Table 2. Key Studies of Rituximab in Juvenile Myasthenia Gravis**

Исследование Study	Дизайн Design	n	Серология Serology	Результаты Results	Безопасность Safety
Molimard, 2022 [15]	Ретроспективное (Франция) Retrospective (France)	17	AChR+, MuSK+	Улучшение у большинства; снижение дозы глюкокортикоидов Improvement in most patients; corticosteroid reduction	Инфузионные реакции Infusion reactions
Ramdas, 2022 [16]	Международное когортное International cohort	22	Разная Mixed	Эффективность при рефрактерной ювенильной миастении гравис Efficacy in refractory juvenile myasthenia gravis	Гипогаммаглобулинемия Hypogammaglobulinemia
Wylam, 2003 [43]	Случай Case report	1	Нет данных NR	Улучшение при рефрактерном течении Improvement in refractory disease	Хорошая переносимость Well tolerated
Govindarajan, 2015 [34]	Случай Case report	1	MuSK+	Селективный ответ Selective response	Хорошая переносимость Well tolerated
Weger, 2019 [35]	Случай Case report	1	MuSK+	Успех при длительной рефрактерной миастении гравис Successful in long-standing refractory myasthenia gravis	Хорошая переносимость Well tolerated
Zingariello, 2020 [51]	Серия Case series	3	AChR+	Эффективность поддерживающей терапии Maintenance therapy effective	Требуется мониторинг Monitoring required
Tong, 2024 [52]	Ретроспективное (Китай) Retrospective (China)	Серия Case series	Разная Mixed	Эффективность и безопасность Efficacy and safety	Сопоставимы со взрослыми Comparable to adults
Koul, 2012, 2018 [53, 54]	Случаи Case report	2+	Серонегативные Seronegative	Ответ при серонегативной ювенильной миастении гравис Response in seronegative juvenile myasthenia gravis	Хорошая переносимость Well tolerated

вис [43]. С.Д. Zingariello и соавт. представили анализ поддерживающей терапии, обсудив оптимальный режим повторных инфузий [51]. Y.N. Tong и соавт. опубликовали китайский опыт, согласующийся с европейскими данными [52].

Особый интерес представляют описания применения ритуксимаба при MuSK-позитивной ювенильной миастении, которая встречается значительно реже, чем во взрослой популяции, но характеризуется выраженной тяжестью течения. Клинические наблюдения групп R. Govindarajan [34], S. Weger [35] и T. Ben Younes [33], а также недавнее сообщение J. Santarosa и M. Cartwright [36] демонстрируют возможность достижения выраженного и устойчивого положительного клинического ответа при данном серологическом подтипе. R. Koul и соавт. описали эффективность при серонегативной ювенильной миастении гравис [53, 54], D. Gayathri и соавт. представили случай MuSK-миастении [55] (см. табл. 2).

### Режимы дозирования препарата

#### Основные схемы

Анализ исследований демонстрирует значительную вариабельность режимов дозирования препарата, что частично объясняет расхождения в эффективности [4, 8, 24, 25] (табл. 3).

### Длительность эффекта и стратегии поддерживающей терапии

При MuSK-миастении ремиссия может сохраняться годами без повторных курсов лечения [29].

J. Díaz-Manera и соавт. задокументировали случаи ремиссии на протяжении более 5 лет, что свидетельствует о возможности длительного контроля заболевания.

При AChR-миастении рецидивы после В-клеточной репопуляции наблюдаются чаще, многие пациенты нуждаются в повторных курсах лечения [2]. Длительность эффекта может быть ограничена вследствие восстановления пула В-клеток, синтезирующих антитела [2].

В современной клинической практике применяются две принципиально различные стратегии поддерживающей терапии ритуксимабом. Первая предполагает проведение повторных курсов через фиксированные временные интервалы: подобный протокол использовался в исследовании BeatMG, где реинфузия осуществлялась на 24–27-й неделе [8].

Вторая стратегия базируется на индивидуализированном подходе с назначением реинфузии на основании клинических и лабораторных критериев. Обоснованием данного подхода служат результаты исследования С. Ruetsch-Chelli и соавт., установивших, что репопуляция CD19+CD27+ В-клеток памяти является надёжным предиктором надвигающегося рецидива, что обосновывает возможность превентивного назначения препарата [17]. Дополнительным предиктором терапевтического ответа служит характер репопуляции регуляторных В10-клеток: ускоренная репопуляция данной субпопуляции ассоциирована с благоприятным терапевтическим ответом, тогда как замедленное восстановление характерно для резистентных случаев [47]. Следовательно, соотношение патогенных

Таблица 3. Режимы дозирования ритуксимаба при миастении гравис

Table 3. Rituximab Dosing Regimens in Myasthenia Gravis

Режим Regimen	Схема Dosing schedule	Применение Use	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
«Лимфомный» Lymphoma-type	375 мг/м <sup>2</sup> внутривенно × 4 нед. 375 mg/m <sup>2</sup> IV weekly × 4 weeks	BeatMG [8]; практика BeatMG [8]; clinical practice	Глубокая деплеция; стандартизация Deep cell depletion; standardized	Высокая кумулятивная доза; риск гипогаммаглобулинемии High cumulative dose; hypogammaglobulinemia risk
«Ревматологический» Rheumatology-type	1000 мг × 2 (дни 1, 15) 1000 mg × 2 (days 1 and 15)	Практика [24, 25, 52] Clinical practice [24, 25, 52]	Фиксированная доза; широкий опыт Fixed dose; extensive experience	Менее изучен в РКИ при миастении гравис Less studied in myasthenia gravis RCTs
Низкодозовый Low-dose	500 мг однократно 500 mg single dose	RINOMAX [4]	Минимальная доза; эффективность при раннем назначении Minimal effective dose; efficacy in early treatment	Ограниченные данные при рефрактерной миастении гравис Limited data in refractory myasthenia gravis
Низкодозовый повторный Low-dose repeat	100–500 мг по показаниям 100–500 mg as needed	Zhong и соавт. [48]; практика Zhong et al. [48]; clinical practice	Индивидуализация; снижение риска Individualized; reduced risk	Отсутствие стандартизации Lack of standardization
Поддерживающий Maintenance	Курсы каждые 6–12 мес Courses every 6–12 months	Zingariello и соавт. [51]; практика Zingariello et al. [51]; clinical practice	Профилактика рецидивов Relapse prevention	Кумулятивный риск; стоимость Cumulative risk; cost

и регуляторных В-лимфоцитов в период репопуляции выступает ключевым фактором, определяющим эффективность анти-CD20 терапии.

Данные российского исследования подтверждают необходимость индивидуализированного подхода к поддерживающей терапии: у двух пациентов с первоначально достигнутой полной ремиссией обострения развились через 9 и 24 месяца соответственно, что потребовало возобновления глюкокортикоидной терапии и проведения повторных коротких курсов ритуксимаба (1–2 инфузии) с положительным результатом [50].

### **Профиль безопасности и управление рисками**

#### *Инфузионные реакции*

Профиль безопасности ритуксимаба при миастении гравис в целом соответствует данным, полученным при других аутоиммунных заболеваниях, и включает несколько категорий нежелательных явлений различной частоты и клинической значимости [16, 40]. Инфузионные реакции представляют собой наиболее частое острое осложнение терапии ритуксимабом и обычно развиваются во время первой инфузии [16]. Проявления варьируют от лёгких (озноб, лихорадка, тошнота) до тяжёлых анафилактических реакций, и у детей встречаются чаще [16].

В российском исследовании инфузионные реакции (ощущение раздражения в горле, бронхоспазм и др.) наблюдались у 50% пациентов, преимущественно при первом введении препарата, и успешно купировались снижением скорости инфузии и дополнительным введением антигистаминных препаратов [50]. В период после инфузии нежелательные явления (острая респираторная вирусная инфекция, гриппоподобные реакции, транзиторное повышение печёночных ферментов) отмечены у 50% больных [50].

#### *Инфекционные осложнения*

Наиболее клинически значимый риск длительной терапии заключается в развитии инфекционных осложнений [2, 25]. В-клеточная деплеция нарушает гуморальный иммунитет, повышая восприимчивость больного к бактериальным и вирусным инфекциям. А. Dos Santos и соавт. задокументировали случай тяжёлой инфекции с летальным исходом у пациента с миастенией [25]. Важным аспектом инфекционной безопасности является профилактика реактивации латентных инфекций, перед началом терапии ритуксимабом необходим скрининг на гепатит В ввиду риска реактивации инфекции [25].

#### *Гипогаммаглобулинемия*

Снижение уровня иммуноглобулинов является ожидаемым следствием продолжительной В-клеточ-

ной деплеции и чаще наблюдается при повторных курсах ритуксимаба [16]. Дефицит IgG коррелирует с инфекционной заболеваемостью и может служить показанием к заместительной терапии иммуноглобулинами. Данная проблема особенно значима для педиатрической практики, поскольку способна нарушать процессы формирования иммунологической памяти [16].

#### *Редкие тяжёлые осложнения*

Частота тяжёлых осложнений, таких как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (реактивация JC-вируса) и поздняя нейтропения [39], крайне низка, но их тяжесть требует информирования пациентов и настороженности.

Кардиоваскулярные события в RINOMAX (одно фатальное в группе ритуксимаба) требуют оценки риска у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, хотя причинная связь не доказана [4].

### **Место ритуксимаба в терапевтическом алгоритме**

Стандартный алгоритм терапии миастении включает ингибиторы холинэстеразы (первая линия); глюкокортикоиды ± иммуносупрессанты (вторая линия); тимэктомия по показаниям; плазмаферез/иммуноглобулины при обострениях [2]. Ритуксимаб, как и другие биологические препараты, традиционно рассматривается в качестве терапии резерва для пациентов с рефрактерным течением заболевания. Данная категория пациентов, составляющая приблизительно 10% общей популяции больных, характеризуется неудовлетворительным ответом на стандартную иммуносупрессивную терапию и значительным бременем инвалидизации [2]. Однако данные исследования RINOMAX открывают перспективы для пересмотра места ритуксимаба в терапевтическом алгоритме: раннее применение препарата при недавно генерализовавшейся AChR-позитивной миастении ассоциировано с благоприятными клиническими исходами [4]. Инициация таргетной терапии на ранних этапах заболевания потенциально способна предотвратить формирование рефрактерности и существенно сократить потребность в глюкокортикоидах.

### **Новые биологические препараты**

Наряду с ритуксимабом в последние годы разработан ряд других биологических препаратов для лечения миастении гравис, включая препараты, направленные против неонатального Fc-рецептора (FcRn) и системы комплемента [2]. Ингибиторы FcRn (нипокалимаб эфгартигимод, розаноликсизумаб, батоклимаб) снижают концентрацию циркулирующих IgG, включая патогенные аутоантитела, путём блокирования рециркуляции иммуноглобулинов. Ингибиторы комплемента

(экулизумаб, равулизумаб, зилукоплан) препятствуют образованию мембраноатакующего комплекса и демонстрируют эффективность при АСhR-позитивной форме заболевания [2].

Наличие разнообразных биологических препаратов с различными механизмами действия обуславливает необходимость создания критериев подбора оптимального лечения для конкретных пациентов или их подгрупп. Определение генетических, эпигенетических или белковых маркеров, способных предсказывать резистентность к классическим иммуносупрессивным средствам и терапевтическую эффективность различных биологических агентов, является основополагающим для персонализации лечения миастении [2].

### Заключение

При миастении гравис в зависимости от серологического статуса заболевания ритуксимаб демонстрирует различный терапевтический ответ. При MuSK-миастении препарат обеспечивает выраженный и устойчивый ответ на лечение благодаря деpleции короткоживущих плазмобластов — основных продуцентов патогенных IgG4. Высокая частота ремиссии, возможность отмены глюкокортикоидов и длительное сохранение эффекта позволяют рассматривать ритуксимаб в качестве препарата выбора при MuSK-позитивной миастении.

При АСhR-позитивной миастении действие препарата более вариабельно вследствие персистенции

долгоживущих плазматических клеток, не экспрессирующих CD20. Вместе с тем раннее назначение анти-В-клеточной терапии при недавней генерализации миастении позволяет ускорить достижение статуса MMS и снизить потребность в интенсивной терапии. Несмотря на то, что стероидсберегающий эффект терапии ритуксимабом в краткосрочной перспективе не подтверждён, снижение риска тяжёлых обострений миастении гравис представляет важное клиническое преимущество.

В педиатрической практике ритуксимаб является ценной терапевтической опцией при тяжёлом и рефрактерном течении ювенильной миастении. Профиль безопасности терапии ритуксимабом у детей сопоставим со взрослой популяцией, однако требуется учёт специфических аспектов: мониторинг иммуноглобулинов, профилактика инфузионных реакций.

Гетерогенность миастении гравис подчёркивает необходимость персонализированного подхода. Понимание иммунопатогенетических различий, роли плазмобластов при MuSK-миастении и долгоживущих плазматических клеток при АСhR-миастении является ключом к рациональному выбору терапии.

Развитие прецизионной медицины требует определения предикторов ответа на лечение и оптимизацию стратегий реинфузии. Интеграция клинических, иммунологических и молекулярных данных в алгоритмы принятия решений — перспективное направление повышения эффективности лечения миастении гравис.

### ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30. doi: 10.1038/s41572-019-0079-y
2. Cavalcante P, Mantegazza R, Antozzi C. Targeting autoimmune mechanisms by precision medicine in Myasthenia Gravis. *Front Immunol*. 2024;15:1404191. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404191
3. Bubuioc AM, Kudabayeva A, Turuspekova S, et al. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021;14(1):7–16. doi: 10.25122/jml-2020-0145
4. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1105–1112. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887
5. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2014;52:146–153. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001
6. Kaminski HJ, Kusner LL. *Myasthenia gravis and related disorders*. Book. 3rd ed. Springer Nature; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-73585-6
7. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):17–20. doi: 10.1055/s-2004-829593
8. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, et al. Phase 2 trial of rituximab in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: the BeatMG study. *Neurology*. 2022;98(4):e376–e389. doi: 10.1212/WNL.00000000000013121
9. Peragallo JH, Bitrian E, Kupersmith MJ, et al. Relationship between age, gender, and race in patients presenting with myasthenia gravis with only ocular manifestations. *J Neuroophthalmol*. 2016;36(1):29–32. doi: 10.1097/WNO.0000000000000276
10. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–1554. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211
11. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004;29(4):484–505. doi: 10.1002/mus.20030
12. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci*. 2011;305(1-2):97–102. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.004
13. Meyer A, Levy Y. Geoeidemiology of myasthenia gravis [corrected]. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A383–A386. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.011
14. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, et al. Clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):603–609. doi: 10.1002/mus.25965
15. Molimard A, Gitiaux C, Barnerias C, et al. Rituximab therapy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: the French experience. *Neurology*. 2022;98(23):e2368–e2376. doi: 10.1212/WNL.00000000000020288
16. Ramdas S, Della Marina A, Ryan MM, et al. Rituximab in juvenile myasthenia gravis: an international cohort study and literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;40:5–10. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.06.009
17. Ruetsch-Chelli C, Bresch S, Seitz-Polski B, et al. Memory B cells predict relapse in rituximab-treated myasthenia gravis. *Neurotherapeutics*. 2021;18(2):938–948. doi: 10.1007/s13311-021-01006-9
18. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review

- and meta-analysis. *J Neurol.* 2015;262(5):1115–1119. doi: 10.1007/s00415-014-7532-3
19. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(9):904–911. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.003
20. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):623–633. doi: 10.1097/BOR.0000000000000647
21. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Immunol.* 2001;167(4):1935–1944. doi: 10.4049/jimmunol.167.4.1935
22. Truffault F, de Montpreville V, Eymard B, et al. Thymic germinal centers and corticosteroids in myasthenia gravis: an immunopathological study in 1035 cases and a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(1):108–124. doi: 10.1007/s12016-016-8558-3
23. Huda R. New approaches to targeting B cells for myasthenia gravis therapy. *Front Immunol.* 2020;11:240. doi: 10.3389/fimmu.2020.00240
24. Collongues N, Casez O, Lacour A, et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve.* 2012;46(5):687–691. doi: 10.1002/mus.23412
25. Dos Santos A, Noury JB, Genestet S, et al. Efficacy and safety of rituximab in myasthenia gravis: a French multicentre real-life study. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2277–2285. doi: 10.1111/ene.14391
26. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, et al. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: multicenter blinded prospective review. *Neurology.* 2017;89(10):1069–1077. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341
27. Koneczny I, Mané-Damas M, Zong S, et al. A retrospective multicenter study on clinical and serological parameters in patients with MuSK myasthenia gravis with and without general immunosuppression. *Front Immunol.* 2024;15:1325171. doi: 10.3389/fimmu.2024.1325171
28. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells.* 2019;8(7):671. doi: 10.3390/cells8070671
29. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189–193. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982
30. Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI Insight.* 2017;2(17):e94263. doi: 10.1172/jci.insight.94263
31. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172–184. doi: 10.1002/mus.25973
32. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(11):874–882. doi: 10.1016/j.nmd.2013.07.010
33. Ben Younes T, Benrhouma H, Klau H, et al. Muscle-specific kinase autoimmune myasthenia gravis: report of a pediatric case and literature review. *Neuropediatrics.* 2019;50(2):116–121. doi: 10.1055/s-0038-1676514
34. Govindarajan R, Iyadurai SJ, Connolly A, Zaidman C. Selective response to rituximab in a young child with MuSK-associated myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(8):651–652. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.014
35. Weger S, Appendino JP, Clark IH. Longstanding and refractory anti-muscle specific tyrosine kinase antibody-associated myasthenia gravis (Anti-MuSK-MG) in a child successfully treated with rituximab. *J Binocul Vis Ocul Motil.* 2019;69(1):26–29. doi: 10.1080/2576117X.2019.1578164
36. Santarosa J, Cartwright M. Young child with MuSK myasthenia gravis: treatment and remission with rituximab. *BMJ Case Rep.* 2025;18(2):e264445. doi: 10.1136/bcr-2024-264445
37. Rouhi M. Rituximab therapy in anti-MuSK positive juvenile myasthenia gravis. A case report. *Open J Clin Med Case Rep.* 2023;9(24):2078. doi: 10.52768/2379-1039/2078
38. Ge X, Wei C, Dong H, et al. Juvenile generalized myasthenia gravis with AChR and MuSK antibody double positivity: a case report with a review of the literature. *Front Pediatr.* 2022;10:788353. doi: 10.3389/fped.2022.788353
39. Zhao C, Pu M, Chen D, et al. Effectiveness and safety of rituximab for refractory myasthenia gravis: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Neurol.* 2021;12:736190. doi: 10.3389/fneur.2021.736190
40. Dodd KC, Clay FJ, Forbes AM, et al. Rituximab for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;7(7):CD014574. doi: 10.1002/14651858.CD014574.pub2
41. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2013;8:87–100. doi: 10.2147/DDDT.S41645
42. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):118–126. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
43. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr.* 2003;143(5):674–677. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00300-7
44. Tzaribachev N, Koetter I, Kuemmerle-Deschner JB, Schedel J. Rituximab for the treatment of refractory pediatric autoimmune diseases: a case series. *Cases J.* 2009;2:6609. doi: 10.1186/1757-1626-0002-0000006609
45. O'Connor K, Fichtner M. The mechanisms of immunopathology underlying B cell depletion therapy-mediated remission and relapse in patients with MuSK MG: immune mechanisms of MuSK MG. *RRNMF Neuromuscular J.* 2023;4(3):80–86. doi: 10.17161/rrnmf.v4i3.18936
46. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve.* 2017;56(2):185–196. doi: 10.1002/mus.25597
47. Sun F, Ladha SS, Yang L, et al. Interleukin-10 producing-B cells and their association with responsiveness to rituximab in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014;49(4):487–494. doi: 10.1002/mus.23951
48. Zhong H, Lu J, Jing S, et al. Low-dose rituximab lowers serum Exosomal miR-150-5p in AChR-positive refractory myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol.* 2020;348:577383. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577383
49. Topakian R, Zimprich F, Iglseeder S, et al. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* 2019;266(3):699–706. doi: 10.1007/s00415-019-09191-6
50. Шербакoва Н.И., Супонева Н.А., Шведков В.В., и др. Российский опыт успешного применения ритуксимаба при рефрактерных формах миастении гравис. *Нервно-мышечные болезни.* 2015;5(3):50–61. [Shcherbakova NI, Suponeva NA, Shvedkov VV, et al. Positive experience of the usage of Rituximab in management of refractory myasthenia gravis in Russia. *Neuromuscular diseases.* 2015;5(3):50–61]. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-50-61 EDN: UMHDNT
51. Zingariello CD, Elder ME, Kang PB. Rituximab as adjunct maintenance therapy for refractory juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2020;111:40–43. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.002
52. Tong YN, Wei CJ, Yang XL, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of pediatric myasthenia gravis. (In Chinese). *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2024;62(11):1050–1055. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20240731-00537
53. Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2012;47(3):209–212. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.017
54. Koul R, Al-Futaisi A, Abdelrahim R, et al. Rituximab treatment in myasthenia gravis: report of two paediatric cases. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(2):e223–e227. doi: 10.18295/squmj.2018.18.02.018
55. Gayathri D, Nandasiri S, Pathirana G. A case report of musk antibody-positive myasthenia gravis. *Cureus.* 2024;16(6):e61820. doi: 10.7759/cureus.61820

### Сведения об авторах

**Абдуллаева Луизат Муслимовна**, мл. науч. сотр. лаборатории нервных болезней, врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>, e-mail: [abdullaeva.lm@inbox.ru](mailto:abdullaeva.lm@inbox.ru)

**Кузенкова Людмила Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>, e-mail: [l.kuzenkova@list.ru](mailto:l.kuzenkova@list.ru)

**Куренков Алексей Львович**, д-р мед. наук, заведующий лабораторных нервных болезней, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>, e-mail: [al.kurenkov@gmail.com](mailto:al.kurenkov@gmail.com)

**Увакина Евгения Владимировна**, канд. мед. наук, заведующая отделением психоневрологии и нейрореабилитации, заместитель директора по перспективному развитию, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>, e-mail: [uvakina.ev@nczd.ru](mailto:uvakina.ev@nczd.ru)

**Курова Юлия Александровна**, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>, e-mail: [kurova.iaa@nczd.ru](mailto:kurova.iaa@nczd.ru)

### Information about the authors

**Luizat M. Abdullaeva**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Nervous Diseases, Neurologist, Center for Pediatric Neuropsychiatry, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>, e-mail: [abdullaeva.lm@inbox.ru](mailto:abdullaeva.lm@inbox.ru)

**Ludmila M. Kuzenkova**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Center for Pediatric Psychoneurology, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia; N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119435, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>, e-mail: [l.kuzenkova@list.ru](mailto:l.kuzenkova@list.ru)

**Alexey L. Kurenkov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Nervous Diseases, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>, e-mail: [al.kurenkov@gmail.com](mailto:al.kurenkov@gmail.com)

**Evgenia V. Uvakina**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Department of Psychoneurology and Neurorehabilitation, Deputy Director for Strategic Development, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>, e-mail: [uvakina.ev@nczd.ru](mailto:uvakina.ev@nczd.ru)

**Yulia A. Kurova**, MD, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>, e-mail: [kurova.iaa@nczd.ru](mailto:kurova.iaa@nczd.ru)

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026



Читать онлайн  
Read online

Морошек Е.А.<sup>1</sup>, Агранович О.В.<sup>2</sup>, Качесова А.А.<sup>1</sup>, Близгарев В.А.<sup>3</sup>

## Диагностика сиалореи у детей с детским церебральным параличом

<sup>1</sup> ООО «Клиника доктора Бальберта», Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

<sup>3</sup> ООО «Санterra», Ставрополь, Россия

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящён всесторонней оценке измерения слюноотечения у детей — клинической, шкальной и инструментальной.

В нашем исследовании мы использовали только систематические обзоры с высоким уровнем доказательности и оценивали их реальную возможность использования в практической медицине. На основе различных источников с большой выборкой пациентов оценивали сильные и слабые стороны каждой используемой шкалы при диагностике сиалореи у детей, их валидность и необходимость сочетания при практическом использовании врачом. Необходимо отметить факт, что публикаций по детской сиалорее мало; большинство обзоров посвящены слюноотечению при болезни Паркинсона. Мы провели электронный поиск по базам данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и библиографии ключевых статей с уровнем доказательности 1a, b, c, 2a и уровнем рекомендаций А. Критериями включения были систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, мультицентровые когортные исследования с уровнем доказательности 1a, b, c, 2a и уровнем рекомендаций А для детей в возрасте от 4 до 18 лет с сиалореей; критериями исключения — тематические статьи, клинические случаи, наблюдения, когортные неконтролируемые исследования, экспериментальные исследования, доклады, статьи с уровнем доказательности 2b, c, 3a, b, 4, 5 и уровнями рекомендаций B, C, D, взрослая возрастная группа, болезнь Паркинсона, неонатальная патология, хорей Гентингтона.

На основе нашего обзора был сделан вывод, что ограничением многих исследований слюноотечения являются некорректность использования стандартизированных количественных методов оценки эффективности лечения и необходимость сочетания шкал для всестороннего изучения данного заболевания, поскольку тяжесть сиалореи меняется ежедневно, а иногда и ежечасно, а также в зависимости от повседневных жизненных обстоятельств. Врачу/исследователю необходимо количественно оценить её частоту и влияние на качество жизни детей и их социальное окружение, динамику и эффективность проводимой терапии при слюноотечении. Некорректная оценка тяжести сиалореи может ухудшить результаты лечения и исказить выводы об эффективности применяемых методов терапии.

На основе обзора литературных источников даны рекомендации по комплексной оценке слюноотечения при детской сиалорее.

**Ключевые слова:** сиалорея; детский церебральный паралич; шкалы для оценки сиалореи; УЗИ при сиалорее.

**Для цитирования:** Морошек Е.А., Агранович О.В., Качесова А.А., Близгарев В.А. Диагностика сиалореи у детей с детским церебральным параличом. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 50–59. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-180>

**Для корреспонденции:** Морошек Екатерина Александровна, e-mail: moroshek\_kdb@mail.ru

### Вклад авторов:

Морошек Е.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, создание критически важного интеллектуального содержания;

Агранович О.В. — анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта рукописи;

Качесова А.А. — разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, анализ и интерпретация данных;

Близгарев В.А. — получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Все авторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

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

Поступила 03.09.2025

Принята к печати 10.02.2026

Опубликована 31.03.2026

### Введение

Сиалорея определяется как чрезмерное скопление слюны в полости рта и её истечение за пределы каймы губ. В современных исследованиях многие авторы предпочитают разделять типы слюноотечения на переднюю и заднюю сиалорею, поскольку такой дифференцированный подход позволяет более точно оценивать потенциальные риски и прогнозировать возможные осложнения. Передняя сиалорея представляет собой непроизвольное вытекание слюны за пределы ротовой полости, что влечёт за собой це-

лый комплекс медицинских и социальных проблем, в то время как задняя сиалорея встречается реже, характеризуется истечением слюны с языка в глотку и может привести к развитию аспирационной пневмонии [1]. Варианты лечения, необходимые для контроля за слюноотечением, подбираются в зависимости от тяжести проблемы. Различные терапевтические стратегии, которые используются для уменьшения или устранения слюноотечения, включают поведенческую терапию [2], медикаментозное лечение, инъекции ботулинического токсина и хирургическое

Ekaterina A. Moroshek<sup>1</sup>, Oleg V. Agranovich<sup>2</sup>, Anastasiia A. Kachesova<sup>1</sup>, Vladislav A. Blizgarev<sup>3</sup>

## Diagnosis of sialorrhea in children with cerebral palsy (a review)

<sup>1</sup> Dr. Balbert's Clinic medical center, Ekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation;

<sup>3</sup> Santerra medical center, Stavropol, Russian Federation

### ABSTRACT

The review covers a comprehensive assessment of reliable measurement of salivation in children: clinical, scale and instrumental. In our study, we used only systematic reviews with a high level of evidence and evaluated their real potential for implementation in practical medicine. Based on various sources with a high level of evidence and a large sample of patients, the strengths and weaknesses of each scale used in the diagnosis of sialorrhea in children, their validity and the need for combination in clinical practice were evaluated. It should be noted that there are few publications on pediatric sialorrhea; most reviews address salivation in Parkinson's disease. We conducted an electronic searching of PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY databases and bibliographies of key articles with evidence levels 1a, b, c, 2a and recommendation levels A. Inclusion criteria were the following: systematic reviews, randomized controlled trials, multicenter cohort studies with evidence levels 1a, b, c, 2a and recommendation levels A, children aged 4 to 18 years with sialorrhea. Exclusion criteria were the following: thematic articles, case reports, observations, cohort uncontrolled studies, experimental studies, reports, articles with evidence levels 2b, c, 3a, b, 4, 5 and recommendation levels B, C, D, adult age of patients, Parkinson's disease, neonatal pathology, Huntington's chorea. Based on our review, it was concluded that many studies of salivation are limited by the inaccuracy of using standardized quantitative methods for evaluation treatment efficacy and the need to combine scales for comprehensive study of this disease. The severity of sialorrhea varies daily, and sometimes hourly, or depending on everyday life circumstances. In clinical practice, it is necessary to quantify the frequency of sialorrhea and its impact on the quality of life of children and their social environment, as well as the dynamics and effectiveness of treatment. Incorrect assessment of the severity of sialorrhea can worsen the results of treatment and distort conclusions about the effectiveness of the applied therapies. Based on a literature review, recommendations are made for a comprehensive assessment of salivation in pediatric sialorrhea.

**Keywords:** sialorrhea; cerebral palsy; drooling impact scale; ultrasound in sialorrhea.

**For citation:** Moroshek E.A., Agranovich O.V., Kachesova A.A., Blizgarev V.A. Diagnosis of sialorrhea in children with cerebral palsy (a review). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 50–59. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-180>

**For correspondence:** Ekaterina A. Moroshek, e-mail: moroshek\_kdb@mail.ru

### Contribution:

Moroshek E.A., data collection, analysis and interpretation, creation of critically important intellectual content;

Agranovich O.V., data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript;

Kachesova A.A., development of the research design, scientific editing of the article, data analysis and interpretation;

Blizgarev V.A., obtaining data for analysis, manuscript writing.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received: September 03, 2025

Accepted: February 10, 2026

Published: March 31, 2026

вмешательство [3]. Колебания проявлений сialорей у детей с детским церебральным параличом (ДЦП, cerebral palsy) в реальной клинической практике актуализируют необходимость количественной оценки её выраженности и влияния на качество жизни детей и их опекунов, динамику и эффективность проводимой терапии при слюнотечении. Тяжесть сialорей у детей с ДЦП меняется ежедневно, а иногда ежедневно или в зависимости от повседневных жизненных обстоятельств, кроме того, тяжёлая сialорей может провоцировать ограничение физического и психосоциального развития — социальную изоляцию и низкую самооценку [4].

Слюна вырабатывается и секретруется шестью основными (околоушными, подчелюстными и подъязычными), а также сотнями мелких слюнных желез. Когда слюнные железы не стимулируются, то подчелюстные и подъязычные железы обеспечива-

ют 70% слюнных секций, а во время еды слюну продуцирует околоушная железа под действием запахов и жевательных движений [5].

Слюнотечение является нормой у детей в возрасте до 4 лет, но после этого периода расценивается в рамках патологии [6]. Слюнотечение — частое проявление у детей с умственной отсталостью, аутизмом, другими нервно-мышечными или сенсорными дисфункциями, но наиболее распространено у детей с ДЦП [7].

Этиология слюнотечения широка и включает нервно-мышечную и сенсорную дисфункцию, гиперсекрецию слюны, анатомические аномалии (макроглоссия, ортодонтические проблемы), а в ряде случаев приём лекарственных средств, в частности противосудорожных препаратов. Основные механизмы слюнотечения можно отнести к гипертрофированным слюнным железам, повышенной выработке слюны и неполному механизму глотания из-за отсутствия

нервно-мышечного контроля оральной и глоссофарингеальной мускулатуры [8].

Возрастные особенности заболевания, подробно изученные I.M. Lang, проявляются в том, что у детей младшего возраста (до 5 лет) в клинической картине преобладают признаки центральных регуляторных нарушений (нарушение нисходящих кортикобульбарных трактов), тогда как у пациентов старше 10 лет на первый план выходят периферические механизмы (дискоординация глотательного рефлекса — фарингеальной фазы глотания) [9].

Осложнения слюнотечения включают мацерацию периоральной области, вторичную инфекцию кожи периоральной области, обезвоживание, повышенный риск аспирационной пневмонии, неприятный запах (галитоз), гигиенические сложности, нарушение речи и психосоциальные проблемы, такие как низкая самооценка и социальная изоляция [10]. За исключением аспирационной пневмонии, другие осложнения не опасны для жизни, однако физические и психосоциальные последствия как для пациента, так и для лица, осуществляющего уход, могут отрицательно сказаться на качестве жизни.

У 8 из 10 детей с ДЦП с тяжёлыми двигательными нарушениями IV–V уровня и квадриплегией по международной классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System) наблюдается слюнотечение, и риски его были выше, чем у детей с I–III уровнем по GMFCS [11]. Снижение интеллекта (IQ <70) было значительно связано с повышенным риском чрезмерного слюнотечения, при этом статистически значимой связи между GMFCS и IQ (Intelligence Quotient) ( $p > 0,05$ ) не установлено [12].

С целью всесторонней оценки измерения слюнотечения у детей с ДЦП нами проведён электронный поиск опубликованных источников по данной теме в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, eLIBRARY и библиографии ключевых статей с уровнем доказательности 1a, b, c, 2a и уровне рекомендаций А. В обзор включены систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, мультицентровые когортные исследования с уровнем доказательности 1a, b, c, 2a и уровне рекомендаций А для детей в возрасте от 4 до 18 лет с сиалореей. Критериями невключения были тематические статьи, клинические случаи, наблюдения, когортные неконтролируемые исследования, экспериментальные исследования, доклады, статьи с уровнями доказательности 2b, c, 3a, b, 4, 5 и уровнями рекомендаций B, C, D, взрослый возраст пациентов, болезнь Паркинсона, неонатальная патология, хорей Гентингтона.

На сегодняшний день тесты, предложенные в этом обзоре, являются единственным инструментом, отображающим картину заболевания и количественного измерения сиалореи. Сочетание как количественных показателей, так и анкет родителей/опекунов

может обеспечить адекватное измерение сиалореи у детей с ДЦП [13].

Инструментальное исследование слюнных желез, механизма акта глотания служит дополнительным объективным критерием эффективности лечения слюнотечения у детей. Необходима смена установки в оценке гиперсаливации — от субъективных шкал к комбинированным методам с обязательным объективным компонентом [14].

#### **ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СИАЛОРЕИ**

Диагностика хронической сиалореи у детей с ДЦП представляет собой многоэтапный процесс, требующий тщательной оценки различных проявлений этого сложного состояния. Современные диагностические протоколы, основанные на последних исследованиях, подчёркивают необходимость комплексного подхода, сочетающего субъективные и объективные методы оценки [15].

Первым и наиболее важным этапом диагностики является детальный клинический осмотр и сбор анамнеза [16]. Врач должен обратить особое внимание на время появления первых симптомов слюнотечения, его динамику в течение дня и в различных ситуациях (во время сна, приёма пищи, занятий): так, у 78% детей с ДЦП отмечается усиление сиалореи при концентрации внимания или физической нагрузке [17]. Не менее важна оценка сопутствующих симптомов, таких как затруднения при глотании, эпизоды поперхивания, изменение голоса, которые могут указывать на риск аспирации [8]. Клинический осмотр включает несколько ключевых аспектов: тщательная оценка оральной моторики позволяет выявить характерные для ДЦП нарушения (недостаточное смыкание губ наблюдается у 68% пациентов, ограниченная подвижность языка — у 54%, нескоординированные жевательные движения — у 61%). Исследование глотательного рефлекса проводится с подсчётом частоты спонтанных глотаний: в норме ребёнок совершает около 1–2 глотательных движений в минуту, тогда как при ДЦП этот показатель может снизиться до 1 глотательного акта за 3–5 минут [18].

Инструментальные методы диагностики занимают важное место в современном обследовании. Золотым стандартом в оценке всех фаз глотательного акта считается видеофлюороскопическое исследование глотания [19]. Как показало исследование Р.Н. Jongerius и соавт., этот метод особенно важен для выявления «немых» аспираций, которые встречаются у 28% детей с ДЦП и часто остаются незамеченными при обычном осмотре [20].

Ультразвуковое исследование слюнных желёз позволяет оценить их размеры, структуру и васкуляризацию: у 65% детей с длительной сиалореей отмечается увеличение объёма желёз на 23–28%. Ультразвуковое исследование проводят с целью убедиться в правильности внутривенной инъекции, снизить риск

экстрагландулярной диффузии токсина [21] и, таким образом, предотвратить серьёзные последствия у пациентов с ослабленными мышцами, поскольку ботулотоксин, вводимый в поднижнечелюстные железы, может диффундировать в мышцы рта или глотки и вызывать нарушения глотания. Диффузия может быть вызвана введением слишком большого количества токсина по сравнению с объёмом железы или случайной инъекцией за пределы железы, также имеют место случаи неинфекционного (реактивного) паротита, когда инъекция токсина сочетается с недостаточной гидратацией или механическим повреждением железы при манипуляции [22]. Ультразвуковая диагностика позволяет сделать инъекцию так, чтобы она была строго интрагландулярной, с дозами, адаптированными к размеру паренхимы, в отличие от диагностики, основанной только на пальпации желёз. На практике М. Mailly и соавт. уменьшали дозы, вводимые в подчелюстные железы, когда они находились в состоянии гипотрофии, и не вводили, когда подчелюстные железы были атрофированы [21].

В настоящее время инъекции ботулинического токсина в слюнные железы, продемонстрировавшие эффективность в многочисленных исследованиях, принято считать главным средством лечения слюнотечения [23]. У 46% пациентов во время лечения выявлено общее уменьшение размеров слюнных желёз (гипотрофия или атрофия, при этом атрофия слюнных желёз не является критерием эффективности лечения) [24].

Дифференциальная диагностика требует исключения других возможных причин повышенного слюнотечения. Как подчёркивают К. Scott и соавт., в 12% случаев за сialореею могут ошибочно принимать проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, инфекции ротоглотки или побочные эффекты лекарственной терапии, в связи с чем при атипичном течении рекомендуется проведение дополнительных исследований (рН-метрия, бактериологические анализы, аллергопробы) [25].

Особое значение в современной диагностике придаётся оценке влияния сialорееи на качество жизни. Специальные опросники для родителей (например, Drooling Impact Scale) позволяют оценить, как слюнотечение влияет на повседневную активность ребёнка, его социальные взаимодействия и эмоциональное состояние [26]. Исследование N. Thomas-Stonell и соавт. показало, что включение таких оценок в диагностический процесс помогает лучше понять реальные потребности пациента и его семьи [27]. Современные тенденции в диагностике, по данным последних исследований М. McInerney и соавт., включают разработку инновационных подходов: мобильных приложений для длительного мониторинга симптомов, компьютерных систем анализа видеозаписей с использованием искусственного интеллекта, комплексных диагностических алгоритмов, учитывающих все аспекты состояния [28]. Из этого следует, что диагностика должна

быть мультидисциплинарной: оптимальная оценка состояния требует участия команды специалистов — невролога, педиатра, логопеда, реабилитолога, а при необходимости гастроэнтеролога и отоларинголога. По нашему мнению, комплексный подход позволяет получить полную картину нарушений и разработать эффективное лечение сialорееи.

### **Стандартизированные шкалы и их достоверность в диагностике сialорееи**

Стандартизированные шкалы оценки тяжести сialорееи стали неотъемлемой частью диагностического процесса.

#### *Измерение нестимулированного потока слюны*

Методика измерения нестимулированного потока слюны (unstimulated Salivary Flow Rate, uSFR, в г/мин) производится следующим образом: пациенту необходимо воздержаться от приёма любой пищи или напитков (за исключением воды) за час до сеанса тестирования. Пациенту рекомендуется прополоскать рот несколько раз дистиллированной водой, а затем расслабиться на 5 минут перед измерением слюнотечения. До и во время сбора пациент должен приложить все усилия, чтобы свести к минимуму движения, особенно движения рта. Перед началом теста пациента просят сглотнуть, чтобы очистить рот от слюны. Затем пациент должен наклонить голову вперёд над пробиркой или воронкой (врач демонстрирует, как нужно). Рот пациента при выполнении теста слегка приоткрыт, чтобы дать слюне стечь в трубку, глаза открыты. По окончании времени сбора всю оставшуюся во рту слюну выплюнуть в пробирку (сплёвывать слюну в предварительно взвешенный контейнер/пробирку). Для удобства возможно также использование адсорбирующих валиков [29].

Сбор длится 5–10 минут (обычно 10 минут для большей точности).

Нестимулированный поток слюны измеряют по формуле: Масса слюны (г) / Время сбора (мин), где показатели <0,1 г/мин интерпретируют как гипосаливацию (сухость во рту), >0,3 г/мин — как гиперсаливацию (повышенное слюноотделение), а показатели в пределах 0,1–0,3 г/мин являются нормой.

Процедура не подходит для маленьких детей, в связи с чем у пациентов в возрасте до 5 лет скорость нестимулированного слюнного потока не оценивается.

#### *Шкала интенсивности и частоты слюнотечения*

Наиболее широко применяется шкала интенсивности и частоты слюнотечения (Drooling Frequency and Severity Scale, DSFS), предложенная N. Thomas-Stonell и J. Greenber в 1988 году, которая позволяет количественно оценить проблему. По данным исследований, использование таких шкал повышает объективность диагностики на 40% по сравнению с обычным клиническим описанием [30, 31].

Оценка слюнотечения равна сумме оценок интенсивности и частоты.

Оценки по шкале интенсивности слюнотечения имеют следующую интерпретацию: 1 — никогда не течёт; 2 — лёгкое слюнотечение (только губы мокрые); 3 — умеренное (слюна достигает губ и подбородка); 4 — сильное (слюна капает с подбородка на одежду); 5 — обильное (слюнотечение с тела на предметы). Оценки по шкале частоты слюнотечения: 1 — слюнотечение отсутствует; 2 — иногда течёт; 3 — часто течёт; 4 — постоянное слюнотечение.

#### Оценка достоверности шкал слюнотечения

Целью нашего исследования являлась оценка достоверности шкал слюнотечения, подтверждённых большими систематическими обзорами. Представляем оценку корреляции показателя слюнотечения (Drooling Quotient, DQ) в исследовании E. Sforza и соавт. с участием 40 пациентов [32]. У всех детей измеряли коэффициент слюноотделения (DQ), регистрируя наличие или отсутствие слюны каждые 15 секунд в течение 10 минут. Коэффициент слюнотечения выражали в процентах от наблюдаемых случаев слюнотечения (количество 15-секундных интервалов за 10 минут). Пациентам проведены по два измерения (по 10 минут каждое), которые были усреднены. Аналогичное тестирование повторяли в течение следующих 5 минут, при этом ребёнок сначала находился в положении сидя, в покое (слушал книгу, смотрел мультфильм), затем в течение 5 минут проявлял активную деятельность. Оценку корреляции показателя слюнотечения (DQ, %) определяли по формуле (Количество интервалов со слюнотечением / Общее количество интервалов × 100%) с последующей интерпретацией степени слюнотечения: 0–5% — минимальное/отсутствует; 5–10% — лёгкое (редкие эпизоды); 10–20% — умеренное (периодическое); 20–30% — выраженное (частые эпизоды); >30% — тяжёлое (почти постоянное).

Для пятиминутного коэффициента слюнотечения (5-Minute Drooling Quotient, DQ5) большинство свойств измерений в контрольном списке были оценены положительно с общей оценкой «очень хорошо». Пятиминутный коэффициент слюнотечения во время

активности (5-Minute Drooling Quotient during activities) был более дискриминантным для тяжести слюнотечения, чем 5-минутный коэффициент слюнотечения в покое (5-Minute Drooling Quotient at rest), с точкой отсечения 18%, указывающей на постоянное слюнотечение. Критериальная валидность была рассчитана для DQ5, показав положительную сильную корреляцию между DQ5 и DQ. Что касается межэкспертной надёжности, DQ5 показал более высокую корреляцию между оценками наблюдателей.

Объективный количественный показатель DQ5 сравнили также со шкалой интенсивности и частоты слюнотечения (DSFS) и количеством смен слюнявчиков за день. Предполагается, что существует значительная положительная корреляция между этими методами оценки.

Используя проспективно собранную базу данных о 155 детях сравнивали коэффициент слюноотделения (DQ) (проводился в течение двух 10-минутных сеансов), шкалу интенсивности и частоты слюнотечения DSFS (по оценке родителей или лиц, осуществляющих уход) и число использованных слюнявчиков (по сообщениям родителей или лиц, осуществляющих уход). Результаты показали, что существует высокая степень соответствия между коэффициентом слюнотечения (DQ) и шкалой интенсивности и частоты появления слюнотечения (DSFS), однако без существенной корреляции. Было доказано, что шкала тяжести и частоты слюнотечения (DSFS) является быстрым и точным средством измерения слюнотечения, которое может быть использовано для наблюдения за динамикой лечения слюнотечения, особенно у пациентов, которые не могут пройти оценку коэффициента слюнотечения [13]. Высокая корреляция DQ и DSFS подтверждает, что опросник DSFS (субъективная оценка родителями) объективно отражает тяжесть слюнотечения, измеренную инструментально (DQ) [32] (табл. 1).

Практические рекомендации для дальнейших исследований: разработка мобильного приложения для автоматизации заполнения DSFS родителями; изучение связи DSFS с объективными маркерами: поверхностная электромиография мышц рта необходима

**Таблица 1. Сравнение шкал DQ и DSFS и частоты смены нагрудников**

**Table 1. Comparison of the DQ and DSFS scales and frequency of bibs changing**

Метод оценки Evaluation method	Применимость Applicability	Ограничения Restrictions
DQ (Drooling Quotient)	Полуколичественный наблюдательный метод Semi-quantitative observational method	Трудоёмкий, требует оборудования Labor-intensive, requires equipment
DSFS (Drooling Frequency and Severity Scale)	Оптimalен для клинической практики: быстрый, валидный Optimal for the clinic: fast, valid	Субъективность родительских оценок Subjectivity of parental assessments
Смена слюнявчиков Counting bibs	Не рекомендован как индикатор Not recommended as an indicator	Низкая точность, зависимость от внешних факторов: субъективность ухода (родители могут менять слюнявчики «на опережение») Low accuracy, dependence on external factors: subjectivity of care (parents can change bibs «in advance»)

разработка стандартизированного протокола), частота глотания (видеофлюороскопия).

Исследование доказало клиническую ценность DSFS: шкала коррелирует с объективным методом (DQ), что экономит время при сохранении высокой точности, а также позволяет оценивать пациентов, для которых измерение коэффициента слюнотечения (DQ) недоступно.

Особое значение в современной диагностике придаётся оценке влияния специальных опросников для родителей (например, шкале S.M. Reid и соавт. Drooling Impact Scale, 2010), которые позволяют оценить, как слюнотечение влияет на повседневную активность ребёнка, его социальные взаимодействия

и эмоциональное состояние (табл. 2). При помощи этой шкалы оценивают влияние интенсивной и менее интенсивной логопедии на качество жизни детей с гиперсаливацией и их социальное окружение [33].

Обзорная информация по шкалам, используемых при сиалорее, приведена в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Из проанализированных крупных систематических обзоров мы сделали вывод, что универсальной шкалы для оценки слюнотечения не существует, и шкалы необходимо сочетать, чтобы обеспечить детальную оценку изменений слюнотечения.

**Таблица 2. Шкала значимости слюнотечения (The Drooling Impact Scale)**

**Table 2. Salivation Significance Scale (The Drooling Impact Scale)**

№ вопроса № questions	Вопрос Question
1	Как часто у Вашего ребёнка подтекает слюна? Никогда 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Постоянно How often does your child drool? Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always
2	Насколько выражено слюнотечение? Ребёнок сухой 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Профузное слюнотечение How much salivation? The child is dry 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Profuse salivation
3	Сколько раз в день Вам приходится менять ребёнку слюнявчики или другую одежду из-за слюнотечения? Однократно 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10 раз How many times a day do you have to change your child's bibs or other clothes because of drooling? Once 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 >10 times
4	Как часто от Вашего ребёнка пахнет слюной? Нечасто 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень часто How often does your child smell like saliva? Not often 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Very often
5	Какие повреждения кожи возникают у Вашего ребёнка из-за слюнотечения? Никаких 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Выраженная сыпь What skin lesions does your child develop due to drooling? None 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Severe rash
6	Как часто Вам приходится вытирать ребёнку рот из-за слюнотечения? Никогда 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Постоянно How often do you have to wipe your child's mouth because of drooling? Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always
7	Насколько Вашего ребёнка смущает избыточное слюнотечение? Не смущает 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень смущает How much does excessive drooling bother your child? Not bothered 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Very bothered
8	Как часто вам приходится стирать слюну ребёнка с игрушек, предметов мебели? Никогда 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Постоянно How often do you have to wipe your child's saliva off toys, furniture? Never 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Always
9	Насколько избыточное слюнотечение мешает повседневной активности ребёнка? Нисколько 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень мешает How much does excessive drooling interfere with your child's daily activities? Not at all 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Very much so
10	Насколько избыточное слюнотечение у ребёнка нарушает Вашу повседневную жизнь и жизнь других членов семьи? Нисколько 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Очень мешает How much does your child's excessive drooling disrupt your daily life and the lives of other family members? Not at all 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Very disruptive
Сумма баллов Sum of points	

**Таблица 3. Обзорная таблица по шкалам, используемым при сialоррее (сравнение шкал mTDS, GICS, DIS, DSFS, DQ, uSFR)**  
**Table 3. Overview table of scales used for sialorrhea (comparison of scales mTDS, GICS, DIS, DSFS, DQ, uSFR)**

Параметр Parameter	mTDS (Modified Teacher's Drooling Scale)	GICS (Global Impression of Change Scale)	DIS (Drooling Impact Scale)	DSFS (Drooling Severity and Frequency Scale)	DQ (Drooling Quotient) 30 min	uSFR (unstimulated Salivary Flow Rate)
Отличительная особенность Distinctive feature	Текущая тяжесть в школе Current Severity at School	Динамика изменений Dynamics of changes	Влияние на повседневную активность ребёнка и родителя Impact on daily activities of child and parent	Интенсивность + частота Intensity + frequency	Количественный / наблюдательный метод Quantitative / observational	Физиологический показатель слюноотделения Physiological indicator of salivation
Оценивающий Evaluator	Учитель Teacher	Родитель / врач Parent / doctor	Родитель Parent	Родитель Parent	Клиницист / исследователь Clinician / researcher	Клиницист / лаборант Clinician / laboratory assistant
Структура Evaluator	9-балльная (1–9) 9-point (1–9)	7-балльная (от -3 до +3) 7-point (-3 to +3)	10 вопросов 10 questions	2 короткие шкалы 2 short scales	Время слюнотечения (в %) (видеозапись 5–10–30 мин) % of time salivating (video recording 5–10–30 min)	Количество слюны за время (г/мин или мл/мин) Amount of saliva over time (g/min or ml/min)
Временные рамки Time frame	Текущий момент Current Moment	До / после лечения Before / after treatment	Последние 2–4 нед. Last 2–4 weeks	Последняя неделя Last week	Моментальная оценка (во время теста) Momentary assessment (during the test)	5–10–15 мин (сбор в покое) 5–10–15 min (collected at rest)
Ключевые показатели Key indicators	Сухость губ / одежды Частота вытирания Dryness of lips / clothes Frequency of wiping	Субъективное улучшение / ухудшение Subjective improvement / worsening	Физические последствия Социальное воздействие Physical consequences Social impact	Тяжесть (1–5) Частота (1–4) Severity (1–5) Frequency (1–4)	Число эпизодов слюнотечения / время Number of salivating episodes / time	Объём нестимулированной слюны Volume of unstimulated saliva
Преимущества Advantages	Объективность Школьный контекст Objectivity School context	Чувствительность к изменениям Простота Sensitivity to changes Ease	Комплексность Выявление скрытых проблем Comprehensiveness Identification of hidden problems	Быстрота Охват двух параметров Speed Covers two parameters	Высокая точность Независимость от субъективных оценок High accuracy Independence from subjective assessments	Прямое измерение, объективность, полезен при гиперсаливации Direct measurement, objective, useful for hypersalivation
Ограничения Limitations	Только школьная среда Зависит от учителя School environment only Dependent on teacher	Субъективность Нет абсолютных значений Subjectivity No absolute values	Длительное заполнение Субъективная оценка Long-term completion Subjective assessment	Субъективность Менее детальная, чем DIS Subjectivity Less detailed than DIS	Трудоёмкость Требует оборудования (видеокамера) Не отражает качество жизни Labor-intensive Requires equipment (video camera) Does not reflect quality of life	Не отражает качество жизни, требует лабораторных условий Does not reflect quality of life, requires laboratory conditions
Время выполнения теста Test execution time	1–2 мин 1–2 min	1 мин 1 min	10–15 мин 10–15 min	2–3 мин 2–3 min	5–10–30 мин 5–10–30 min	5–10–5 мин 5–10–5 min

**Таблица 3.** Продолжение  
**Table 3.** Continuation

Параметр Parameter	mTDS (Modified Teacher's Drooling Scale)	GICS (Global Impression of Change Scale)	DIS (Drooling Impact Scale)	DSFS (Drooling Severity and Frequency Scale)	DQ (Drooling Quotient) 30 min	uSFR (unstimulated Salivary Flow Rate)
Применение Application	Школьный скрининг Оценка в учебной среде School screening Assessment in the learning environment	Клинические исследования Оценка лечения Clinical studies Treatment evaluation	Комплексная реабилитация Долгосрочное наблюдение Comprehensive rehabilitation Long-term observation	Первичная оценка Мониторинг терапии Initial assessment Therapy monitoring	Научные исследования (30 мин) Валидация других шкал Точная оценка тяжести Scientific research (30 min) Validation of other scales Accurate assessment of severity	Диагностика гипо- / гиперсаливации, контроль лечения Diagnosis of hypo- / hypersalivation, monitoring of treatment
Валидность Validity	$r=0,78$ (видео подтверждение) (video confirmation)	Золотой стандарт для динамики заболеваний Gold standard for disease dynamics	$r=0,82$ с DSFS, $r=0,71$ с DQ $r=0,82$ with DSFS $r=0,71$ with DQ	Высокая корреляция с объективными методами High correlation with objective methods	Для объективных измерений For objective measurements	Коррелирует с DQ, но не учитывает социальные аспекты Correlates with DQ, but does not take into account social aspects

Так, шкала общего впечатления об изменениях (Global Impression of Change Scale, GICS) может дать ложноположительный результат из-за эффекта плацебо у родителей.

У опросника по оценке влияния сialорей на качество жизни родителей и детей с неврологическими заболеваниями (Drooling Impact Scale, DIS), по нашему мнению, также имеются недостатки (оценка может зависеть от субъективных факторов оценивающего — его настроения, отсутствия заинтересованности, мотивации и др.), но этот опросник необходим для уточнения примерного психологического комфорта и качества жизни детей/социального окружения.

Шкала mTDS (Modified Teacher's Drooling Scale) была создана для оценки слюнотечения в школе учителем, актуальна в условиях школьного обучения, где учитель может не иметь достаточной подготовки для точной оценки заболевания, однако необходима видеофиксация слюнотечения (без этого шкала становится такой же субъективной). Эту шкалу можно рекомендовать к использованию не только в школе, но и в повседневной деятельности для оценки родителями или опекуном.

Коэффициент DQ 30 минут на данный момент остаётся самым достоверным в оценке тяжести гиперсаливации, но не отражает качества жизни пациента.

Исследование доказало клиническую ценность шкалы DSFS, которая коррелирует с количественным показателем DQ. Шкала экономит время при сохране-

нии высокой точности, а также позволяет оценивать пациентов, для которых измерение DQ в это время недоступно из-за рутинных проблем.

Нами установлен также пробел в валидации: пока только одна шкала DQ коррелирует с объёмом слюны (г/мин), в связи с чем возникшие сложности в сопоставлении данных могут отразиться на результатах исследований. Исследователи отмечают также, что это полуквантитативная оценка слюнотечения.

Измерение нестимулированного потока слюны (uSFR) клинически значимо при подборе антихолинэргических препаратов и оценке риска аспирации, а также является золотым стандартом контроля гиперсаливации при использовании инкоботулотоксина А в терапии.

Для скрининга рекомендуется шкала DSFS, среди преимуществ которой высокая корреляция с DQ ( $r > 0,8$ ), быстрое заполнение (1–2 минуты) и охват тяжести и частоты слюнотечения.

При отслеживании динамики показателей во время лечения как при углублённой оценке (DQ 10/30 минут совместно с видеозаписью ребёнка в положении сидя в покое и сидя в игре), так и скрининговых методах оценки (GICS, DIS) необходимо учитывать риск ложноположительных оценок родителей. Даже у здоровых людей слюноотделение характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью [34].

В настоящее время количество исследований, систематически сопоставляющих показатели продукции слюны и показатели качества жизни, недостаточно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы считаем, что на сегодняшний день тесты, предложенные в этом обзоре, являются единственным инструментом, отображающим картину заболевания и количественного измерения слюнотечения. Сочетание как количественных показателей, так и анкет родителей/опекунов может обеспечить адекватное измерение сиалореи у детей.

Инструментальное исследование слюнных желёз и механизма акта глотания служит дополнительным объективным критерием эффективности лечения слюнотечения у детей с церебральным параличом. По нашему мнению, необходима смена установки в оценке гиперсаливации — от субъективных шкал к комбинированным методам с обязательным объективным компонентом. Возможно, разработка мобильных приложений для длительного мониторинга симптомов, использование компьютерных систем анализа видеозаписей с помощью искусственного интеллекта, комплексных диагностических алгоритмов, учитывающих все нюансы состояния, могли бы упростить оценку гиперсаливации, а также сделать её более точной.

При рутинном исследовании пациентов, на наш взгляд, наиболее оптимальной шкалой является шкала DSFS, преимущества которой заключаются в высокой корреляции с DQ ( $r > 0,8$ ), быстром заполнении (1–2 минуты), возможности охватить тяжесть и частоту совместно со шкалой DIS. Необходимо учиты-

вать риск ложноположительных оценок родителей, также дополнять оценкой динамики лечения, если оно проводится.

Исследование показало, что использовать коэффициент DQ 30 минут при проведении научных исследований наиболее удобно благодаря его объективности, что совместно с измерением нестимулированного потока слюны (uSFR) позволяет получить максимально точную оценку гиперсаливации, особенно при терапии инкоботулотоксином А.

Мы считаем, что использование метода uSFR в клинической практике на данный момент является золотым стандартом оценки гиперсаливации, что в комплексе с применением шкал DQ, DIS, DSFS, долгосрочным наблюдением за динамикой лечения и психоэмоциональным состоянием родителей/пациента в зависимости от методики лечения является наиболее оптимальным подходом к контролю гиперсаливации.

Важно отметить, что диагностика должна иметь междисциплинарный характер: для наиболее точной оценки состояния необходим совместный анализ команды специалистов, включая невролога, педиатра, логопеда и реабилитолога, а в отдельных случаях гастроэнтеролога и отоларинголога. Такой всесторонний подход, по нашему мнению, позволяет наиболее полно выявить характер нарушений и подобрать оптимальную схему коррекции сиалореи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Захаров Д.В., Кокарева Д.Д. Коморбидность сиалореи и депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона, их взаимное влияние на выраженность симптоматики и успех проводимой терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):105–111. [Zakharov DV, Kokareva DD. Comorbidity of sialorrhea and depression in patients with Parkinson's disease, their mutual influence on the severity of symptoms and the success of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):105–111]. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-105-111 EDN: BQRNUM
2. Van der Burg JJ, Didden R, Jongerius PH, Rotteveel JJ. Behavioral treatment of drooling: a methodological critique of the literature with clinical guidelines and suggestions for future research. *Behav Modif*. 2007;31(5):573–94. doi: 10.1177/0145445506298723
3. Jost WH, Steffen A, Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxin A in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Exp Rev Neurother*. 2021;21(10):1059–1068. doi: 10.1080/14737175.2021.1979959
4. Heikel T, Patel S, Ziai K, et al. Botulinum toxin A in the management of pediatric sialorrhea: a systematic review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132(2):200–206. doi: 10.1177/00034894221078365
5. Зерчанинова Е.И., Гагарина Е.М., Евдокимов В.В. *Физиология челюстно-лицевой области: учебное пособие по нормальной физиологии*. Под ред. В.И. Банькова. Екатеринбург, 2009. 136 с. [Zerchaninova EI, Gagarina EM, Evdokimov VV. *Physiology of the maxillofacial region: a textbook on normal physiology*. Bankov VI, editor. Ekaterinburg; 2009. 136 p. (In Russ.)]
6. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., и др. Сиалорея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):398–406. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Kharimova NM, et al. Drooling in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum toxin A treatment. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(4):398–406]. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420 EDN: UMTZNZ
7. Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD008624. doi: 10.1002/14651858.CD008624
8. Oad H, Maltezeanu A, da Silva SD, Daniel SJ. Onabotulinum toxin A (BoNT-A) for drooling in children: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2024;134(7):3012–3017. doi: 10.1002/lary.31277
9. Lang IM. Coordination of pharyngeal and esophageal phases of swallowing. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(4):397–406. doi: 10.5056/jnm24003
10. Roehm CE, Schoem SR. Drooling and salivary aspiration. In book: *Pediatric otolaryngology for primary care*. 2020. P. 409–422. doi: 10.1542/9781610024013-part05-ch20
11. Wahyuni LK. Multisystem compensations and consequences in spastic quadriplegic cerebral palsy children. *Front Neurol*. 2023;13:1076316. doi: 10.3389/fneur.2022.1076316
12. Unes S, Tuncdemir M, Ozal C, et al. Relationship among four functional classification systems and parent interpreted intelligence level in children with different clinical types of cerebral palsy. *Dev Neurorehabil*. 2022;25(6):410–416. doi: 10.1080/17518423.2022.2051629
13. Rashnoo P, Daniel SJ. Drooling quantification: correlation of different techniques. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1201–1205. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.05.010
14. Riva A, Federici C, Piccolo G, et al. Exploring treatments for drooling in children with neurological disorders. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(2):179–187. doi: 10.1080/14737175.2021.1855146
15. Reid SM, McCutcheon J, Reddihough DS, Johnson H. Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with

- cerebral palsy: a population study. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):1032–1036. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04382.x
16. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., и др. Обновленный и дополненный российский консенсус по применению многоуровневых инъекций абоботулинотоксина А у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):125–133. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, et al. Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):125–133]. doi: 10.14412/2074-2711-2024-6-125-133 EDN: WTYXEP
  17. Olsson SE, Chorney SR, Brown AT, et al. The role of speech therapy in sialorrhea management and quality of life: a retrospective study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2025;10(1):e70105. doi: 10.1002/lio2.70105
  18. Blasco P. Prevalence and predictors of drooling. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(11):970. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04412.x
  19. Boaden E, Nightingale J, Bradbury C, et al. Clinical practice guidelines for videofluoroscopic swallowing studies: a systematic review. *Radiography (Lond)*. 2020;26(2):154–162. doi: 10.1016/j.radi.2019.10.011
  20. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, et al. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology*. 2004;63(8):1371–1517. doi: 10.1212/01.wnl.0000142040.57474.a6
  21. Mailly M, Rebours C, Koskas P, et al. Interests of the ultrasound-guidance in the treatment of drooling through botulinum toxin injections, our experience over 10 years. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017;118(1):5–10. (In French). doi: 10.1016/j.jormas.2016.12
  22. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, et al. Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(2):93–96. doi: 10.1016/j.clineuro.2003.10.012
  23. Hong J, Rha DW, Cha JM. Ultrasound-guided salivary gland interventions: clinical application of intraglandular botulinum toxin injections. *Clin Pain*. 2025;24(1):68–74. doi: 10.35827/cp.2025.24.1.68
  24. Cardona I, Saint-Martin C, Daniel SJ. Effect of recurrent onabotulinum toxin A injection into the salivary glands: an ultrasound measurement. *Laryngoscope*. 2015;125(10):E328–32. doi: 10.1002/lary.25222
  25. Scott K, Shannon R, Roche-Green A. Management of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med*. 2016;19(1):110–111. doi: 10.1089/jpm.2015.0360
  26. Bard-Pondarré R, Roumenoff F, Julien C, et al. Validity, reliability and responsiveness to change of the French version of the drooling impact scale. *Disabil Rehabil*. 2022;44(5):788–794. doi: 10.1080/09638288.2020.1777471
  27. Thomas-Stonell N, Oddson B, Robertson B, Rosenbaum P. Validation of the focus on the outcomes of communication under six outcome measure. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):546–552. doi: 10.1111/dmcn.12123
  28. McInerney M, Reddihough DS, Carding PN, Imms C. Drooling in children with neurodisability: a survey of Australian speech-language pathologists' practice. 2020;22(5):601–609. doi: 10.1080/17549507.2020.1729860
  29. Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(Suppl):35S–40S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0353
  30. Zamani SM, Naderifar E, Torabi MH, Kamali M. Non-medical treatments of drooling by speech and language pathologists in cerebral palsy children: a systematic review. *J Iranian Medical Council*. 2024. doi: 10.18502/jimc.v7i4.16622
  31. Perinelli MG, Riva A, Federici C, et al. Comparing subjective scales for rating drooling: a pilot, bicentric study. *Int J Neurorehabil*. 2022;9(8):2–6. doi: 10.37421/2376-0281.2022.9.478
  32. Sforza E, Onesimo R, Leoni C, et al. Drooling outcome measures in paediatric disability: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2575–2592. doi: 10.1007/s00431-022-04460-5
  33. Olsson SE, Chorney SR, Brown AT, et al. The role of speech therapy in sialorrhea management and quality of life: a retrospective study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2025;10(1):e70105. doi: 10.1002/lio2.70105
  34. Ghezzi EM, Lange LA, Ship JA. Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *J Dent Res*. 2000;79(11):1874–1878. doi: 10.1177/00220345000790111001

### Сведения об авторах

**Морошек Екатерина Александровна**, невролог, заведующая отделением реабилитации детей медицинского центра «Клиника доктора Бальберта», 620073, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>, e-mail: moroshek\_kdb@mail.ru

**Агранович Олег Виленович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, 355017, Ставрополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>, e-mail: oagranovich@yandex.ru

**Качесова Анастасия Анатольевна**, врач-невролог медицинского центра «Клиника доктора Бальберта», 620073, Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9065-7388>, e-mail: k-an-an@inbox.ru

**Близгарев Владислав Алексеевич**, врач-невролог медицинского центра «Санterra», 355005, Ставрополь, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-6967-5623>, e-mail: bersalier1992@gmail.com

### Information about the authors

**Ekaterina A. Moroshek**, neurologist Head of the Children's Rehabilitation Department of the Dr. Balbert Clinic, 620073, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>, e-mail: moroshek\_kdb@mail.ru

**Oleg V. Agranovich**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurorehabilitation of Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>, e-mail: oagranovich@yandex.ru

**Anastasiia A. Kachesova**, neurologist of the Dr. Balbert's Clinic medical center, 620073, Ekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9065-7388>, e-mail: k-an-an@inbox.ru

**Vladislav A. Blizgarev**, neurologist of Santerra medical center, 355005, Stavropol, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-6967-5623>, e-mail: bersalier1992@gmail.com

## Клинические случаи



Читать онлайн  
Read online

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ  
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Бурыкина Ю.С.<sup>1</sup>, Гандаева Л.А.<sup>1</sup>, Давыдова Ю.И.<sup>1</sup>, Глоба О.В.<sup>1</sup>, Савельев О.П.<sup>1</sup>,  
Сильнова И.В.<sup>1</sup>, Пушков А.А.<sup>1</sup>, Басаргина Е.Н.<sup>1,2</sup>, Савостьянов К.В.<sup>1</sup>

### Дилатационная кардиомиопатия в структуре семейной формы *TOP3A*-обусловленного Блум-подобного синдрома

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

Блум-подобный синдром — редкое аутомно-рецессивное заболевание, обусловленное нуклеотидными вариантами гена *TOP3A*; характеризуется схожими с синдромом Блума клиническими проявлениями, включающими характерный фенотип лица, задержку физического развития, но отличается более частым развитием дилатационного фенотипа кардиомиопатии. Данные синдромы относятся к группе наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением репарации ДНК. Учитывая наличие единичных клинических случаев с преимущественной задержкой физического развития, подробное описание течения дилатационной кардиомиопатии является значимым для понимания заболевания и оптимизации медикаментозного лечения.

Приводим описание клинического течения и особенностей ведения ребёнка с гомозиготной мутацией *c.2264\_2265delinsT* в гене *TOP3A*, обследованного на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Проведён анализ данных анамнеза, в том числе семейного, результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики и молекулярно-генетического исследования, выполненного с использованием технологии прямого секвенирования по Сэнгеру.

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременной диагностики заболевания, высокую частоту кардиальных проявлений, особенно неуклонно прогрессирующее, фатальное течение дилатационной кардиомиопатии.

В детском возрасте дилатационный фенотип кардиомиопатии может выступать доминирующим и жизнеугрожающим проявлением *TOP3A*-ассоциированного Блум-подобного синдрома. Учитывая риск внезапного и агрессивного течения дилатационной кардиомиопатии, выявление мутаций в гене *TOP3A* у детей с задержкой роста и характерным «птичьим» фенотипом имеет важное прогностическое значение. Улучшение прогноза требует ранней диагностики, включая пренатальную в семьях высокого риска, разработки патогнетической терапии и междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия; Блум-подобный синдром; дети; ген *TOP3A*.

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 1975 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 10 от 28.08.2020). Родители пациента подписали добровольное информированное согласие.

**Для цитирования:** Бурыкина Ю.С., Гандаева Л.А., Давыдова Ю.И., Глоба О.В., Савельев О.П., Сильнова И.В., Пушков А.А., Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. Дилатационная кардиомиопатия в структуре семейной формы *TOP3A*-обусловленного Блум-подобного синдрома. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(1): 60–68. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-209>

**Для корреспонденции:** Бурыкина Юлия Сергеевна, e-mail: [julia1907925@yandex.ru](mailto:julia1907925@yandex.ru)

#### Вклад авторов:

Бурыкина Ю.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;  
Гандаева Л.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;  
Давыдова Ю.И., Глоба О.В., Савельев О.П., Сильнова И.В., Пушков А.А. — сбор и обработка материала, редактирование текста;  
Басаргина Е.Н., Савостьянов К.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.  
Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

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

**Благодарность.** Авторы благодарят семью пациента за поддержку нашего исследования. Авторы выражают благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России д-ру мед. наук, профессору А.П. Фисенко за поддержку и техническую помощь в осуществлении данной работы. Авторы благодарят весь коллектив ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за возможность междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Поступила 20.02.2026

Принята к печати 27.03.2026

Опубликована 31.03.2026

#### Обоснование

Синдром Блума представляет собой редкое аутомно-рецессивное наследственное заболевание и характеризуется комплексом признаков, включающих задержку роста и дефицит массы тела, неврологические симптомы, долихоцефалию (специфический

птицеподобный фенотип лица), микрогнатию, выступающий тонкий нос, низкопосаженные оттопыренные ушные раковины. Характерны также наличие телеангиэктазий, нарушение слуха, иммунодефицит, гипогонадизм и повышенная предрасположенность к развитию злокачественных новообразований раз-

Yulia S. Burykina<sup>1</sup>, Leila A. Gandaeva<sup>1</sup>, Iuliia I. Davydova<sup>1</sup>, Oksana V. Globa<sup>1</sup>, Oleg P. Savelev<sup>1</sup>,  
Irina V. Silnova<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Elena N. Basargina<sup>1,2</sup>, Kirill V. Savostyanov<sup>1</sup>

## Dilated cardiomyopathy in the structure of a familial form of *TOP3A*-related Bloom-like syndrome

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Bloom-like syndrome is a rare autosomal recessive disorder caused by nucleotide variants in the *TOP3A* gene. It is characterized by clinical manifestations similar to Bloom syndrome, including a characteristic facial phenotype and physical development delay, but differs in the more frequent development of a dilated cardiomyopathy. These syndromes belong to the group of hereditary diseases associated by impaired DNA repair. Given the existence of isolated clinical cases with a predominant description of characteristic physical development delay, a detailed description of the course of dilated cardiomyopathy is significant for understanding the disease and optimizing medical treatment.

Here is a description of the clinical course and features of the child's management with a homozygous mutation *c.2264\_2265delinsT* in the *TOP3A* gene, examined at the cardiology department of the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation. An analysis of anamnesis data, including family history, results of clinical, laboratory, instrumental diagnostic methods, and molecular genetic testing performed using Sanger direct sequencing technology, was conducted.

A literature review of patients with mutations in the *TOP3A* gene was conducted. The presented clinical case demonstrates the importance of timely diagnosis of the disease, the high frequency of cardiac manifestations, particularly the steadily progressive and fatal course of dilated cardiomyopathy.

In childhood, dilated cardiomyopathy can be a dominant and life-threatening manifestation of *TOP3A*-associated Bloom-like syndrome. Given the risk of a sudden and aggressive course of dilated cardiomyopathy, identifying mutations in the *TOP3A* gene in children with physical development delay and a characteristic «bird-like» facies has important prognostic value. Improving the prognosis requires early diagnosis, including prenatal diagnosis in high-risk families, the development of pathogenetic therapy, and a multidisciplinary approach to patient management.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy; Bloom-like syndrome; children; *TOP3A* gene.

**Compliance with ethical standards.** The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of 1975 and was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 10, dated August 28, 2020). Informed consent was obtained from all participants or their legal representatives.

**For citation:** Burykina Yu.S., Gandaeva L.A., Davydova Iu.I., Globa O.V., Savelev O.P., Silnova I.V., Pushkov A.A., Basargina E.N., Savostyanov K.V. Dilated cardiomyopathy in the structure of a familial form of *TOP3A*-related Bloom-like syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (1): 60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-209>

**For correspondence:** Yulia S. Burykina, e-mail: [julia1907925@yandex.ru](mailto:julia1907925@yandex.ru)

### Contribution:

Burykina Yu.S., concept and design of the study, collection and processing of material, text writing and editing;

Gandaeva L.A., collection and processing of material, text writing and editing;

Globa O.V., Savelev O.P., Silnova I.V., Davydova Iu.I., Pushkov A.A., collection and processing of material, text editing;

Basargina E.N., Savostyanov K.V., concept and design of the study, text editing.

All co-authors — approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to the patient family for supporting our research. The authors would like to express their gratitude to MD, Professor A.P. Fisenko, Director of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for his support and technical assistance in implementation of this work. The authors would like to thank the entire staff of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation for the opportunity of interdisciplinary approach to patients' care.

Received: February 20, 2026

Accepted: March 27, 2026

Published: March 31, 2026

личной локализации. В старшем возрасте нередко развиваются сахарный диабет и прогрессирующая офтальмоплегия [1, 2].

Причиной развития синдрома Блума являются биллельные патогенные варианты в гене *BLM*, кодирующем фермент репарации ДНК — ReCQL3-хеликазу. Данный фермент совместно с ReCQ-опосредованными белками геномной нестабильности (RMI1, RMI2) и топоизомеразой III альфа (*TOP3A*) формируют белковый комплекс BTRR (*BLM-TOP3A-RMI1-RMI2*), играющий ключевую роль в сохранении стабильности

генома [1, 2]. Данный комплекс способствует растворению структур Холлидея, представляющих собой соединение из четырёх цепей нуклеиновых кислот, возникающих в процессе рекомбинации и репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Белок *TOP3A* в виде отдельной изоформы также функционирует в митохондриях, принимая участие в процессах удвоения мтДНК (репликации), разделения сцепленных дочерних молекул ДНК после репликации (декатенация) и распределении митохондрий между дочерними клетками при делении (сегрегация). Таким образом, нару-

шение функции белка *TOP3A*, как и белка *BLM*, приводит к формированию нестабильности генома [2–6].

Долгое время считалось, что синдром Блума развивается только вследствие дисфункции белка *BLM*. В 2018 году были описаны случаи синдрома Блума с полным спектром клинических проявлений, при которых не было найдено мутаций в гене *BLM*, но были идентифицированы гомозиготные и биаллельные мутации в гене *TOP3A*, что позволило установить новую нозологическую форму — *TOP3A*-обусловленный Блум-подобный синдром [2]. В отличие от синдрома Блума, *TOP3A*-обусловленная форма заболевания отличается более частым развитием быстропрогрессирующей дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с недостаточным ответом на медикаментозное лечение [7–10]. Стоит отметить, что незначительное снижение каталитической активности фермента *TOP3A* может привести к развитию более лёгкого заболевания — прогрессирующей наружной офтальмоплегии, относящейся в группе первичных митохондриальных патологий [2].

Большинство известных к настоящему времени случаев Блум-подобного синдрома ограничиваются преимущественно описанием характерной задержки физического развития, микроцефалии, иммунодефицита и предрасположенности к онкологическим заболеваниям, при этом спектр кардиальных проявлений изучен недостаточно. В данной статье мы представляем особенности течения редкого *TOP3A*-обусловленного Блум-подобного синдрома, сопровождающегося ДКМП, у ребёнка дошкольного возраста.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент прошёл комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее детальный анализ семейного анамнеза с акцентом на случаи кардиомиопатии и летальных исходов среди родственников. Обязательный диагностический алгоритм включал физикальное обследование сердечно-сосудистой системы с оценкой функционального класса хронической сердечной недостаточности по шкале Ross; стандартную эхокардиографию (ЭхоКГ); регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, включая суточное мониторирование; определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP; норма до 62 пг/мл), креатинфосфокиназы (КФК; норма до 140 ЕД/л), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ; норма до 3,4 нг/мл), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; норма до 295 ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма до 42 ЕД/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма до 40 ЕД/л), лактата (норма до 2,2 ммоль/л).

Молекулярно-генетическая диагностика проведена в лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с использованием технологии двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Выявлен-

ный вариант анализировали с помощью программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware) и российского руководства по интерпретации последовательностей ДНК человека [11].

#### О пациенте

Девочка, 4 года 4 месяца, госпитализирована в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в крайне тяжёлом состоянии, обусловленном симптомами хронической сердечной недостаточности IIБ–III стадии. В день поступления у девочки развилось гипогликемическое состояние на фоне длительного голодания с потерей сознания, судорожным синдромом (концентрация глюкозы крови 0,6 ммоль/л, лактата — 5,5 ммоль/л), в связи с чем ребёнок был направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии для купирования неотложного состояния.

**Анамнез жизни.** Ребёнок от соматически здоровых родителей, состоящих в родстве (троюродные брат и сестра); от первой беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении составила 2200 г, длина тела — 47 см. С рождения у ребёнка отмечаются сниженный и избирательный аппетит, мышечная слабость и задержка моторного и физического развития, частые респираторные инфекции.

**Семейный анамнез.** У двоюродных братьев (дети родной тётки по материнской линии) отмечались задержка физического развития (у младшего из братьев в 1 год 6 месяцев SDS роста -4, SDS веса -4,95, где SDS [Standard Deviation Score] — коэффициент стандартного отклонения), и особенности лицевого фенотипа, по поводу чего дети проходили обследование у эндокринолога. В возрасте старше одного года у обоих мальчиков диагностирована ДКМП с последующим летальным исходом в возрасте 2 и 3 лет соответственно. По данным ЭхоКГ и суточного мониторирования ЭКГ у младшего из сибсов отмечены увеличение конечного диастолического размера левого желудочка до 33 мм, снижение фракции выброса до 43%, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии с частотой сердечных сокращений 150 уд./мин. Результат генетического исследования младшего сибса выявил гомозиготный вариант *c.2264\_2265delinsT* в гене *TOP3A*; у родителей мальчиков, также состоящих в родственном браке (двоюродные тётка и племянник), этот вариант был подтверждён в гетерозиготном состоянии [12].

У пробанда также есть клинически здоровый родной сибс с отсутствием характерного для синдрома фенотипа лица, но сегрегационный семейный анализ не проводился по причине отказа родителей.

Согласно анализу предоставленной медицинской документации пробанда, в возрасте 1 года изменений на ЭхоКГ не выявлено, однако, несмотря на отягощённый семейный анамнез, задержку физического и моторного развития, особенности фенотипа, следующее обследование было инициировано в 4 года в связи

с жалобами на одышку и вялость. При госпитализации в стационар по месту жительства выявлены высокое значение NTproBNP (16506 пг/мл), синдром цитолиза (АСТ 71,2 Ед/л, АЛТ 83,6 Ед/л), пограничное снижение глюкозы (3,84 ммоль/л), признаки ДКМП (конечный диастолический размер левого желудочка 42 мм, левое предсердие 29 мм, правый желудочек 19 мм) со снижением сократительной способности (фракция выброса 38%) за счёт диффузного гипокинеза, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана II–III степени, недостаточность клапана лёгочной артерии I–II степени, лёгочная гипертензия (48–50 мм рт.ст.), сепарация листков перикарда за правыми отделами 4 мм. Нарушений ритма сердца не зарегистрировано; наблюдается устойчивая синусовая тахикардия со средней частотой сердечных сокращений 121 уд./мин. По данным ультразвукового исследования определяется наличие гидроторакса (до 90 мл с обеих сторон) и диффузных изменений паренхимы печени и почек.

Девочка направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для лечения.

#### Результаты обследования

При поступлении в Центр отмечались бледность и цианотичность кожных покровов, множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже груди и живота, выраженное истощение с дефицитом подкожно-жировой клетчатки и снижением тургора тканей, отёчность верхних век, выбухание грудной клетки в прекардиальной области в сочетании с воронкообразной деформацией, выраженная диффузная мышечная гипотония, гепатомегалия до +6 см ниже края правой рёберной дуги. Минимальная физическая активность приводила к быстрой декомпенсации с нарастанием одышки, акроцианоза и появлением «серого» колорита кожи. Физическое развитие оценивалось как низкое, дисгармоничное за счёт дефицита веса: масса тела 9 кг, SDS -4,39, рост 89 см, SDS -3,54, SDS вес/рост -3,59. Обращали на себя внимание особенности фенотипа лица, в связи с чем проведён осмотр совместно с клиническим генетиком: фенотип «птичий», выступающие лобные бугры, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные глаза, антимонголоидный разрез глаз, узкая спинка носа с заострённым кончиком, заострённый подбородок, низкие ротированные ушные раковины с развёрнутым диспластичным завитком, тонкие конические пальцы кистей рук, разлитое гипопигментное пятно на грудной клетке, голубоватые склеры (рис. 1). Учитывая особенности фенотипа, с целью верификации синдрома генетиком рекомендовано молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру.

При неврологическом осмотре менингеальной и общемозговой симптоматики не выявлено. Отмечались признаки когнитивного дефицита и поведенческих расстройств: устойчивый негативизм при



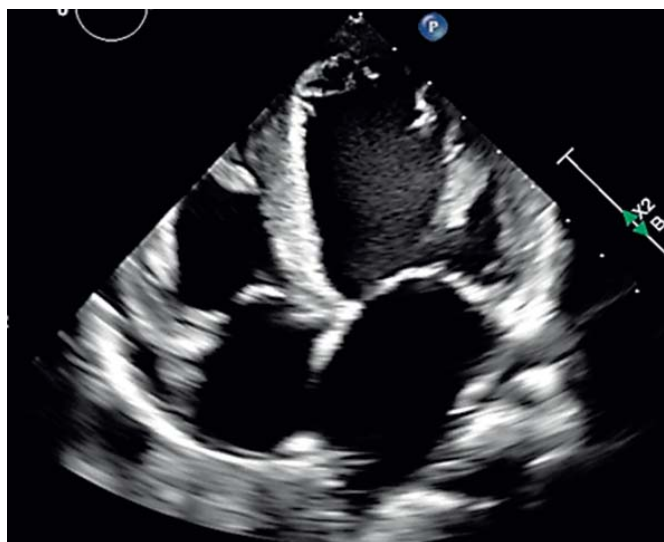
**Рис. 1.** Внешний вид пробанда, возраст 4 года 4 месяца, на момент выписки из Центра.

**Fig. 1.** Appearance of the proband, age 4 years 4 months at the time of discharge from the Center.

попытке обследования, кратковременный объём внимания, ограниченное понимание обращённой речи; экспрессивная речь представлена отдельными словами. Исследование функции черепных нервов не выявило патологии: на резкие запахи реагирует, глазные щели симметричны, объём движений глазных яблок полный, косоглазие отсутствует. Зрачки округлой формы, равны по размеру, с живой прямой и содружественной реакцией на свет. Движения нижней челюсти в полном объёме. Болезненности в тригеминальных точках не отмечено. Лицо симметрично при сохранённой, но обеднённой мимике, нистагма нет. Нарушений слуха не выявлено. Фокация и глотание не нарушены. Язык расположен по средней линии, фибрилляций и фасцикуляций нет. В двигательной сфере объём активных и пассивных движений во всех суставах полный. Диффузная мышечная гипотония. Оценка мышечной силы затруднена вследствие негативной поведенческой реакции. Сухожильные рефлекссы с верхних и нижних конечностей сохранены, симметричны. Гиперкинезы отсутствуют, болевая чувствительность не нарушена. В координаторной сфере патологии не отмечено: пациентка целенаправленно достигала предметов, не промахивалась (отмечалась неловкость при выполнении тонких движений). Статолокомоторные функции сохранены: девочка самостоятельно сидела, вставала и ходила; походка не изменена. Со стороны тазовых функций отмечается склонность к запорам.

Результаты лабораторных исследований показали высокий уровень NTproBNP (46 630 пг/мл), повышение ЛДГ (631 Ед/л), АСТ (214 Ед/л), АЛТ (137 Ед/л), КФК (150 Ед/л), КФК-МБ (8,87 нг/мл при нормальном значении КФК), при этом уровень лактата и гомоцистеина были в пределах нормы. Отмечено снижение иммуноглобулина (Ig G до 2,53 г/л (норма от 5,04) и IgA до 0,15 г/л (норма от 0,27) при пограничном уровне IgM до 0,27 г/л (норма от 0,24), что может косвенно свидетельствовать о сопутствующем вторичном иммунодефиците. По результатам динамического контроля гликемии регистрировалась умеренная лабильность показателей с эпизодами повышения концентрации глюкозы крови до 6,6–7,6 ммоль/л, при этом содержание гликированного гемоглобина оставалось стабильно в пределах референсных значений (5,7–5,9%; норма до 6), что не соответствовало критериям сахарного диабета. Параллельно был выявлен повышенный уровень инсулина (62,88 мкЕд/мл; норма до 23), что в совокупности с данными гликемического профиля указывает на развитие компенсаторной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

По результатам ЭхоКГ (рис. 2) визуализирована дилатация всех камер сердца: конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, z-score +3,4, левое предсердие 25 мм, z-score +2,9, правый желудочек 21 мм, правое предсердие 26×29 мм, по-



**Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография пациента в 4 года 4 месяца при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.** Апикальная четырёхкамерная позиция (А4С). Дилатация левых отделов сердца. Левый желудочек с признаками ремоделирования. Незначительный выпот в полости перикарда по передней поверхности.

**Fig. 2. Transthoracic echocardiography of the patient at 4 years 4 months during the initial examination at the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation.** Apical four-chamber view (A4C). Dilatation of the left heart chambers. Left ventricle with signs of remodeling. Minor effusion in the pericardial cavity along the anterior wall.

вышенная трабекулярность задней стенки левого желудочка, недостаточность митрального клапана III степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, снижение сократимости обоих желудочков (фракция выброса левого желудочка по Тейхольц 33%, по Симпсон 28%), выраженное нарушение диастолической функции (2–3-й тип), лёгочная гипертензия 55–60 мм рт.ст., нижняя полая вена коллабирует менее 50%. Данных за врождённые пороки сердца не получено.

По данным ЭКГ (рис. 3) и суточного мониторинга ЭКГ — признаки перегрузки предсердий (амплитуда зубца P более 3 мм) и предвозбуждения миокарда желудочков, выраженные нарушения реполяризации, единичная полиморфная желудочковая экстрасистолия; пауз ритма не регистрировалось. Средняя частота сердечных сокращений за сутки составила 125 уд./мин, минимальная — 111 уд./мин, максимальная — 151 уд./мин.

Рентгенография органов грудной клетки подтвердила значительное увеличение размеров сердца (кардиоторакальный индекс 71%).

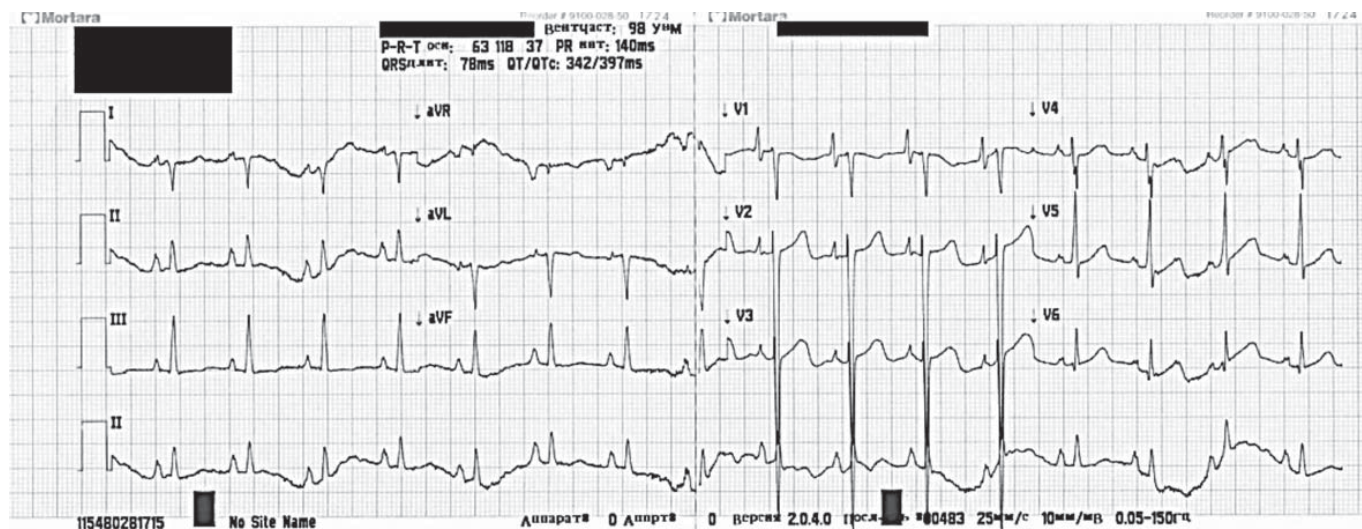
#### Лечение

Учитывая результаты обследований, планировалась коррекция терапии хронической сердечной недостаточности, однако на следующий день после госпитализации на фоне возникновения болевого синдрома, связанного с метеоризмом, отмечено прогрессирование симптомов декомпенсации: снижение артериального давления до 60/40 мм рт.ст., тахикардия до 130 уд./мин, усиление одышки с появлением стонущего дыхания, выраженное нарастание гепатомегалии до +10...+12 см от края рёберной дуги, боли в животе, серость кожи, появление жидкости в плевральных и брюшной полостях, снижение фракции выброса до 16%, что потребовало подключения кардиотонической поддержки. В ходе динамического контроля ЭхоКГ на 4-е сутки госпитализации впервые визуализирован тромб в просвете верхней полой вены, что послужило основанием для интенсификации антикоагулянтной терапии.

К 11-му дню лечения достигнута умеренная положительная динамика: уменьшилась выраженность одышки и гепатомегалии, лёгочной гипертензии; улучшилась фракция выброса; лизировался тромб. Стабилизация состояния позволила прекратить кардиотоническую поддержку и продолжить коррекцию доз пероральных препаратов базисной терапии хронической сердечной недостаточности в условиях кардиологического отделения. За время наблюдения девочке проводилась гемотрансфузия в связи с тяжёлым течением анемии (гемоглобин 69 г/л, гематокрит 22), заместительная терапия препаратом железа. В дополнение к медикаментозной терапии была инициирована нутритивная поддержка. Совместно с диетологом осуществлялось постепенное расширение

энтерального питания с соблюдением необходимого ограничения суточного объёма жидкости. Однако на протяжении всего периода наблюдения сохранялись выраженные алиментарные проблемы: аппетит оставался стойко сниженным и крайне избирательным, что существенно ограничивало возможности полноценного питания.

На 17-й день терапии при контрольном ЭхоКГ выявлена отрицательная динамика, свидетельствующая о прогрессировании тромботических осложнений. В полости правого желудочка визуализировался тромб размером 6,7×3 мм, в левом желудочке — крупный нефлотирующий тромб (20×5 мм) и мелкий тромб (4,8×3,6 мм) с ограниченной подвижностью (рис. 4).

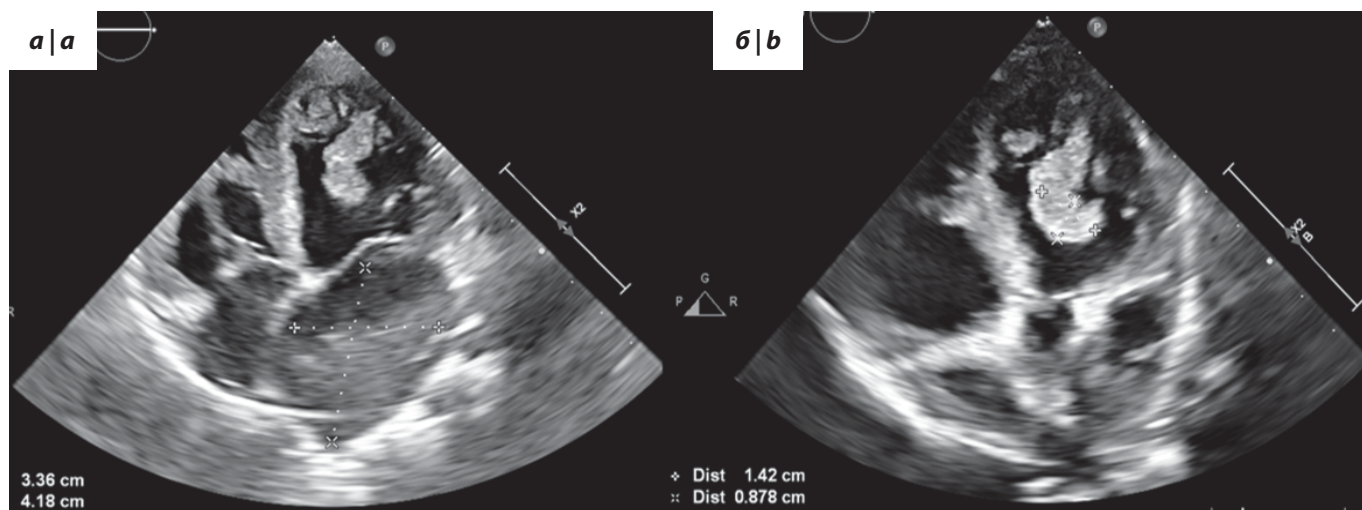


**Рис. 3.** Электрокардиограмма пациента в возрасте 4 лет 4 месяцев при первичном обследовании в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Синусовый ритм; признаки перегрузки предсердий и желудочков, рубцовых изменений высокой боковой локализации (QS в I, aVL); снижен вольтаж QRS в стандартных отведениях, элевация сегмента ST в V3–V5 до 0,5–1,5 мм.

**Fig. 3.** Electrocardiogram of the patient at 4 years 4 months during the initial examination at the National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry Health of the Russian Federation.

Sinus rhythm, signs of atrial and ventricular overload, scarring of the high lateral localization (QS in I, aVL), low QRS voltage in standard leads, ST segment elevation in V3–V5 up to 0,5–1,5 mm.



**Рис. 4.** Трансторакальная эхокардиография. Исследование в динамике.

*a* — апикальная четырёхкамерная позиция (A4C), отмечается увеличение размеров левого предсердия, в полости левого желудочка визуализируется фиксированный тромб; *б* — модифицированная апикальная пятикамерная позиция (A5C), отмечается увеличение размеров тромба, измерен фрагмент подвижной головки тромба.

**Fig. 4.** Transthoracic echocardiography. Follow-up survey.

*a*, Apical four-chamber view (A4C), an increase in the size of the left atrium is noted, a fixed thrombus is visualized in the LV cavity; *b*, Modified apical 5-chamber view (A5C), an increase in the size of the thrombus is noted, a fragment of the mobile thrombus head is measured.

Кроме того, в зоне слияния яремной и правой подключичной вен обнаружен рыхлый тромб (6,4×4,3×5 мм). Сократительная функция миокарда при этом снизилась (фракция выброса 21%). В связи с признаками массивного тромбоза начата пролонгированная инфузионная терапия нефракционированным гепарином с последующим переходом на пероральный приём варфарина, на фоне чего отмечено уменьшение размеров тромботических масс.

Проведён анализ полиморфизма генов системы гемостаза: обнаружены гетерозиготные варианты в трёх генах (*SERPINE1*, *MTHFR*, *MTRR*), которые в совокупности могут указывать на генетическую предрасположенность к снижению способности организма растворять тромбы и к повышению уровня гомоцистеина, что увеличивает общий риск тромбообразования.

#### Диагноз

Верификация диагноза выполнена поэтапно. На первом этапе проведено определение спектра аминокислот методом тандемной масс-спектрометрии и анализ органических кислот в моче методом газовой хроматографии. Параллельно, учитывая отягощённый семейный анамнез и характерные Блум-подобному синдрому фенотипические особенности, был инициирован второй этап — валидация ранее выявленного у родственников нуклеотидного варианта. Газовая хроматография отклонений не выявила. В результате определения спектра аминокислот выявлено незначимое увеличение концентрации 3-гидроксипальмитилкарнитина, малонилкарнитина и 3-гидроксипальмитилкарнитина.

С помощью технологии двунаправленного секвенирования по Сэнгеру выявлен патогенный гомозиготный вариант *c.2264\_2265delinsT (p.G755Vfs\*18)* в гене *TOP3A*. Молекулярно-генетическое исследование родителей пробанда не выполнено из-за отказа от предоставления биоматериала. Диагноз семейной формы Блум-подобного синдрома был верифицирован на основании комплексных данных: документально подтверждённого гомозиготного патогенного варианта у пробанда, характерного клинического фенотипа и отягощённого семейного анамнеза с идентичными клиническими проявлениями и смертельными исходами у двоюродных сибсов. Учитывая генез заболевания, инициирована метаболическая терапия левокарнитинном в дозировке 50 мг/кг в сутки, Коэнзимом Q10 до 20 капель в сутки.

#### Динамика и исходы

В течение полутора месяцев на фоне комплексной терапии достигнута стабильная положительная динамика: нормализовался аппетит, улучшилась двигательная активность; удалось добиться полного купирования одышки и стабилизации сердечного ритма (89–95 уд./мин во сне, 104–110 уд./мин при бодрствовании), а также регресса отёчного синдрома. Пальпа-

торные размеры печени уменьшились до +2 см. Инструментальный контроль подтвердил положительные изменения: отмечено снижение давления в лёгочной артерии, уменьшение дилатации левых камер сердца и улучшение сократительной способности левого желудочка, улучшение диастолической функции. Зафиксировано также уменьшение выраженности регургитации на атриовентрикулярных клапанах и сокращение размеров внутрисердечных тромбов.

#### Обсуждение

Согласно данным мировой литературы, на сегодняшний день описано менее 50 пациентов с патогенными вариантами в гене *TOP3A*. Если кардиальные проявления при классическом синдроме Блума считаются относительно редкими [1, 2], то при *TOP3A*-обусловленной форме их значимость, по всей видимости, требует пересмотра. В оригинальном исследовании С.А. Martin и соавт. у 3 из 12 детей были признаки ДКМП: у одного ребёнка отмечалось тяжёлое течение, приведшее к летальному исходу в 10 лет, а его сибс с аналогичным фенотипом умер в 13 лет, в третьем случае была проведена трансплантация сердца. Описаны также случаи минимальных проявлений ДКМП у ребёнка и гипертрофической кардиомиопатии — у взрослого [2]. В работе W. Jiang и соавт. сообщается о сибсах с Блум-подобным синдромом, у одного из которых ДКМП была диагностирована в возрасте 6 лет 2 месяцев, а летальный исход на фоне декомпенсации хронической сердечной недостаточности наступил спустя полгода; второй ребёнок умер через 2 месяца после установления диагноза в 5 лет 6 месяцев [9]. В исследованиях групп Т.Ж. Nicholls и G. Primiano также встречаются упоминания о взрослых пациентах с нарушениями ритма сердца, потребовавшими имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора [7, 8].

Представленный нами клинический случай соответствует описанному ранее в литературе ДКМП при Блум-подобном синдроме с дебютом в раннем возрасте и тяжёлым, быстро прогрессирующим течением. Совокупность этих данных позволяет выдвинуть предположение, что кардиомиопатия может являться не второстепенным, а ведущим и прогностически наиболее значимым симптомом Блум-подобного синдрома.

Диагноз был установлен на основании выявления гомозиготной мутации *c.2264\_2265delinsT* в гене *TOP3A* у пробанда с типичным фенотипом, что вместе с фатальными случаями ДКМП у двоюродных сибсов с идентичным генетическим вариантом подтверждает его патогенность [12]. Патогенез поражения сердца при дефекте *TOP3A*, вероятно, многофакторный. В качестве основной гипотезы рассматривается критическая роль митохондриальной дисфункции вследствие нарушения декатенации и сегрегации (мтДНК) [2–6, 8–10]. Возникающий энергетический дефицит

в высоко метаболически активном миокарде может служить первичным звеном, запускающим ремоделирование и систолическую дисфункцию. Принимая во внимание особенности патогенеза, а именно характерные для Блум-подобного синдрома развитие митохондриальной дисфункции, целесообразно назначение метаболической терапии (левокарнитин, Коэнзим Q10 и др.), которая, по данным литературы, может продемонстрировать определённую эффективность у таких пациентов [13, 14], однако в терминальной стадии заболевания, как в представленном случае, её возможности крайне ограничены. Лечение кардиомиопатии в структуре митохондриальных болезней является симптоматическим и направлено на купирование проявлений хронической сердечной недостаточности. В данном случае стандартная схема терапии позволила добиться стабилизации симптомов хронической сердечной недостаточности.

Характерные для синдрома нарушения, такие как выраженная гипотрофия и дефицит нутритивного статуса [2, 9, 12], лабораторно подтверждённые инсулинорезистентность и иммунодефицит, повышающий риск инфекций, являются неблагоприятным фоном для развития осложнений.

Особого внимания заслуживают серьёзные тромбозомболические осложнения (множественные внутрисердечные и венозные тромбы), которые стали значимым отягчающим фактором в представленном

нами случае. Их развитие может быть связано как с застойной сердечной недостаточностью и гипокинезией камер сердца, так и с возможными, до конца не изученными нарушениями в системе гемостаза на фоне генетического дефекта.

Интересно, что в большинстве задокументированных случаев Блум-подобного синдрома, ассоциированного с *TOP3A*, включая наш, варианты локализованы именно в экзоне 18 [2, 7–9]. Это позволяет предположить, что данный участок кодирует критически важный функциональный домен белка. Хотя описаны и варианты в экзонах 3, 5 и 12, их роль и механизмы требуют дополнительного изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлое течение ДКМП в детском возрасте способно выступать как доминирующий и жизнеугрожающий компонент *TOP3A*-ассоциированного Блум-подобного синдрома. Учитывая риск внезапного и агрессивного дебюта ДКМП, идентификация патогенных вариантов в гене *TOP3A* у детей с задержкой физического развития и характерным «птичьим» фенотипом приобретает важное значение для определения прогноза. Стратегии, направленные на улучшение исходов, должны включать не только раннюю диагностику, но и оценку эффективности метаболической терапии, а также соблюдение мультидисциплинарного подхода при ведении данной когорты пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- German J, Sanz MM, Ciocci S, et al. Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry. *Hum Mutat.* 2007;28(8):743–753. doi: 10.1002/humu.20501
- Martin CA, Sarlós K, Logan CV, et al. Mutations in TOP3A cause a Bloom syndrome-like disorder. *Am J Human Genet.* 2018;103(3):456. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.08.012
- Wang Y, Lyu YL, Wang JC. Dual localization of human DNA topoisomerase III alpha to mitochondria and nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(19):12114–12119. doi: 10.1073/pnas.192449499
- Wang Y, Kaiser S, Martin-Gonzalez J, et al. Functional analysis of pathological mutations in DNA topoisomerase 3A. *Cell Rep.* 2025;44(6):115764. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115764
- Saha LK, Pommier Y. TOP3A coupling with replication forks and repair of TOP3A cleavage complexes. *Cell Cycle.* 2024;23(2):115–130. doi: 10.1080/15384101.2024.2314440
- Menger KE, Chapman J, Díaz-Maldonado H, et al. Two type I topoisomerases maintain DNA topology in human mitochondria. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(19):11154–11174. doi: 10.1093/nar/gkac857
- Nicholls TJ, Nadalutti CA, Motori E, et al. Topoisomerase 3α is required for decatenation and segregation of human mtDNA. *Mol Cell.* 2018;69(1):9–23.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2017.11.033
- Primiano G, Torraco A, Verrigni D, et al. Novel TOP3A variant associated with mitochondrial disease: expanding the clinical spectrum of topoisomerase III alpha-related diseases. *Neurol Genet.* 2022;8(4):e200007. doi: 10.1212/NXG.000000000200007
- Jiang W, Jia N, Guo C, et al. Predominant cellular mitochondrial dysfunction in the TOP3A gene-caused Bloom syndrome-like disorder. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(6):166106. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166106
- Erdinc D, Rodríguez-Luis A, Fassad MR, et al.; Genomics England Research Consortium. Pathological variants in TOP3A cause distinct disorders of mitochondrial and nuclear genome stability. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e16775. doi: 10.15252/emmm.202216775
- Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., и др. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;72(4):242–253. [Savostyanov KV, Namazova-Baranova LS, Basargina EN, et al. The new genome variants in Russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(4):242–253]. doi: 10.15690/vramn872 EDN: ZFOURX
- Кострова И., Алиомарова П., Джамолодинова Э., и др. Блумоподобный синдром. *Клинический случай.* Материалы конференции по орфанным заболеваниям и детским эндокринным заболеваниям с международным участием «Достижения науки в практику детского эндокринолога». Москва, 2021. [Kostrova I, Aliomarova P, Dzhamolodina E, et al. *Bloom-like syndrome. A clinical case.* In: Conference on Orphan and Pediatric Endocrine Diseases with International Involvement “Implementation of Scientific Achievements to the Practice of a Pediatric Endocrinologist”. Moscow, 2021. (In Russ.).] doi: 10.14341/ISAPPE-2021-20
- Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8
- Liu Y, Huang Y, Xu C, et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16053. doi: 10.3390/ijms232416053

### Сведения об авторах

**Бурькина Юлия Сергеевна**, аспирант ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-5545-8276>, e-mail: [julia1907925@yandex.ru](mailto:julia1907925@yandex.ru)

**Гандаева Лейла Ахатовна**, канд. мед. наук, ведущий науч. сотр., врач-детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>, e-mail: [dr.gandaeva@gmail.com](mailto:dr.gandaeva@gmail.com)

**Давыдова Юлия Игоревна**, мл. науч. сотр., врач-генетик ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>, e-mail: [davydova.iui@nczd.ru](mailto:davydova.iui@nczd.ru)

**Глоба Оксана Валерьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>, e-mail: [globa@nczd.ru](mailto:globa@nczd.ru)

**Савельев Олег Павлович**, врач — анестезиолог-реаниматолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-7095-7972>, e-mail: [savelev.op@nczd.ru](mailto:savelev.op@nczd.ru)

**Сильнова Ирина Вячеславовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>, e-mail: [silnova.iv@nczd.ru](mailto:silnova.iv@nczd.ru)

**Пушков Александр Алексеевич**, канд. биол. наук, ведущий науч. сотр. лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: [pushkovAA@nczd.ru](mailto:pushkovAA@nczd.ru)

**Басаргина Елена Николаевна**, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., врач — детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>, e-mail: [basargina@nczd.ru](mailto:basargina@nczd.ru)

**Савостьянов Кирилл Викторович**, д-р биол. наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: [7443333@gmail.com](mailto:7443333@gmail.com)

### Information about the authors

**Yulia S. Burykina**, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-5545-8276>, e-mail: [julia1907925@yandex.ru](mailto:julia1907925@yandex.ru)

**Leila A. Gandaeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>, e-mail: [dr.gandaeva@gmail.com](mailto:dr.gandaeva@gmail.com)

**Iuliia I. Davydova**, Junior Researcher, Medical Geneticist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>, e-mail: [davydova.iui@nczd.ru](mailto:davydova.iui@nczd.ru)

**Oksana V. Globa**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>, e-mail: [globa@nczd.ru](mailto:globa@nczd.ru)

**Oleg P. Savelev**, Anesthesiologist-resuscitator National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0004-7095-7972>, e-mail: [savelev.op@nczd.ru](mailto:savelev.op@nczd.ru)

**Irina V. Silnova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Ultrasound Specialis, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>, e-mail: [silnova.iv@nczd.ru](mailto:silnova.iv@nczd.ru)

**Alexander A. Pushkov**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: [pushkovAA@nczd.ru](mailto:pushkovAA@nczd.ru)

**Elena N. Basargina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>, e-mail: [basargina@nczd.ru](mailto:basargina@nczd.ru)

**Kirill V. Savostyanov**, Dr. Sci. (Biology), Head of the Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor at the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: [7443333@gmail.com](mailto:7443333@gmail.com)