

L.O. Badalyan

Neurological journal

Scientific and practical journal

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени Л.О. Бадаляна

Том 7 • 2-2026

Volume 7 • Issue 2 • 2026



КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

имени Л.О. Бадаляна

L.O. Badalyan

NEUROLOGICAL JOURNAL

(Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana)

Том 7

2 • 2026

АПРЕЛЬ–ИЮНЬ

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)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АНИКИН А.В. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
БУРСАГОВА Б.И. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ВЛОДАВЕЦ Д.В. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ГЛОБА О.В. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЗМАНОВСКАЯ В.А. ,	канд. мед. наук (Тюмень, Россия)
КАДЫРОВ Ш.У. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
КЛЮШНИКОВ С.А. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
КОНДАКОВА О.Б. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
КУЛИКОВА С.Л. ,	канд. мед. наук (Минск, Беларусь)
ЛАШКОВА А.В. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
МАВЛЯНОВА З.Ф. ,	канд. мед. наук (Самарканд, Узбекистан)
НЕСТЕРОВСКИЙ Ю.Е. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ПОДКЛЕТНОВА Т.В. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ПУШКОВ А.А. ,	канд. биол. наук (Москва, Россия)
РЕУТОВ А.А. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
СЕЛИВЁРСТОВ Ю.А. ,	канд. мед. наук (Москва, Россия)
ЦОЦОНАВА Ж.М. ,	канд. мед. наук (Астрахань, Россия)
ЧЕЛПАЧЕНКО О.Б. ,	доктор мед. наук (Москва, Россия)
ЩЕДЕРКИНА И.О. ,	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(2): 69–132.

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: 20.06.2026

Подписано в печать: 30.06.2026

Опубликовано 03.07.2026.

Формат 60 × 88 ¹/₈.

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)

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

EDITORIAL COUNCIL:

Anatoly V. ANIKIN,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Bella I. BURSAGOVA,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Dmitry V. VLODAVETS,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Oksana V. GLOBA,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Vera A. ZMANOVSKAYA,	MD, Ph.D. (Tyumen, Russian Federation)
Shavkat U. KADYROV,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Sergey A. KLYUSHNIKOV,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. KONDAKOVA,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Svetlana L. KULIKOVA,	MD, Ph.D. (Minsk, Belarus)
Anna V. LASHKOVA,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Zilola F. MAVLYANOVA,	MD, Ph.D. (Samarkand, Uzbekistan)
Yury E. NESTEROVSK,	MD, Ph.D., Prof. (Moscow, Russian Federation)
Tatyana V. PODKLETNOVA,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Aleksandr A. PUSHKOV,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Andrey A. REUTOV,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Yury A. SELIVERSTOV,	MD, Ph.D. (Moscow, Russian Federation)
Zhuzhuna M. TSOTSONAVA,	MD, Ph.D. (Astrakhan, Russian Federation)
Oleg B. CHELPACHENKO,	MD, Ph.D., DSc. (Moscow, Russian Federation)
Inna O. SHCHERDERKINA,	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(2): 69–132.

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: June 20, 2026.

Signed to the press: June 30, 2026

Published: July 03, 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Л. Куренков, Л.М. Кузенкова, Е.В. Увакина, В.В. Черников, С.Г. Попович, Д.А. Фисенко, Б.И. Бурсагова, О.В. Глоба, Н.В. Андреевко, Л.М. Абдуллаева, Ю.А. Курова, Н.С. Адалимова, Д.С. Николенко, А.А. Лялина, Ф.В. Мягкий**
Результаты двухлетнего комплексного наблюдения за пациентами со спинальной мышечной атрофией I типа, получившими генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек 74
- Л.А. Гандаева, В.Г. Каверина, Е.Н. Басаргина, А.А. Пушков, И.В. Сильнова, К.В. Савостьянов**
Клинико-генетическая характеристика 114 российских детей с моногенным несаркомерным гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии 88
- Т.Н. Будкина, М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, Л.М. Кузенкова, Е.Л. Семикина, Е.А. Копыльцова, С.С. Акулова, Е.В. Увакина, С.С. Вязанкина, В.И. Олдаковский, Г.А. Королёв, А.В. Тупыленко, А.В. Лазарева, К.А. Куликов, Е.И. Хватова**
Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита с другими заболеваниями пищевода у детей 100

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- И.Н. Самарцев, Ю.В. Денисова, С.А. Живолупов, С.Ш. Забиров, Р.З. Нажмудинов, В.С. Богинский**
Патофизиологическая основа и клиническая значимость нейропластических изменений спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома 111
- А.М. Пивоварова, З.К. Горчханова**
Особенности течения эпилепсии при нейрофиброматозе I типа 119

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- А.А. Русакова, Н.Н. Мазанова, А.А. Пушков, Г.Б. Мовсисян, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, А.А. Лялина, Т.А. Бокова, А.А. Чулкова, К.В. Савостьянов**
Внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А 126

CONTENTS

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Alexey L. Kurenkov, Lyudmila M. Kuzenkova, Eugeniya V. Uvakina, Vladislav V. Chernikov, Sophia G. Popovich, Daria A. Fisenko, Bella I. Bursagova, Oxana V. Globa, Natalya V. Andreenko, Luizat M. Abdullaeva, Julia A. Kurova, Nadezhda S. Adalimova, Daria S. Nikolenko, Anastasiya A. Lyalina, Fedor V. Myagkiy**
Results of a Two-Year Comprehensive Follow-Up of Patients with Spinal Muscular Atrophy Type I Who Received Gene Therapy with Onasemnogen Apeparovvek 74
- Leila A. Gandaeva, Valentina G. Kaverina, Elena N. Basargina, Alexander A. Pushkov, Irina V. Silnova, Kirill V. Savostyanov**
Clinical and Genetic Characteristics of 114 Russian Children with a Monogenic Non-Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype 88
- Tatyana N. Budkina, Maksim M. Lokhmatov, Svetlana G. Makarova, Lyudmila M. Kuzenkova, Elena L. Semikina, Elena A. Kopyltsova, Svetlana S. Akulova, Eugeniya V. Uvakina, Svetlana S. Vyazankina, Vladislav I. Oldakovskiy, Grigory A. Korolev, Artem V. Tupylenko, Anna V. Lazareva, Kirill A. Kulikov, Elisaveta I. Khvatova**
Endoscopic Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis from Other Esophageal Diseases in the Pediatric Population 100
- LITERATURE REVIEWS**
- Igor N. Samartsev, Yulia V. Denisova, Sergey A. Zhivolupov, Sergey Sh. Zabiroy, Ramazan Z. Nazhmudinov, Valentin S. Boginsky**
Pathophysiological Basis and Clinical Significance of Neuroplastic Changes of the Spinal Cord in the Formation of Phantom Pain Syndrome 111
- Aleksandra M. Pivovarova, Zareta K. Gorchkhanova**
Peculiarities of the Course of Epilepsy in Neurofibromatosis Type 1 119
- CLINICAL CASES**
- Anastasia A. Rusakova, Natalia N. Mazanova, Alexander A. Pushkov, Goar B. Movsisyan, Dmitry S. Demianov, Ilya S. Zhanin, Anastasiya A. Lyalina, Tatyana A. Bokova, Anna A. Chulkova, Kirill V. Savostyanov**
Intrafamilial Polymorphism of Clinical Symptoms in Patients with Niemann-Pick Disease Type A 126

Оригинальные исследования



Читать онлайн
Read online

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

А.Л. Куренков¹, Л.М. Кузенкова^{1,2}, Е.В. Увакина¹, В.В. Черников¹, С.Г. Попович¹, Д.А. Фисенко¹,
Б.И. Бурсагова¹, О.В. Глоба¹, Н.В. Андреев¹, Л.М. Абдуллаева¹, Ю.А. Курова¹, Н.С. Адалимова¹,
Д.С. Николенко¹, А.А. Лялина¹, Ф.В. Мягкий¹

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

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

Результаты двухлетнего комплексного наблюдения за пациентами со спинальной мышечной атрофией I типа, получившими генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Спинальная мышечная атрофия (СМА) относится к числу наиболее тяжёлых наследственных нейромышечных заболеваний. Разработка методов патогенетического лечения, в том числе генной терапии, и внедрение их в широкую клиническую практику предопределили новую эру в лечении СМА, когда стало возможным не только остановить развитие болезни, но и улучшить функциональные возможности пациентов.

Цель исследования — оценить эффективность генной терапии в условиях реальной клинической практики при 2-летнем катамнестическом наблюдении за пациентами со СМА I типа, получившими лечение препаратом онасемноген абепарвовек.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента со СМА I типа. У всех заболевание подтверждено при молекулярно-генетическом исследовании, из них у 22 (30,1%) диагноз установлен в связи с развитием клинической картины заболевания и после подтверждающей ДНК-диагностики; у 51 (69,9%) пациента, изначально выявленного в рамках расширенного неонатального скрининга, диагноз установлен сразу при появлении первых симптомов СМА. Средний возраст на момент проведения генной терапии составил $2,78 \pm 1,87$ месяца (95% ДИ 2,35–3,22; min 1,00, max 7,00). Комплексная оценка эффективности лечения включала клинические (основные этапы моторного развития по критериям Всемирной организации здравоохранения, оценка по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND) и электронейромиографические (латентность, амплитуда и площадь негативного пика дистального М-ответа при электрической стимуляции локтевого нерва на запястье; скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье) показатели до инициации генной терапии и через 6, 12, 18 и 24 месяца после её проведения.

Результаты. На фоне применения генной терапии большое число пациентов со СМА I типа смогли достичь основных моторных навыков: 42,5% хорошо держали голову в положении на животе; 78,1% переворачивались из положения лёжа на спине на живот; 47,2% сидели без опоры; 31,9% стояли с поддержкой; 23,2% ползали на четвереньках; 20,0% ходили с поддержкой; 13,2% самостоятельно стояли; 5,7% ходили самостоятельно. Однако большинство пациентов достигали этапов двигательного развития позже нормативов ВОЗ. К концу периода наблюдения оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа достоверно увеличивалась [Me 18,50 (16,00–24,00) баллов]; максимального значения достигли трое детей. Оценка по шкале CHOP-INTEND также достоверно увеличивалась [Me 60,00 (58,00–64,00) баллов к концу 2-летнего периода наблюдения]; 17 (23,3%) детей достигли максимального значения. До проведения генной терапии у пациентов со СМА I типа отмечались низкие значения амплитуды [Me 0,32 мВ (0,15–0,81)] и площади [Me 0,80 мсхмВ (0,36–1,70)] М-ответа. Через 24 месяца после генной терапии значения амплитуды и площади достоверно увеличились [Me 0,80 мВ (0,60–1,20) и Me 1,40 мсхмВ (1,00–2,10) соответственно], однако не достигали значений электронейромиографии детей без неврологической патологии. При клинической и электронейромиографической оценке в динамике 2-летнего наблюдения не удалось установить статистически значимых различий у пациентов со СМА I типа в зависимости от старта расширенного неонатального скрининга.

Заключение. Проведение генной терапии у пациентов со СМА I типа приводит к достоверной положительной динамике в двигательном развитии. Несмотря на сохраняющуюся задержку формирования моторных навыков, большое число пациентов смогли достичь основных этапов раннего моторного развития, что подтверждалось значительным повышением баллов по шкалам HINE-2, CHOP-INTEND и улучшением параметров электронейромиографии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия I типа; болезнь Верднига–Гоффмана; расширенный неонатальный скрининг; генная терапия; онасемноген абепарвовек; этапы моторного развития по ВОЗ; шкала HINE-2; шкала CHOP-INTEND; электронейромиография; амплитуда М-ответа; площадь М-ответа.

Для цитирования: Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Увакина Е.В., Черников В.В., Попович С.Г., Фисенко Д.А., Бурсагова Б.И., Глоба О.В., Андреев Н.В., Абдуллаева Л.М., Курова Ю.А., Адалимова Н.С., Николенко Д.С., Лялина А.А., Мягкий Ф.В. Результаты двухлетнего комплексного наблюдения за пациентами со спинальной мышечной атрофией I типа, получившими генную терапию препаратом онасемноген абепарвовек. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 74–87. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-230>

Участие авторов: А.Л. Куренков, Л.М. Кузенкова, Е.В. Увакина — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование; В.В. Черников — статистическая обработка данных, редактирование; С.Г. Попович, Д.А. Фисенко, Б.И. Бурсагова, О.В. Глоба, Н.В. Андреев, Л.М. Абдуллаева, Ю.А. Курова, Н.С. Адалимова, Д.С. Николенко, А.А. Лялина, Ф.В. Мягкий — набор материала, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Этические аспекты. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (протокол заседания ЛЭК № 10 от 06.10.2022). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Поступила 17.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Alexey L. Kurenkov¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Eugeniya V. Uvakina¹, Vladislav V. Chernikov¹,
Sophia G. Popovich¹, Daria A. Fisenko¹, Bella I. Bursagova¹, Oxana V. Globa¹, Natalya V. Andreenko¹,
Luizat M. Abdullaeva¹, Julia A. Kurova¹, Nadezhda S. Adalimova¹, Daria S. Nikolenko¹,
Anastasiya A. Lyalina¹, Fedor V. Myagkiy¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health the First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Results of a Two-Year Comprehensive Follow-Up of Patients with Spinal Muscular Atrophy Type I Who Received Gene Therapy with Onasemnogen Apeparvovek

ABSTRACT

Introduction. Spinal muscular atrophy (SMA) is among the most severe inherited neuromuscular diseases. The development of pathogenetic treatment methods, including gene therapy, and their widespread clinical adoption has ushered in a new era in SMA treatment, making it possible not only to halt the progression of the disease but also to improve patients' functional capabilities.

Aim: to evaluate the efficacy of gene therapy in a real-world clinical practice with a 2-year follow-up study of patients with SMA type I who received treatment with onasemnogene abeparvovec.

Materials and methods. The study included 73 patients with SMA type I. The disease was confirmed by molecular genetic testing. The diagnosis of SMA type I in 22 patients (30.1%) was established due to the development of the clinical picture of the disease and after confirmatory DNA diagnostics. In 51 patients (69.9%), initially identified as part of expanded neonatal screening, the diagnosis was established immediately after the onset of the first SMA symptoms. The mean age at the time of gene therapy was 2.78 ± 1.87 months (95% CI 2.35–3.22), min 1.00, max 7.00. A comprehensive assessment of treatment effectiveness included clinical (the main the motor development milestones according to WHO, HINE-2 and CHOP-INTEND scores) and electroneuromyographic (latency, amplitude and area of the negative peak of the distal compound muscle action potential during electrical stimulation of the ulnar nerve at the wrist, the motor nerve conduction velocity of the ulnar nerve on the forearm) parameters before the initiation of gene therapy and 6, 12, 18 and 24 months after its implementation.

Results. Following gene therapy, a large number of patients with SMA type I were able to achieve basic motor skills: 42.5% had good head control in the prone position; 78.1% rolled over from a supine to prone position; 47.2% sitting without support; 31.9% standing with assistance; 23.2% hands-&-knees crawling; 20.0% walking with assistance; 13.2% standing alone; 5.7% walking alone. However, most patients reached motor development milestones later than the WHO standards. By the end of the observation period, the HINE-2 score in patients with SMA type I significantly increased and amounted to Me 18.50 (16.00–24.00) points, with three children achieving the maximum score. The CHOP-INTEND scale score also increased significantly and amounted to Me 60.00 (58.00–64.00) points by the end of the 2-year observation period, with 17 children (23.3%) achieving the maximum score. Before gene therapy, patients with type I SMA had low values of the amplitude [Me 0.32 mV (0.15–0.81)] and area [Me 0.80 ms×mV (0.36–1.70)] of the compound muscle action potential. 24 months after gene therapy, the values of the amplitude and area significantly increased [Me 0.80 mV (0.60–1.20) and Me 1.40 ms×mV (1.00–2.10), respectively]. However, they did not reach the electroneuromyographic values of children without neurological pathology. During clinical and electroneuromyographic assessment in the dynamics of 2-year follow-up, it was not possible to establish statistically significant differences in patients with SMA type I depending on the onset of expanded neonatal screening.

Conclusion. Gene therapy in patients with SMA type I results in significant improvements in motor development. Despite persistent delays in motor skill development, a large number of patients achieved key milestones in early motor development, as demonstrated by significant increases in HINE-2 and CHOP-INTEND scores and improved electroneuromyographic parameters.

Keywords: spinal muscular atrophy type I; Werdnig-Hoffmann disease; expanded neonatal screening; gene therapy; onasemnogen abeparvovek; motor development milestones according to WHO; HINE-2 score; CHOP-INTEND score; electroneuromyography; compound muscle action potential amplitude; area of compound muscle action potential.

For citation: Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Uvakina E.V., Chernikov V.V., Popovich S.G., Fisenko D.A., Bursagova B.I., Globa O.V., Andreenko N.V., Abdullaeva L.M., Kurova Ju.A., Adalimova N.S., Nikolenko D.S., Lyalina A.A., Myagkiy F.V. Results of a Two-Year Comprehensive Follow-Up of Patients with Spinal Muscular Atrophy Type I Who Received Gene Therapy with Onasemnogen Apeparvovek. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyana Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 74–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-230>

Contribution: A.L. Kurenkov, L.M. Kuzenkova, E.V. Uvakina—concept and design of research, writing, editing; V.V. Chernikov—statistical data processing, editing; S.G. Popovich, D.A. Fisenko, B.I. Bursagova, O.V. Globa, N.V. Andreenko, L.M. Abdullaeva, Ju.A. Kurova, N.S. Adalimova, D.S. Nikolenko, A.A. Lyalina, F.V. Myagkiy—collection of material, editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Ethical aspects. Permission to conduct this study was obtained from the local ethics committee of the National Medical Research Center for Children's Health (Minutes of the Local ethics committee meeting No. 10 dated 06.10.2022). All study participants voluntarily signed an informed consent form before being included in the study.

Received: June 17, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

Обоснование

Спинальная мышечная атрофия (СМА) относится к числу тяжёлых наследственных нейромышечных заболеваний. Пациенты со СМА I типа представляют наибольшую сложность для курации, что связано с ранним началом болезни, быстрым развитием прогрессирующей мышечной слабости, нарушений дыхания и глотания [1]. Разработка методов патогенетического лечения и внедрение их в широкую клиническую практику предопределило новую эру в лечении СМА, когда стало возможным не только остановить развитие болезни, но и улучшить функциональные возможности пациентов [2]. Одной из актуальных задач у пациентов раннего возраста со СМА является детальная оценка изменений фенотипа пациентов на фоне патогенетического лечения на основании длительного наблюдения в реальной клинической практике [3], что позволит в дальнейшем формировать прогностические стратегии для пациентов с разной степенью тяжести уже на ранних этапах развития болезни.

Одним из наиболее перспективных современных терапевтических подходов при СМА стало применение генной терапии [4]. Внесение СМА в расширенный неонатальный скрининг (РНС) в России способствовало максимально раннему выявлению пациентов и проведению им генной терапии. В недавней нашей публикации были приведены результаты наблюдения за 44 пациентами со СМА I типа на фоне применения генной терапии [5]. Увеличение числа наблюдений позволит не только более точно выявить динамику моторного развития пациентов при использовании генной терапии, но и даст возможность провести сравнительный анализ данных пациентов со СМА I типа, выявленных до старта РНС и после его начала в январе 2023 года.

Цель исследования — оценить эффективность генной терапии в условиях реальной клинической практики при 2-летнем катамнестическом наблюдении за пациентами со СМА I типа, получившими лечение препаратом онасемноген абепарвовек.

Материалы и методы

В исследование включены 73 пациента со СМА I типа. Заболевание подтверждено при проведении молекулярно-генетического исследования, у всех детей выявлена делеция экзонов 7 и/или 8 гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. На момент включения в исследование и проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек у всех пациентов уже отмечались клинические симптомы СМА.

Критерии соответствия. Критерии включения: генетически подтверждённый диагноз СМА; возраст детей от 0 до 6 месяцев; наличие подписанного добровольного информированного согласия родителей на проведение обследования их ребёнка, включающего соматический и психоневрологический осмотр, а также инструментальные исследования в течение 2 лет после проведения генной терапии препаратом онасем-

ноген абепарвовек. Критерии исключения: гестационный возраст менее 37 недель; дети с отягощённым перинатальным анамнезом; дети с наличием другого неврологического заболевания; дети с хроническими соматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем; дети в период острых респираторных заболеваний; дети с тяжёлой хирургической патологией.

Описание вмешательства. До включения в исследование все пациенты консультированы педиатром для исключения соматических заболеваний, не связанных с развитием основного заболевания.

Для оценки двигательного, психического, предречевого и речевого развития все пациенты осматривались неврологом по стандартной методике; также анализировались основные этапы двигательного развития с применением рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по шести главным нормативным показателям достижения этапов моторного развития детей (сидение без поддержки, стояние с поддержкой, ползание на четвереньках, ходьба с поддержкой, стояние без поддержки, самостоятельная ходьба) с дополнительным определением возможности удерживать голову в положении на животе и переворачиваться из положения лёжа на спине на живот, моторные функции с применением шкал NINE-2 (шкала для короткого обследования на основе балльной системы для оценки двигательных функций детей в возрасте 2–24 месяцев) и CHOP-INTEND (тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций при нейромышечных заболеваниях у новорождённых).

Всем детям, включённым в исследование, проводилась электронейромиография (ЭНМГ) до старта терапии и в течение последующих 2 лет. ЭНМГ выполнялась на двухканальном электронейромиографе «Нейро-МВП-Микро» (Россия) с использованием стандартных биполярных одноразовых накожных электродов. Проводилось тестирование двигательных волокон локтевого нерва, при этом регистрирующий электрод располагался над гипотенаром (hypothenar) в области проекции мышцы, отводящей V палец кисти, референтный электрод — на второй фаланге V пальца. Электрическую стимуляцию проводили в области проекции локтевого нерва на 1 см проксимальнее запястья в нижней трети предплечья по его внутреннему краю (1-я точка) и в области локтя (2-я точка), что позволило определить основные параметры негативного пика дистального М-ответа (при стимуляции в первой точке на запястье) — латентность, амплитуду и площадь, а также рассчитать скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам дистальной части локтевого нерва (на предплечье).

Комплексная оценка клинических и нейрофизиологических показателей у пациентов со СМА I типа осуществлялась до инициации генной терапии и через 6, 12, 18 и 24 месяца после её проведения. К мо-

менту завершения набора материала в исследование (январь 2026 года) из 73 пациентов 21 находился под наблюдением в течение минимум 12 месяцев, 9 — в течение 18 месяцев, 43 — в течение 24 месяцев после проведения генной терапии препаратом онасемноген абепарвовек. Такое распределение детей по времени наблюдения в нашем исследовании связано с тем, что неонатальный скрининг на СМА стартовал с 1 января 2023 года, и дети со СМА I типа включались в исследование по мере их выявления при молекулярно-генетической диагностике.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.13.0 (Статтех, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Для сравнения наблюдаемых частот с теоретически ожидаемыми (при отсутствии различий) использовался критерий хи-квадрат Пирсона на одно соотношение. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях — с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни, при отсутствии равенства дисперсий — с помощью W-критерия Бруннера–Мюнцеля. При сравнении количественных показателей, распределение которых

отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка двигательного, психического, предречевого и речевого развития. Диагноз СМА I типа у 22 (30,1%) пациентов был установлен в связи с развитием клинической картины заболевания и после подтверждающей ДНК-диагностики; 51 (69,9%) пациент был выявлен в рамках РНС, стартовавшего в Российской Федерации в январе 2023 года, первые симптомы СМА у них также появлялись в первые шесть месяцев жизни.

Распределение пациентов по полу: 37 (50,7%) мальчиков и 36 (49,3%) девочек. Гендерное соотношение не имело статистически значимых различий ($p=0,907$). У абсолютного большинства пациентов (72; 96,6%) было две копии гена *SMN2* и только у 1 (1,4%) ребёнка было три копии гена *SMN2*.

Возраст дебюта клинических симптомов в целом по группе пациентов со СМА I типа составил $0,91 \pm 1,00$ месяца (95% ДИ 0,67–1,14; min — с рождения, max 4,5). Средний возраст на момент проведения генной терапии — $2,78 \pm 1,87$ месяца (95% ДИ 2,35–3,22; min 1,00, max 7,00).

Возраст дебюта клинических симптомов и возраст на момент проведения генной терапии у пациентов СМА I типа до старта РНС и после его начала достоверно различались ($p=0,047$ и $p < 0,001$ соответственно; используемый метод U-критерий Манна–Уитни; табл. 1).

У детей со СМА I типа с началом заболевания до 1 месяца жизни отмечались снижение мышечного тонуса верхних и в большей степени нижних конечностей, резкое снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, а также ослабление спонтанной двигательной активности в проксимальных отделах конечностей и хвата.

При неврологическом осмотре пациентов с началом заболевания в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни отмечались резко выраженная мышечная гипотония, снижение силы мышц, что проявлялось невозможностью поднять и удерживать голову в положении лёжа на животе, неспособностью толкать ногой и рукой, а также ослаблением хвата. У 61% детей имело место резкое

Таблица 1. Возраст дебюта клинических симптомов и возраст на момент введения препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа до старта расширенного неонатального скрининга и после его начала

Table 1. Age at onset of clinical symptoms and age at administration of onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy type I before and after the start of expanded neonatal screening

Показатели	M±SD	95% ДИ	Me	Q_1 – Q_3	n	Min	Max
Возраст дебюта до начала РНС, мес	1,32±1,27	0,76–1,88	1,00	0,12–2,00	22	0,00	4,50
Возраст проведения генной терапии до начала РНС, мес	4,95±1,33	4,37–5,54	5,00	4,00–6,00	22	2,00	7,00
Возраст дебюта после начала РНС, мес	0,73±0,81	0,50–0,96	0,50	0,00–1,00	50	0,00	3,00
Возраст проведения генной терапии после начала РНС, мес	1,84±1,14	1,52–2,16	2,00	1,00–2,00	51	1,00	6,00

Примечание. РНС — расширенный неонатальный скрининг.

Note. РНС, expanded neonatal screening.

снижение сухожильных рефлексов, у остальных 39% сухожильные рефлексы не вызывались. У большинства пациентов (70,4%) спонтанная двигательная активность была резко снижена, особенно в проксимальных группах мышц ног и рук, и в основном была представлена движениями кистей и стоп, при этом психическое и предречевое развитие у детей, несмотря на наличие у них двигательных нарушений, не страдало: к возрасту 3 месяцев у большинства детей со СМА I типа был сформирован комплекс оживления на эмоциональное общение и отмечались элементы гуления.

Все дети со СМА I типа до проведения генной терапии имели задержку формирования моторных навыков (большинство не удерживали голову, не группировались при тракции за руки, не поворачивались на бок). После проведения генной терапии дети со СМА I типа показали значимую положительную динамику в двигательном развитии, что отражалось в достижении большим числом пациентов основных этапов двигательного развития (рис. 1). К моменту завершения набора материала в исследование и проведения лечения из пациентов со СМА I типа, которым была проведена оценка моторных навыков, согласно своему возрастному сроку хорошо удерживали голову в положении на животе (31; 42,5%), переворачивались из положения лёжа на

спине на живот (57; 78,1%); сидели без опоры 47,2% (9 детей сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 15 детей не достигли формирования навыка по возрасту); стояли с поддержкой 31,9% (3 ребёнка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 26 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); ползали на четвереньках 23,2% (6 детей сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 28 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); ходили с поддержкой 20,0% (2 ребёнка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 29 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); самостоятельно стояли 13,2% (2 ребёнка сформировали данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 36 пациентов не достигли формирования навыка по возрасту); ходили самостоятельно 5,7% (1 ребёнок сформировал данный навык в соответствии с критериями ВОЗ, 41 пациент не достиг формирования навыка по возрасту). Абсолютное большинство пациентов достигали этапов двигательного развития позже нормативов ВОЗ.

Различия в достижении двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ у пациентов со СМА I типа после проведения генной терапии в зависимости от старта РНС представлены на рис. 2.

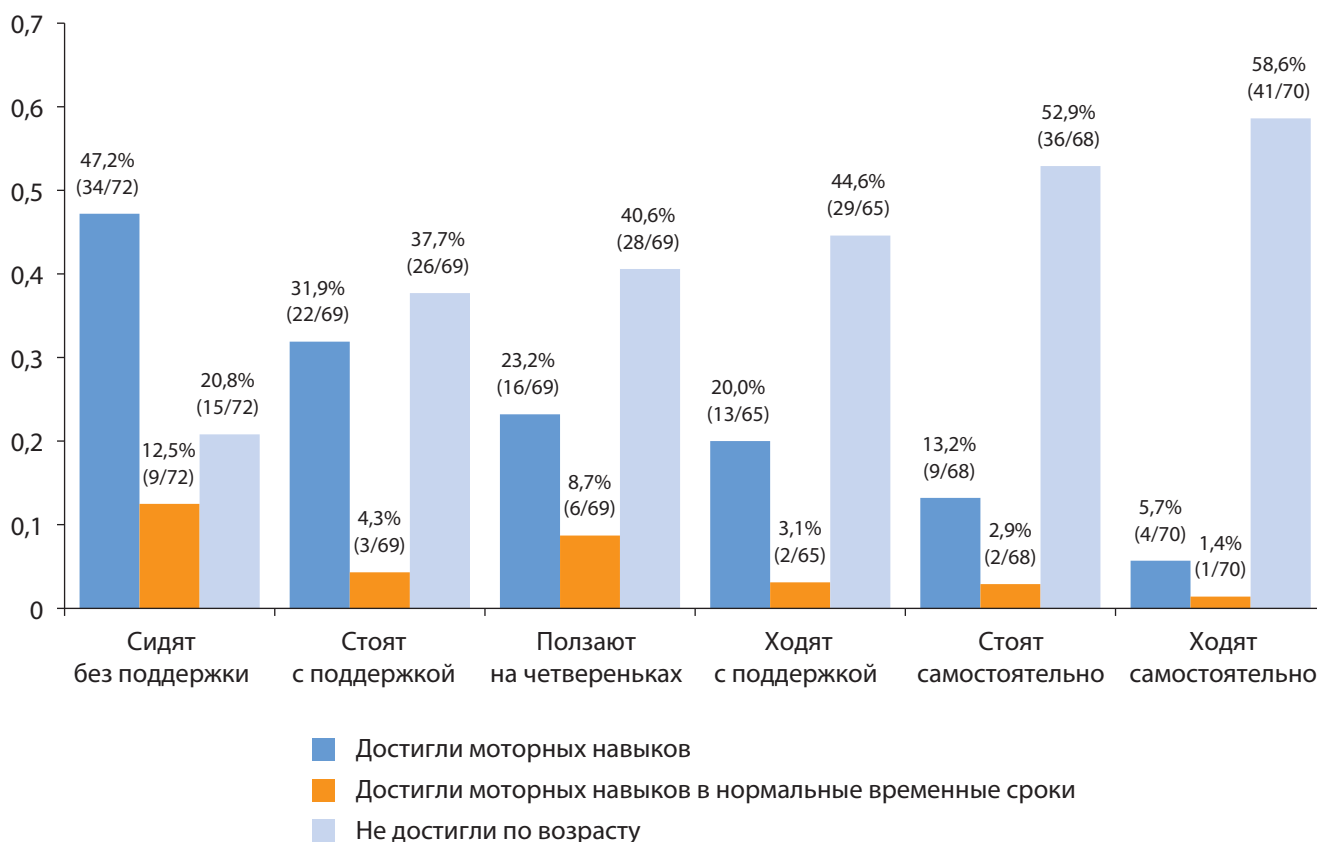


Рис. 1. Достижение двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа после проведения генной терапии.

Fig. 1. Achievement of motor development milestones in accordance with WHO criteria in patients with spinal muscular atrophy type I after gene therapy.

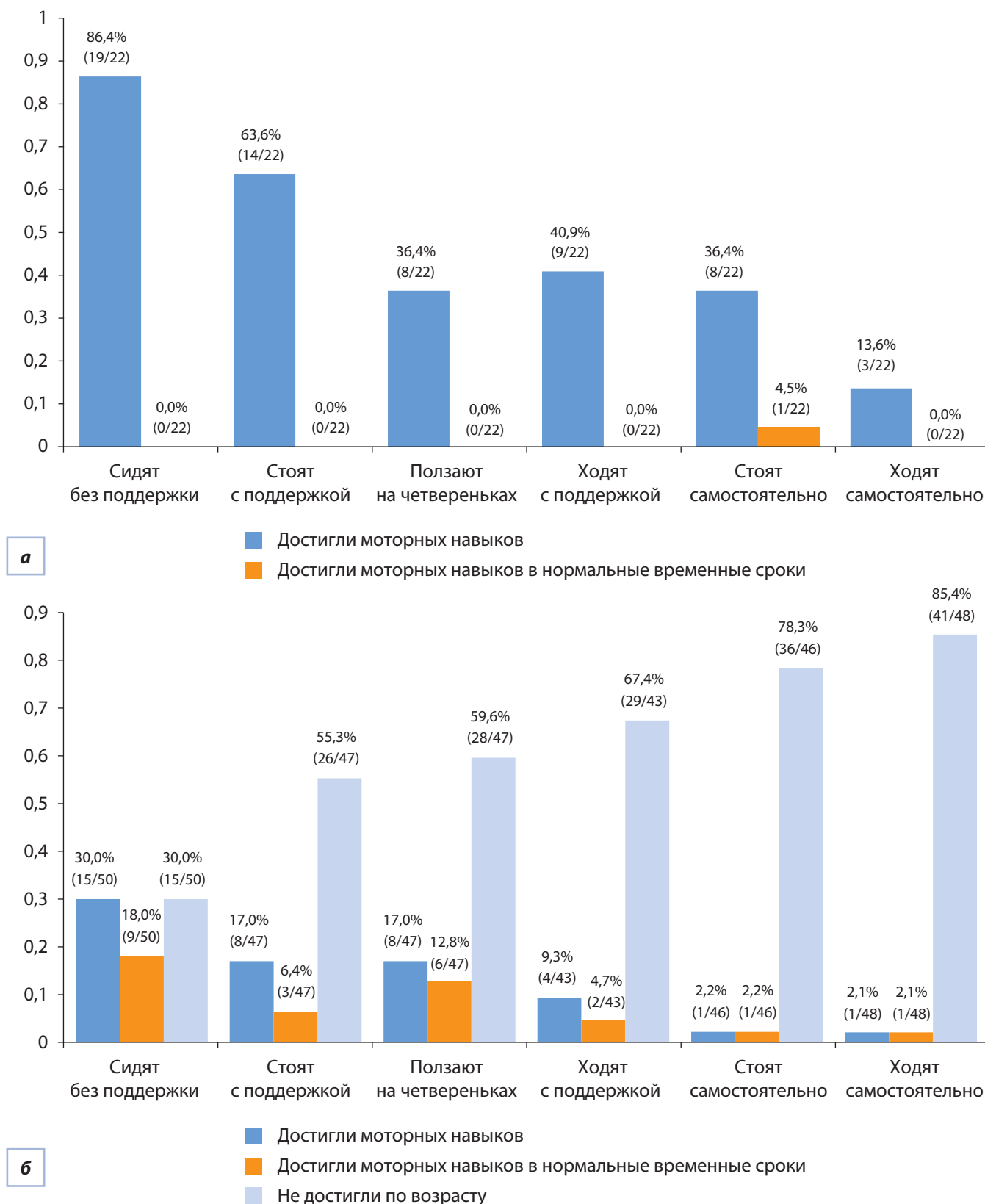


Рис. 2. Достижение двигательных навыков в соответствии с критериями ВОЗ пациентами со спинальной мышечной атрофией I типа, диагностированной на основании клинических симптомов заболевания (а) и диагностированной после старта расширенного неонатального скрининга (б), после проведения генной терапии.

Fig. 2. Achievement of motor development milestones in accordance with WHO criteria in patients with spinal muscular atrophy type I, diagnosed based on the clinical symptoms of the disease (a) and diagnosed after the start of expanded neonatal screening (b), after gene therapy.

Пациенты со СМА I типа, выявленные на РНС, после проведения генной терапии не только смогли освоить основные этапы двигательного развития, но и некоторые из них сделали это в нормальные временные сроки по рекомендациям ВОЗ (см. рис. 2, Б). Следует отметить, что средний возраст оценки навыков в этой подгруппе составил $12,5 \pm 6,59$ месяца (95% ДИ 10,68–14,38; min 1,0, max 24,0), что связано с постепенным включением в исследование пациентов со СМА I типа по мере их выявления, и значительно отличался от подгруппы пациентов, выявленных до старта РНС, в которой все дети полностью закончили наблюдение в течение 24 месяцев после введения препарата онасемноген абепарвовек.

Оценка моторных функций по шкале HINE-2. До инициации генной терапии оценка по шкале HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination, Part 2) в целом по группе составляла Me 2,0 (1,0–2,0) балла, оценка по шкале CHOP-INTEND (The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) — Me 31,0 (20,50–42,00) балл. У пациентов СМА I типа, диагностированных на основании клинических симптомов заболевания, оценка по шкале HINE-2 до инициации терапии имела статистически значимые различия ($p=0,024$; критерий Бруннера–Мюнцеля) по сравнению с пациентами, диагностированными после старта расширенного неонатального скрининга (табл. 2). При оценке по шкале CHOP-INTEND до введения препарата онасемноген абепарвовек не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,746$; U-критерий Манна–Уитни) у пациентов со СМА I типа в зависимости от старта РНС (см. табл. 2).

К концу периода наблюдения оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа достоверно увеличивалась ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона) и составила Me 18,50 (16,00–24,00) баллов (рис. 3), при этом максимального значения 26 баллов достигли только трое детей (4,1%). Различия в оценке по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа в зависимости от старта РНС, выявленные до лечения и в первые месяцы наблюдения после проведения генной терапии, постепенно уменьшались и к концу 2-летнего наблюдения становились незначимыми (см. рис. 3).

Оценка моторных функций по шкале CHOP-INTEND. Оценка по шкале CHOP-INTEND у пациентов со СМА I типа также достоверно увеличивалась ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона) к концу 2-летнего периода наблюдения и составила Me 60,00 (58,00–64,00) баллов, однако только 17 (23,3%) детей достигли максимального значения 64 балла к концу второго года наблюдения (рис. 4).

Оценка данных электронейромиографии. В связи с тем, что значения большинства показателей ЭНМГ не подчинялись нормальному распределению, они описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3), минимума (min) и максимума (max). Показатели амплитуды, площади М-ответа и скорости распространения возбуждения по локтевому нерву, полученные при проведении ЭНМГ у пациентов со СМА I типа, были достоверно ниже ($p < 0,001$), чем значения, полученные у детей без неврологической патологии [6]. У пациентов со СМА I типа минимальные значения амплитуды и площади негативного пика М-ответа, полученные при электрической стимуляции локтевого нерва в дистальной точке в области запястья, наблюдались до лечения [амплитуда: Me 0,32 мВ (0,15–0,81); площадь: Me 0,80 мс×мВ (0,36–1,70)], а после введения препарата онасемноген абепарвовек выявлено постепенное повышение этих показателей: через 3–4 месяца — примерно на 30–40%; через 5–6 месяцев — почти в 2 раза (в основном для амплитуды) по сравнению с исходными значениями. Через 8–12 месяцев показатели амплитуды и площади М-ответа еще несколько увеличивались и к концу наблюдения (через 13–24 месяцев) составили Me 0,80 мВ (0,60–1,20) для амплитуды и Me 1,40 мс×мВ (1,00–2,10) для площади, при этом отмечена тенденция большего повышения амплитуды М-ответа у пациентов со СМА I типа, диагностированной после старта РНС, чем при СМА I типа, диагностированной на основании клинических симптомов заболевания, но достоверных различий в значениях не было получено (рис. 5).

Статистически значимые различия в значениях площади М-ответа у пациентов со СМА I типа, диагностированной на основании клинических симптомов заболевания, по сравнению с пациентами, диагноз

Таблица 2. Оценка по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND до проведения генной терапии у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа до старта расширенного неонатального скрининга

Table 2. HINE-2 and CHOP-INTEND scores before gene therapy in spinal muscular atrophy type I patients before the start of expanded neonatal screening

Показатели	Категории	Скрининг			p
		Me	Q_1 – Q_3	n	
HINE-2, балл	Нет	2,00	1,25–3,75	22	0,024*
	Да	1,00	1,00–2,00	48	
CHOP-INTEND, балл	Нет	30,00	22,25–34,25	22	0,746
	Да	32,00	20,00–43,00	49	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Note. *, Differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

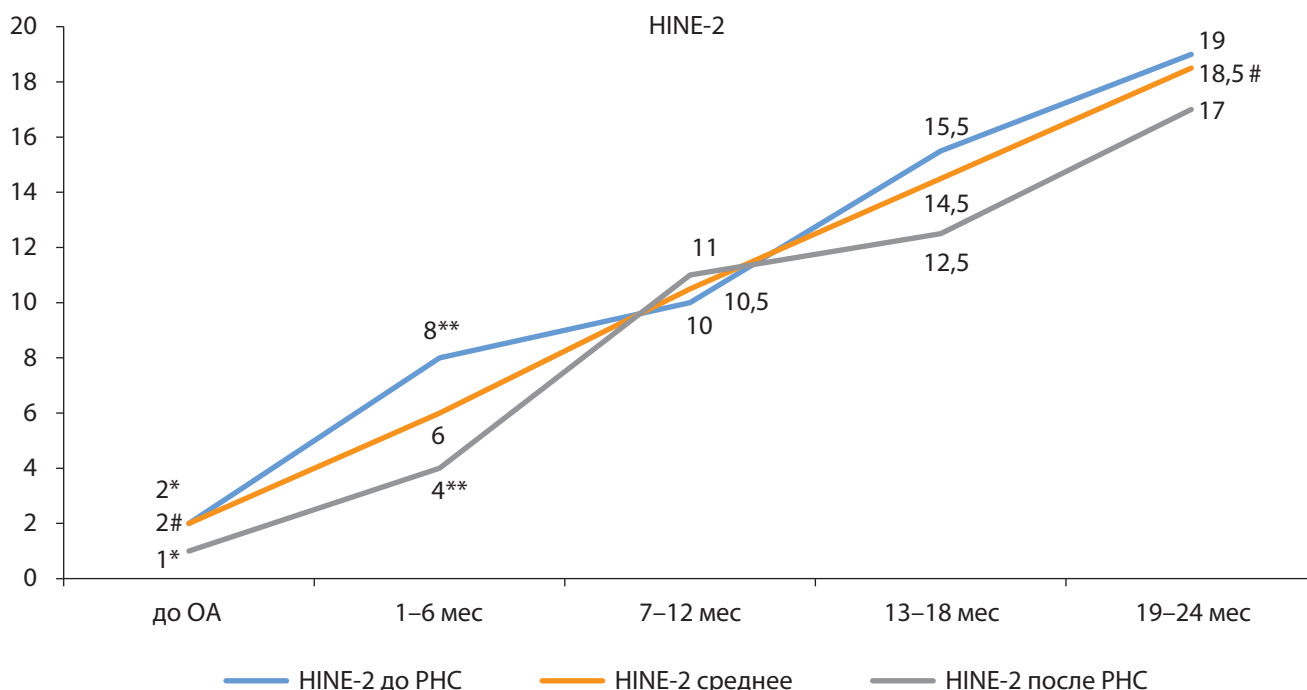


Рис. 3. Динамика оценки по шкале HINE-2 в баллах у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа в течение 2-летнего наблюдения после проведения генной терапии. Различия статистически значимы: $p=0,024$ (*), $p=0,015$ (**), $p < 0,001$ (#). PHC — расширенный неонатальный скрининг; OA — онасемноген абепарвовек.

Fig. 3. Change in HINE-2 scale scores in points in patients with spinal muscular atrophy type I during a 2-year follow-up after gene therapy. The differences are statistically significant: $p=0.024$ (*), $p=0.015$ (**), $p < 0.001$ (#). PHC, expanded neonatal screening; OA, onasemnogen abeparvovek.

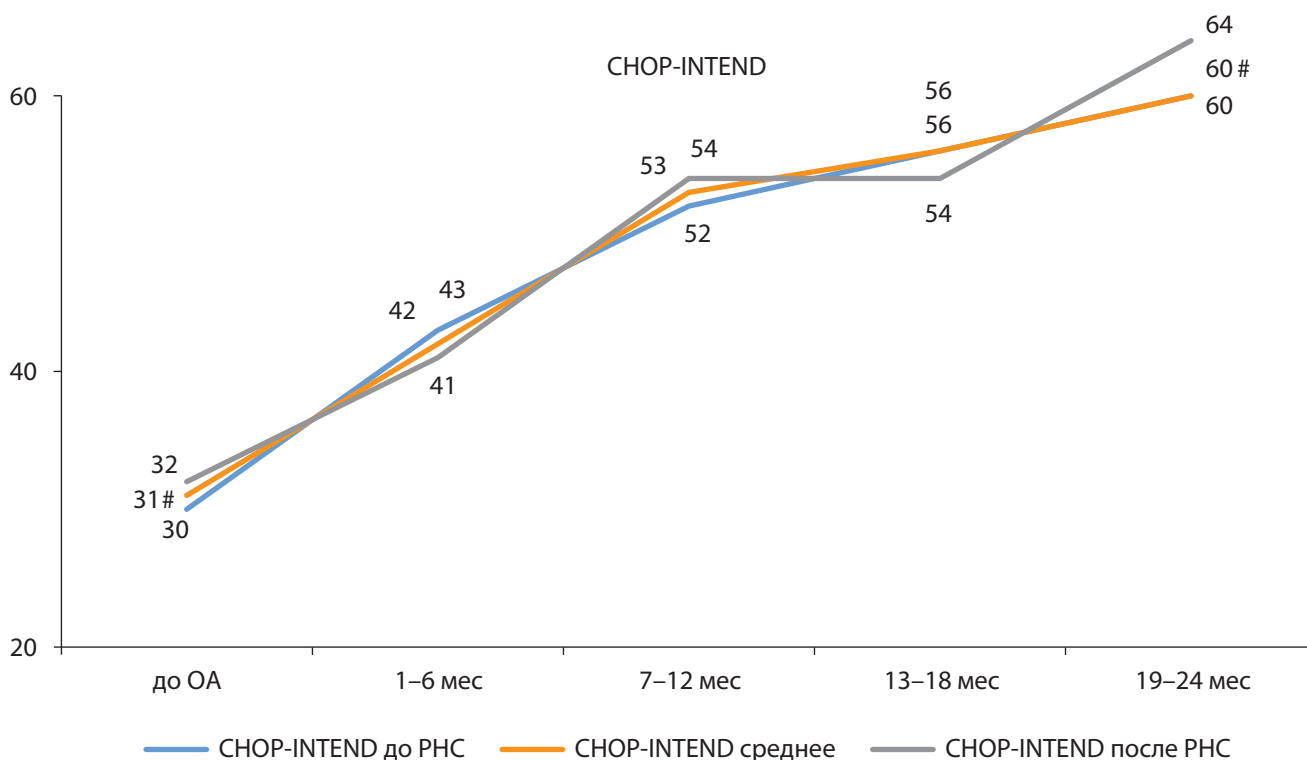


Рис. 4. Динамика оценки по шкале CHOP-INTEND в баллах у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа в течение 2-летнего наблюдения после проведения генной терапии. Различия статистически значимы: $p < 0,001$ (#). PHC — расширенный неонатальный скрининг; OA — онасемноген абепарвовек.

Fig. 4. Change in the CHOP-INTEND scale scores in points in patients with spinal muscular atrophy type I during a 2-year follow-up after gene therapy. The differences are statistically significant: $p < 0.001$ (#). PHC, expanded neonatal screening; OA, onasemnogen abeparvovek.

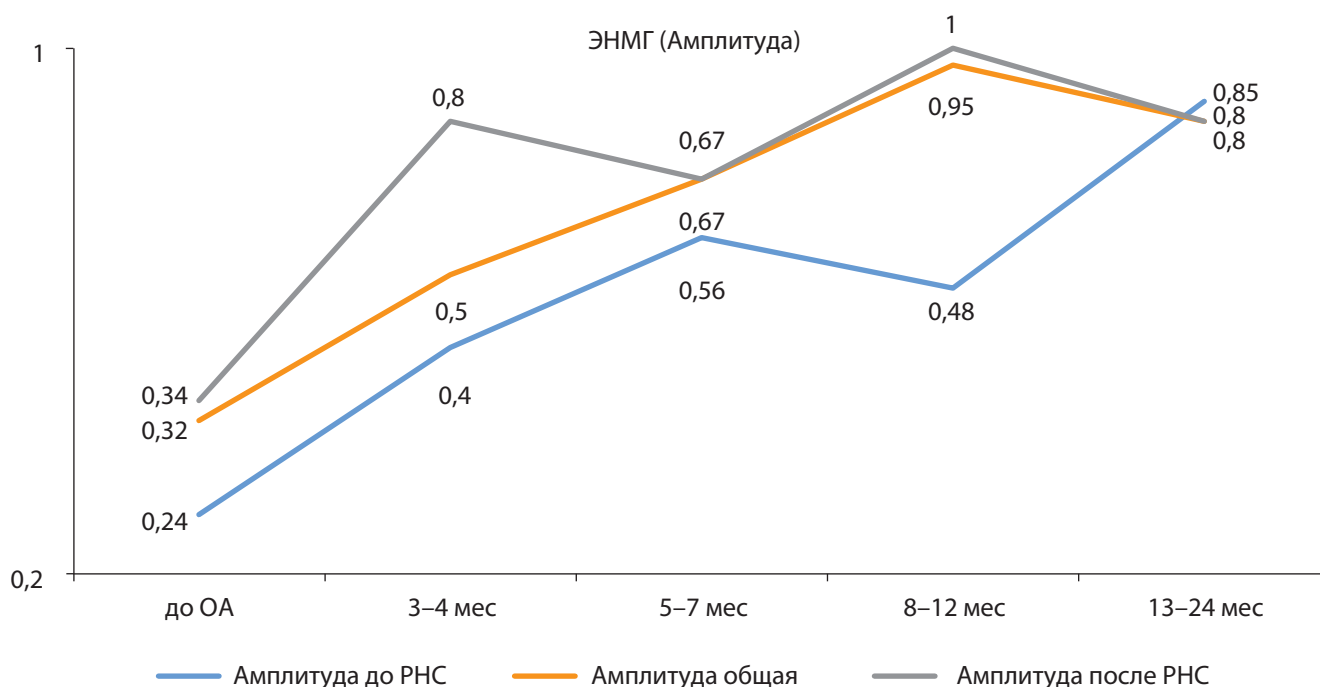


Рис. 5. Динамика амплитуды (мВ) М-ответа, полученной при электрической стимуляции локтевого нерва у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа в течение 2-летнего наблюдения после проведения генной терапии. РНС — расширенный неонатальный скрининг; ОА — онасемноген абепарвовек.

Fig. 5. Dynamics of the amplitude (mV) of the compound muscle action potentials obtained during electrical stimulation of the ulnar nerve in patients with spinal muscular atrophy type I during a 2-year follow-up after gene therapy. PHC, expanded neonatal screening; OA, onasemnogen aberparvovек.

которым был установлен после старта РНС, были выявлены только до инициации генной терапии ($p=0,047$; U-критерий Манна–Уитни), однако тенденция к более низким значениям площади М-ответа у пациентов со СМА I типа, диагностированной на основании клинических симптомов заболевания, сохранялась на протяжении всех двух лет наблюдения (рис. 6).

При оценке скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам локтевого нерва на предплечье выявлена стабильная положительная динамика: минимальные значения наблюдались до лечения, затем имело место достоверное увеличение скорости распространения возбуждения через 3–4 месяца [Me 38,95 м/с (35,10–42,98)], 5–6 месяцев [Me 41,05 м/с (38,25–44,17)], 7–12 месяцев [Me 48,00 м/с (44,88–50,02)] и 13–14 месяцев [Me 50,00 м/с (45,70–53,10)] жизни, причём увеличение скорости распространения возбуждения носило равномерный характер (рис. 7). При этом различий в значениях скорости распространения возбуждения не выявлено у пациентов со СМА I типа в зависимости от старта РНС.

Таким образом, применение генной терапии приводит к достоверному увеличению основных показателей ЭНМГ (амплитуды и площади М-ответа, скорости распространения возбуждения), однако на протяжении 2-летнего периода наблюдения они не достигают значений ЭНМГ у детей без неврологической патологии.

При анализе латентности М-ответа обнаружена обратная зависимость по сравнению со скоростью распространения возбуждения: самые большие показатели отмечались до лечения [Me 2,60 мс (2,30–2,95)], затем констатировано постепенное снижение латентности через 3–4 месяца [Me 2,40 мс (2,30–2,52)], 5–6 месяцев [Me 2,30 мс (2,10–2,50)], 7–12 месяцев [Me 2,20 мс (2,20–2,30)] и 13–14 месяцев [Me 2,10 мс (2,00–2,30)] жизни.

Обсуждение

В продолжении нашего предыдущего исследования [5] нам удалось набрать наиболее крупный массив данных пациентов со СМА I типа из одного центра (73 ребёнка), которых наблюдали по расширенной схеме (этапы двигательного развития, оценка по шкалам HINE-2 и CHOP-INTEND, электронейромиография в катанезе до 24 месяцев наблюдения после лечения онасемногеном абепарвовек) в условиях реальной клинической практики. По результатам анализа этих данных было показано, что ключевые этапы раннего моторного развития были достигнуты у большинства пациентов со СМА I типа: хорошо удерживали голову 42,5%, переворачивались из положения лёжа на спине на живот 78,1%, сидели без опоры 47,0%, при этом только 5,7% пациентов смогли сформировать все двигательные навыки по оценке ВОЗ и всего один

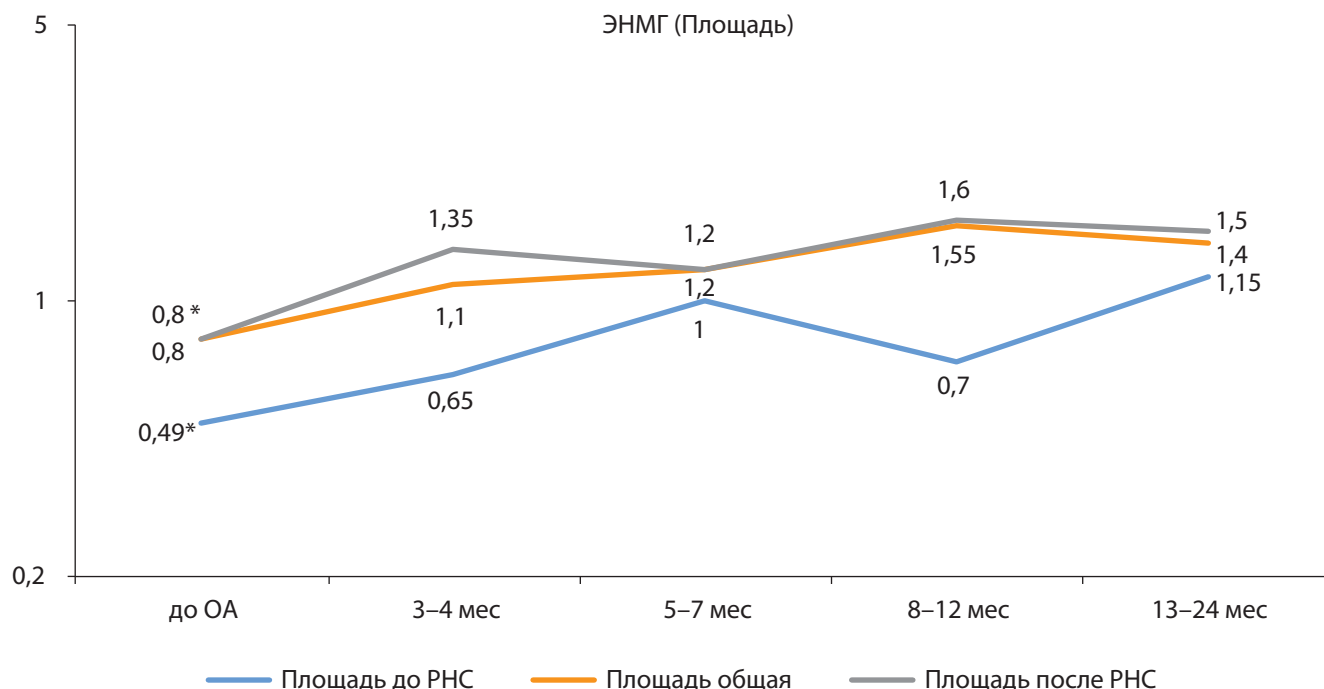


Рис. 6. Динамика площади (мсxмВ) М-ответа, полученной при электрической стимуляции локтевого нерва у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа, в течение 2-летнего наблюдения после проведения генной терапии. Различия статистически значимы: $p=0,047$ (*). РНС — расширенный неонатальный скрининг; ОА — онасемноген абепарвовек.

Fig. 6. Dynamics of the compound muscle action potentials area (msecxmv) obtained during electrical stimulation of the ulnar nerve in patients with spinal muscular atrophy type I during a 2-year follow-up after gene therapy. The differences are statistically significant: $p=0,047$ (*). РНС, expanded neonatal screening; ОА, onasemnogen abeparvovek.

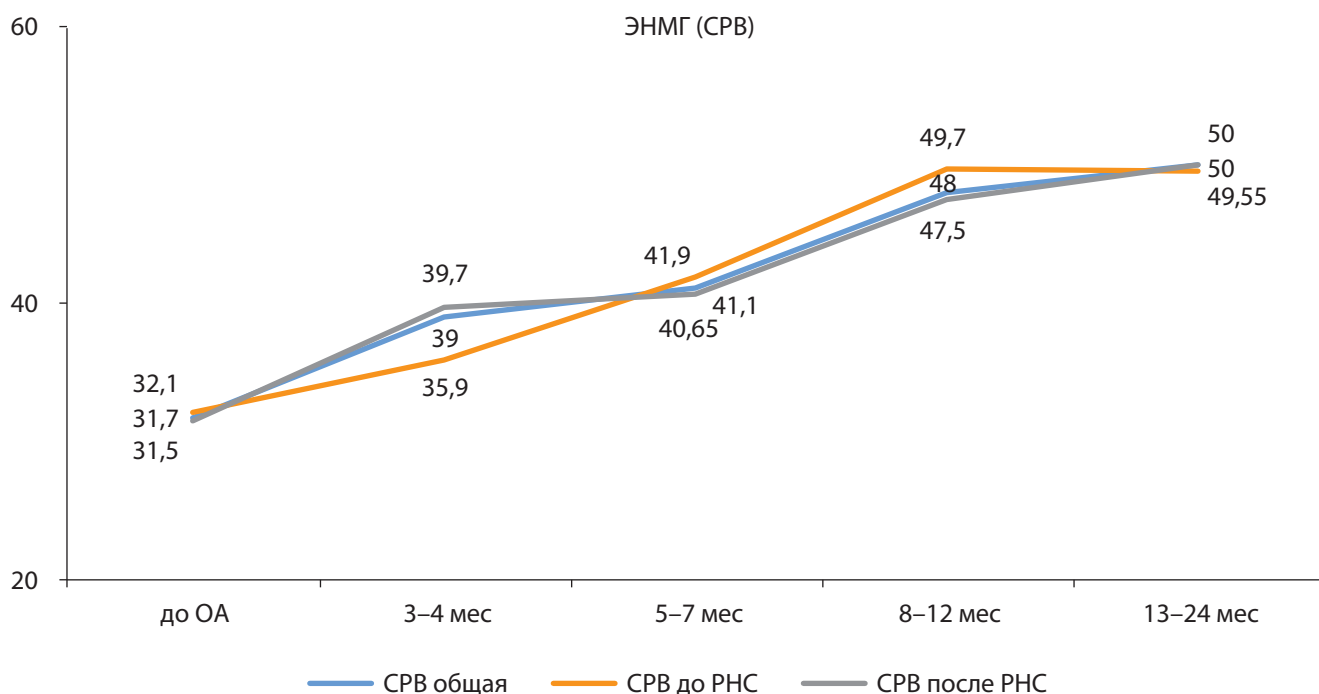


Рис. 7. Динамика скорости распространения возбуждения, полученной при электрической стимуляции локтевого нерва у пациентов со спинальной мышечной атрофией I типа, в течение 2-летнего наблюдения после проведения генной терапии. CPB — скорость распространения возбуждения; РНС — расширенный неонатальный скрининг; ОА — онасемноген абепарвовек.

Fig. 7. Dynamics of the nerve conduction velocity obtained during electrical stimulation of the ulnar nerve in patients with spinal muscular atrophy type I during a 2-year follow-up after gene therapy. CPB, the nerve conduction velocity; РНС, expanded neonatal screening; ОА, onasemnogen abeparvovek.

из них сформировал их в соответствии с возрастными критериями. Эти результаты оказались даже лучше, чем в европейском исследовании STRIVE-EU [7], где самостоятельное сидение в течение как минимум 10 секунд было достигнуто у 15/33 (45%) пациентов. Наши результаты показывают, что лечение препаратом онасемноген абепарволек приводит к значительному улучшению двигательной активности при СМА I типа, и самостоятельное сидение достижимо у большинства пациентов.

Оценка по шкале HINE-2 у пациентов со СМА I типа в нашем исследовании также претерпела значимые изменения и концу периода наблюдения (через 24 месяца после введения препарата онасемноген абепарволек) составила Me 18,50 (16,00–24,00) баллов, при этом только 3 (4,1%) детей этой подгруппы достигли максимальной оценки 26 баллов. В исследовании на французской популяции пациентов со СМА I типа с двумя копиями гена *SMN2* на фоне генной терапии также показано достоверное увеличение баллов по шкале HINE-2 по сравнению с исходным [Me 4,0 балла (0–9)] тестированием: Me 7,0 баллов (5,5–8,5) через 6 месяцев, Me 11,5 балла (8,4–13,6) через 12 месяцев и Me 14,8 балла (12,1–18,0) через 24 месяца [8]. Важно отметить, что при естественном течении заболевания дети со СМА I типа почти никогда не увеличивают оценку по шкале HINE-2, а при наблюдении через 6 месяцев и более отмечается её снижение у всех пациентов [9].

Оценка по шкале CHOP-INTEND до лечения у пациентов со СМА I типа в нашем исследовании составила Me 31,0 (20,50–42,00) и была выше, чем в европейском исследовании STRIVE-EU [Me 28,0 баллов (22–32)] [7], но ниже, чем в американском исследовании STRIVE-US [Me 33,5 балла (24–38)] [10], при этом все 73 пациента со СМА I типа, включённые в наше исследование, показали значимое улучшение двигательных функций при оценке по шкале CHOP-INTEND по сравнению с фоновым обследованием. У пациентов, участвовавших в исследованиях STRIVE-US и STRIVE-EU, также наблюдалось быстрое и устойчивое улучшение показателей по шкале CHOP-INTEND на фоне лечения онасемногеном абепарволек, хотя максимальные показатели в исследовании STRIVE-EU были несколько ниже [Me 49,5 баллов (48–52)] по сравнению с нашими данными [Me 60,00 баллов (58,00–64,00)], что, вероятно, связано с меньшими показателями на исходном этапе и несколько более коротким периодом наблюдения [7]. Несмотря на эти различия, степень улучшений по сравнению с исходными уровнями была схожей. Необходимо понимать, что при естественном течении болезни дети со СМА I типа почти никогда не достигают оценки по шкале CHOP-INTEND более 40 баллов к возрасту 6 месяцев и старше [11–13].

Полученные в нашем исследовании данные согласуются с результатами большинства зарубежных исследо-

ваний о высокой эффективности препарата онасемноген абепарволек у пациентов со СМА I типа, что указывает на существенную модификацию течения заболевания на фоне применения генной терапии [8, 10, 14, 15].

Несмотря на достоверные улучшения в двигательной сфере, дети со СМА I типа имели через 2 года после проведения генной терапии значительные ограничения в самостоятельном передвижении, к тому же, как показывает исследование французских авторов, применение препарата при СМА I типа не смогло предотвратить развитие деформации позвоночника у таких детей [8]. Это подчёркивает, что генная терапия, хотя и значительно улучшает двигательные показатели при СМА I типа, но не предотвращает развития вторичных ортопедических осложнений и связанной с ними инвалидизации пациентов.

По сравнению с нашей предыдущей публикацией [5], в этом исследовании была предпринята попытка установить различия в оценке по шкалам у пациентов со СМА I типа, диагностированной до введения молекулярно-генетического исследования на СМА в РНС и после старта РНС в России. Только оценка по шкале HINE-2 до инициации генной терапии и в первые месяцы после лечения имела статистически значимые различия в этих подгруппах пациентов. При дальнейшем наблюдении выявленные различия нивелировались, что, вероятно, связано с неоднородностью группы пациентов со СМА I типа, т.е. в ней присутствуют как дети с ранним (на первом месяце жизни) дебютом, имеющие самые тяжёлые нарушения, так и пациенты с началом болезни на 2–6-м месяцах жизни. Несмотря на то, что РНС позволяет в более ранние сроки установить диагноз и начать лечение, большое число детей со СМА I типа с ранним дебютом сглаживают оценку по шкалам при рассмотрении всей группы пациентов в целом.

В нашем исследовании у всех пациентов со СМА I типа, начавших лечение при наличии клинических симптомов заболевания, при проведении ЭНМГ отмечалось значимое снижение амплитуды М-ответа как до терапии, так и в течение 2-летнего наблюдения после старта лечения. Практически во всех зарубежных исследованиях также выявлена низкая амплитуда М-ответа у большинства симптоматических пациентов со СМА, что косвенно отражает дегенерацию мотонейронов спинного мозга [12, 16, 17]. Так, у пациентов со СМА I типа ($n=26$) амплитуда негативного пика М-ответа составила $0,34 \pm 0,06$ мВ ($0,03-1,20$) [среднее значение \pm стандартное отклонение (min-max)] [16]. Максимальная амплитуда М-ответа с мышцы, отводящей V палец кисти, продемонстрировала превосходную надёжность при повторном тестировании в этом одноцентровом исследовании естественной истории СМА.

Ещё в одном исследовании естественного течения болезни у детей со СМА оценивали параметры М-ответа до достижения 6-месячного возраста и через 6, 9, 12, 18 и 24 месяца по мере прогрессирования

заболевания [12]. В исследование были включены дети с бессимптомным течением заболевания до включения в исследование, у которых был верифицирован генетический диагноз. Амплитуда и площадь М-ответа при стимуляции локтевого нерва быстро снижались и были значительно ниже в группе пациентов со СМА с двумя копиями гена *SMN2*. У этих пациентов амплитуда М-ответа никогда не превышала 0,6 мВ.

В нашем исследовании, несмотря на достаточно низкие значения амплитуды М-ответа до лечения у пациентов со СМА I типа, начавших терапию при наличии клинических симптомов заболевания, было показано достоверное её повышение при увеличении возраста. В зарубежных исследованиях была показана аналогичная тенденция: амплитуда М-ответа у пациентов со СМА I типа, получавших патогенетическое лечение (нусинерсен или онасемноген абепарвовек), увеличивалась с течением времени по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [9, 18–20]. Пациенты со СМА I типа ($n=11$) после 10 введений нусинерсена в 45,45% случаев овладевали навыком сидения, при этом амплитуда М-ответа при стимуляции локтевого нерва увеличивалась с $0,53\pm 0,23$ мВ до $1,85\pm 1,05$ мВ. У остальных 54,55% пациентов, которые не смогли самостоятельно сидеть, тем не менее также наблюдалось увеличение М-ответа с $0,26\pm 0,23$ мВ до $1,19\pm 0,66$ мВ [18]. В недавнем французском исследовании применения препарата онасемноген абепарвовек у пациентов со СМА I типа было показано, что более высокие показатели амплитуды М-ответа при стимуляции срединного нерва до лечения связаны с достижением самостоятельного сидения через 6 месяцев у большинства пролеченных детей [18], при этом ни один из пациентов с амплитудой М-ответа при стимуляции срединного нерва менее 0,5 мВ до лечения не достиг положения сидя без посторонней помощи через 6 месяцев. По мнению ряда исследователей, меньшее снижение амплитуды М-ответа у пациентов со СМА до начала лечения и её быстрое увеличение на фоне патогенетической терапии может указывать на лучшие функциональные результаты в дальнейшем [17, 19, 20].

Даже у очень тяжёлых пациентов со СМА I типа, находящихся на искусственной вентиляции лёгких через трахеостому, назначение патогенетического лечения (нусинерсен) приводило к некоторым положительным изменениям при динамическом ЭНМГ-исследовании, хотя достоверных клинических улучшений у них не отмечалось [21]. При анализе данных ЭНМГ у наших пациентов со СМА I типа, диагностированных до введения РНС в России и после его старта, статистически значимые различия были выявлены только в значениях площади М-ответа и только до инициации генной терапии ($p=0,047$), однако тенденция к более низким значениям амплитуды и площади М-ответа у пациентов со СМА I типа, диагностированных до старта РНС, сохранялась на протяже-

нии всех 2 лет наблюдения после проведения лечения препаратом онасемноген абепарвовек. По-видимому, включение в исследование большего числа пациентов, более длительный катамнез и соотнесение данных ЭНМГ с клиническими параметрами позволят создать в дальнейшем прогностическую модель более объективной оценки двигательного развития пациентов со СМА I типа на фоне генной терапии.

Несмотря на выявленные ограничения, определение максимальной амплитуды и площади М-ответа является легко выполнимым, валидным и надёжным показателем при проведении ЭНМГ, который используется в клинических исследованиях и может быть применён в общей клинической практике при наблюдении за пациентами со СМА I типа.

Заключение

В нашем исследовании было показано, что пациенты раннего возраста со СМА I типа после проведения генной терапии демонстрировали достоверную положительную динамику в двигательном развитии, при этом большое число пациентов, несмотря на сохраняющуюся задержку формирования моторных навыков, смогли достичь основных этапов раннего моторного развития (42,5% хорошо держали голову в положении на животе; 78,1% переворачивались из положения лёжа на спине на живот; 47,2% сидели без опоры; 31,9% стояли с поддержкой; 23,2% ползали на четвереньках; 20,0% ходили с поддержкой; 13,2% самостоятельно стояли; 5,7% ходили самостоятельно). Это подтверждалось значительным повышением баллов к концу 2-летнего периода наблюдения по шкалам HINE-2 [Ме 18,50 баллов (16,00–24,00), максимального значения достигли трое детей] и CHOP-INTEND [Ме 60,00 баллов (58,00–64,00), 17 (23,3%) детей достигли максимального значения]. Продемонстрировано также, что у всех пациентов со СМА I типа до начала лечения отмечалось значимое снижение амплитуды и площади М-ответа по сравнению с нормативными значениями здоровых детей аналогичного возраста. У большинства пациентов со СМА I типа после проведённого лечения препаратом онасемноген абепарвовек было выявлено достоверное повышение амплитуды и площади М-ответа в течение 2-летнего наблюдения, хотя значения М-ответа оставались достоверно более низкими в сравнении с возрастной нормой. Таким образом, проведение ЭНМГ у детей со СМА I типа с оценкой амплитуды и площади М-ответа позволяет, хотя и косвенно, верифицировать дегенерацию мотонейронов спинного мозга и прогнозировать течение заболевания на фоне проведения патогенетического лечения. Изменения амплитуды и площади М-ответа хорошо соотносятся с увеличением двигательных возможностей пациентов на фоне генной терапии, что позволяет рассматривать ЭНМГ в качестве дополнительного инструмента в оценке функциональных возможностей при СМА I типа при динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Vezzoli A, Bottai D, Adami R. Managing spinal muscular atrophy: a look at the biology and treatment strategies. *Biology (Basel)*. 2025;14(8):977. doi: 10.3390/biology14080977
2. Schroth MK, Deans J, Bharucha Goebel DX, et al. Spinal muscular atrophy update in best practices: recommendations for treatment considerations. *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200374. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200374
3. Varone A, Esposito G, Bitetti I. Spinal muscular atrophy in the era of newborn screening: how the classification could change. *Front Neurol*. 2025;16:1542396. doi: 10.3389/fneur.2025.1542396
4. Proud CM, Kichula EA, Matesanz SE, et al. Onasemnogene aberparovec gene therapy for treatment of patients with spinal muscular atrophy: updated real-world practical considerations. *J Neuromuscul Dis*. 2025;22143602251391258. doi: 10.1177/22143602251391258
5. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., и др. Эффективность генной терапии препаратом онасемноген абепаровец 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 aberparovec 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
6. Фисенко Д.А., Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., и др. Нормативные показатели стимуляционной электромиографии у детей раннего возраста. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2023;4(4):193–199. [Fisenko DA, Kurenkov AL, Kuzenkova LM, et al. Normative parameters of motor nerve conduction studies in infants. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2023;4(4):193–199]. doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-4-193-199 EDN: BAWHUC
7. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al.; STRIVE-EU study group. Onasemnogene aberparovec 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
8. Desguerre I, Barrois R, Audic F, et al. Real-world multidisciplinary outcomes of onasemnogene aberparovec monotherapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: experience of the French cohort in the first three years of treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):344. doi: 10.1186/s13023-024-03326-3
9. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
10. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene aberparovec 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
11. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83(9):810–817. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741
12. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al.; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883–891. doi: 10.1002/ana.25101
13. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):84. doi: 10.1186/s13023-020-01356-1
14. Pane M, Coratti G, Cutri C, et al.; ITASMAC Working Group. Onasemnogene aberparovec in type I spinal muscular atrophy: 24-month follow-up from the Italian registry. *Ann Clin Transl Neurol*. 2026 Mar 19. doi: 10.1002/acn3.70356
15. Servais L, Day JW, De Vivo DC, et al. Real-world outcomes in patients with spinal muscular atrophy treated with Onasemnogene aberparovec monotherapy: findings from the RESTORE registry. *J Neuromuscul Dis*. 2024;11(2):425–442. doi: 10.3233/JND-230122
16. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol*. 2005;57(5):704–712. doi: 10.1002/ana.20473
17. Weng WC, Hsu YK, Chang FM, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med*. 2021;23(2):415–420. doi: 10.1038/s41436-020-00987-w
18. Axente M, Mirea A, Sporea C, et al. Clinical and electrophysiological changes in pediatric spinal muscular atrophy after 2 years of nusinersen treatment. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2074. doi: 10.3390/pharmaceutics14102074
19. Barrois R, Barnerias C, Deladrière E, et al. A new score combining compound muscle action potential (CMAP) amplitudes and motor score is predictive of motor outcome after AVXS-101 (onasemnogene aberparovec) SMA therapy. *Neuromuscul Disord*. 2023;33(4):309–314. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.004
20. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, et al.; NURTURE Study Group. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve*. 2023;68(2):157–170. doi: 10.1002/mus.27853
21. Ueda Y, Egawa K, Kawamura K, et al. Nusinersen induces detectable changes in compound motor action potential response in spinal muscular atrophy type I patients with severe impairment of motor function. *Brain Dev*. 2024;46(3):149–153. doi: 10.1016/j.braindev.2023.12.001

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович, доктор мед. наук, зав. лабораторией нервных болезней Центра детской психоневрологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; alkurenkov@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7269-9100

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); kuzenkova@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0002-9562-3774

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации, заместитель директора по научной работе, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; edubrovina@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8381-8793

Черников Владислав Владимирович, канд. мед. наук, зав. отделением диагностики и восстановительного лечения, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; vladfirst1@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8750-9285

Попович София Георгиевна, врач-невролог, младший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; popovich.sg@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0002-9697-500X

Фисенко Дарья Андреевна, канд. мед. наук, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; fisenko.daria@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7893-1863

Бурсагова Бэлла Ибрагимовна, канд. мед. наук, врач-невролог, старший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; bursagova@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0001-8506-2064

- Глоба Оксана Валерьевна*, канд. мед. наук, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; globa@nczd.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>
- Андреевко Наталья Владимировна*, канд. мед. наук, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; andreenko@nczd.ru;
<https://orcid.org/0009-0007-2227-7069>
- Абдуллаева Луизат Муслимовна*, врач-невролог, младший научный сотрудник лаборатории нервных болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; instorm@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>
- Курова Юлия Александровна*, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; kurova.iaa@nczd.ru;
<https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>
- Адалимова Надежда Сергеевна*, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; nadia.adalimova@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0001-8978-6833>
- Николенко Дарья Сергеевна*, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; nikolenko.ds@nczd.ru;
<https://orcid.org/0009-0009-4368-432X>
- Лялина Анастасия Андреевна*, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; lialina.aa@nczd.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>
- Мягкий Федор Викторович*, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; miagkii.fv@nczd.ru;
<https://orcid.org/0009-0004-2974-7973>

Information about the authors

For correspondence: *Alexey L. Kurenkov*, MD, Dr. Sci. (Medicine), head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health, 119991, Moscow, Russian Federation; alkurenkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Lyudmila M. Kuzenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Neurologist, Head of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health; N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); kuzenkova@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Evgeniya V. Uvakina, Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of child psychoneurology and Neurorehabilitation, Deputy Director for Scientific Work, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; edubrovina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Vladislav V. Chernikov, Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of Diagnostics and Rehabilitation Treatment, Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, National Medical Research Center of Children's Health; vladfirst1@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Sofia G. Popovich, Neurologist, Junior researcher of the Laboratory of nervous diseases, National Medical Research Center of Children's Health; popovich.sg@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X>

Daria A. Fisenko, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; fisenko.daria@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-7893-1863>

Bella I. Bursagova, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, Senior researcher of the Laboratory of nervous diseases, National Medical Research Center of Children's Health; bursagova@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Oksana V. Globa, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; globa@nczd.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-6084-4892>

Natalia V. Andreenko, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; andreenko@nczd.ru;
<https://orcid.org/0009-0007-2227-7069>

Abdullaeva M. Luizat, Neurologist, Junior researcher of the Laboratory of nervous diseases, National Medical Research Center of Children's Health; instorm@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1574-2050>

Julia A. Kurova, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; kurova.iaa@nczd.ru; <https://orcid.org/0009-0006-3712-974X>

Nadezhda S. Adalimova, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; nadia.adalimova@yandex.ru;
<https://orcid.org/0009-0001-8978-6833>

Daria S. Nikolenko, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; nikolenko.ds@nczd.ru; <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X>

Anastasia A. Lyalina, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; lialina.aa@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Fedor V. Myagkiy, Neurologist, National Medical Research Center of Children's Health; miagkii.fv@nczd.ru; <https://orcid.org/0009-0004-2974-7973>

Оригинальные исследования



Читать онлайн
Read online

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Л.А. Гандаева¹, В.Г. Каверина¹, Е.Н. Басаргина^{1,2}, А.А. Пушков¹, И.В. Сильнова¹, К.В. Савостьянов¹

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

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

Клинико-генетическая характеристика 114 российских детей с моногенным несаркомерным гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Кардиомиопатии у детей, по морфофункциональному фенотипу схожие с саркомерными гипертрофическими кардиомиопатиями, почти в половине случаев связаны с различными синдромами и заболеваниями (в настоящее время для отдельных нозологий возможно проведение этиопатогенетической терапии).

Цель исследования — определение клинических, лабораторно-инструментальных и генетических характеристик наиболее частых моногенных орфанных болезней у детей, сопровождающихся гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 335 пациентов, регулярно наблюдающихся в кардиологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2025 год с диагнозом «Гипертрофическая кардиомиопатия». Молекулярно-генетическое исследование целевых областей генома, содержащих 420 генов, патогенные варианты в которых описаны у пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, проведено методом высокопроизводительного секвенирования всем пациентам, включённым в исследование. В соответствии с дизайном исследования сравнительный анализ течения гипертрофического фенотипа кардиомиопатии, развивающегося в структуре наследственных болезней обмена, митохондриальной дисфункции и синдромов RAS-патий, проведён 114 детям.

Результаты. В результате молекулярно-генетического обследования пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии верифицированы редкие наследственные болезни, включая митохондриальные (каузальные варианты в митохондриальной или ядерной ДНК), болезнь Помпе, болезнь Данона, синдром PRKAG2, различные синдромы RAS-патий. Проведена сравнительная характеристика между ними, показана высокая частота гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у детей с дебютом в раннем возрасте при синдромах RAS-патий. Гипертрофия миокарда более 30 мм регистрировалась редко, достоверно чаще симметричная форма заболевания отмечалась при митохондриальной патологии, асимметричная — при синдромах RAS-патий, бивентрикулярная — при наследственных болезнях обмена. Помимо гипертрофии миокарда, у пациентов с наследственными болезнями обмена и митохондриальной патологией наблюдались дилатация левого желудочка и снижение сократительной способности, у пациентов с синдромами RAS-патий — более выраженная (II–III степени) митральная регургитация и высокая частота недостаточности на клапане лёгочной артерии (30,8%). Феномен WPW (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта) и неустойчивая суправентрикулярная тахикардия регистрировались при наследственных болезнях обмена. При митохондриальной патологии отмечено повышение креатинфосфокиназы-MB (КФК-MB) при нормальном уровне КФК, при наследственных болезнях обмена — высокие значения КФК, лактатдегидрогеназы и трансаминаз. Значимой разницы в частоте увеличения и значении N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NTproBNP) между пациентами не получено. Хирургическое лечение в объёме септальной миозектомии проводилось преимущественно при синдромах RAS-патий (23, 20%) и в одном случае при синдроме PRKAG2. За период наблюдения 17 (14,7%) детей умерло, трансплантация сердца и имплантация кардиовертера-дефибриллятора проводилась пациентам с болезнью Данона и синдромом PRKAG2.

Заключение. Гипертрофия миокарда у детей может быть первым симптомом многочисленных несаркомерных моногенных заболеваний, имеющих различную этиологию, прогноз и лечение. Понимание особенностей течения гипертрофического фенотипа кардиомиопатии позволяет провести дифференциальную диагностику до получения результатов молекулярно-генетического обследования и своевременно корректировать лечение. Внедрение в клиническую практику высокопроизводительного секвенирования позволяет провести одновременный анализ большого числа генов, обуславливающих гипертрофический фенотип кардиомиопатии, открывая новые возможности ранней диагностики редких болезней у детей и создавая лучшую доказательную базу для дальнейших исследований.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия; наследственные болезни обмена; синдромы RAS-патий (Нунан, кардио-фациально-кожный, с множественными лентиго); фенотип кардиомиопатии.

Для цитирования: Гандаева Л.А., Каверина В.Г., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Сильнова И.В., Савостьянов К.В. Клинико-генетическая характеристика 114 российских детей с моногенным несаркомерным гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2026; 7(2): 88–99. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-226>

Участие авторов: Л.А. Гандаева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка и статистическая обработка материала, написание и редактирование текста; В.Г. Каверина, И.В. Сильнова, А.А. Пушков — сбор и подготовка материала, редактирование текста; Е.Н. Басаргина, К.В. Савостьянов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарность. Авторы благодарят семьи пациентов за поддержку нашего исследования. Авторы выражают благодарность директору ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России доктору 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.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этические аспекты. Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 1975 года и одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 10 от 28.08.2020).

Поступила 25.05.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Leila A. Gandaeva¹, Valentina G. Kaverina¹, Elena N. Basargina^{1,2}, Alexander A. Pushkov¹,
Irina V. Silnova¹, Kirill V. Savostyanov¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² N.F. Filatov Clinical Institute of Child Health the First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical and Genetic Characteristics of 114 Russian Children with a Monogenic Non-Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype

ABSTRACT

Introduction. In children, cardiomyopathies with a morphofunctional phenotype similar to sarcomeric hypertrophic cardiomyopathies are associated with various syndromes and diseases in almost half of cases, and for some of these nosologies, etiopathogenetic therapy is currently possible.

Aim: to determine the clinical, laboratory-instrumental, and genetic characteristics of the most common monogenic orphan diseases accompanied by a hypertrophic cardiomyopathy phenotype in children.

Methods. The study included 335 patients diagnosed with hypertrophic cardiomyopathies who were regularly followed up at the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, from 2014 to 2025. All patients underwent molecular genetic analysis of target genomic regions containing 420 genes, in which pathogenic variants have been described in patients with a hypertrophic cardiomyopathy phenotype, using high-throughput sequencing. According to the study design, a comparative analysis of the course of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype in children was performed based on the etiological cause—within the framework of inherited metabolic disorders, due to mitochondrial pathology, and RAS-pathway syndromes ($n=114$).

Results. Molecular genetic examination of patients with a hypertrophic cardiomyopathy phenotype verified rare hereditary diseases, including mitochondrial disorders (causal variants in mitochondrial or nuclear DNA), Pompe disease, Danon disease, PRKAG2 syndrome, and various RAS-pathway syndromes. A comparative characterization was performed, showing a high frequency of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype in children with early-onset RAS-pathway syndromes. Myocardial hypertrophy exceeding 30 mm was rarely recorded; a symmetric form of the disease was significantly more common in mitochondrial pathology, asymmetric in RAS-pathway syndromes, and biventricular in inherited metabolic disorders. In addition to myocardial hypertrophy, patients with inherited metabolic disorders and mitochondrial pathology exhibited left ventricular dilation and reduced contractility. Patients with RAS-pathway syndromes had more pronounced (grade II–III) mitral regurgitation and a high frequency of pulmonary valve insufficiency (30.8%). Wolff–Parkinson–White syndrome (WPW) phenomenon and non-sustained supraventricular tachycardia were recorded in inherited metabolic disorders. In mitochondrial pathology, an increase in creatine phosphokinase-MB (CK-MB) with normal CK levels was noted; in inherited metabolic disorders, high values of CK, lactate dehydrogenase, and transaminases were observed. No significant difference in the frequency of elevation or in NT-proBNP levels was found between patients. Surgical treatment in the form of septal myectomy was performed mainly in RAS-pathway syndromes (23; 20%) and in one case of PRKAG2 syndrome. During the follow-up period, 17 (14.7%) children died; heart transplantation and cardioverter defibrillator implantation were performed in patients with Danon disease and PRKAG2 syndrome.

Conclusion. Myocardial hypertrophy in children may be the first symptom of numerous non-sarcomeric monogenic diseases with varying etiologies, prognoses, and treatments. Understanding the features of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype course allows for differential diagnosis before molecular genetic results are available and enables timely treatment adjustments. The introduction of high-throughput sequencing into clinical practice allows simultaneous analysis of a large number of genes causing the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, opening new possibilities for early diagnosis of rare diseases in children and providing a better evidence base for further research.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; inherited metabolic disorders; RAS-pathway syndromes (Noonan, cardio-facio-cutaneous, LEOPARD); cardiomyopathy phenotype.

For citation: Gandaeva L.A., Kaverina V.G., Basargina E.N., Pushkov A.A., Silnova I.V., Savostyanov K.V. Clinical and Genetic Characteristics of 114 Russian Children with a Monogenic Non-Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-226>

Contribution: L.A. Gandaeva—concept and design of the study, data collection and processing, preparation and statistical analysis of material, writing and editing of the text; V.G. Kaverina, I.V. Silnova, A.A. Pushkov—data collection and preparation, text editing; E.N. Basargina, K.V. Savostyanov—concept and design of the study, text editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Acknowledgments. The authors thank the patients' families for supporting our study. The authors express their gratitude to the Director of the National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, Professor A.P. Fisenko, MD, for support and technical assistance in carrying out this work. The authors thank the entire team of the National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation, for enabling an interdisciplinary approach to patient management.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Ethical aspects. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of the National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 10 dated August 28, 2020).

Received: May 25, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

Обоснование

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется утолщением стенок желудочков (преимущественно левого) более двух стандартных отклонений от предполагаемого среднего по возрасту у детей с нормальным или уменьшенным объёмом левого желудочка и диастолической дисфункцией, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением¹. ГКМП долгое время считалась генетически гетерогенным заболеванием, хотя в значительной степени заболевание обусловлено вариантами генов, кодирующих белки сердечного саркомера.

Действующие классификации ГКМП у детей [1–4] выделяют первичную ГКМП как болезнь саркомера, а также ГКМП в структуре ряда других заболеваний, ранее обозначаемой как «вторичная», или «фенокопия», ГКМП в соответствии с этиологией гипертрофии миокарда (синдромальные, метаболические, нервно-мышечные) и др. В 2025 году международная экспертная группа ClinGen по курированию генов, связанных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, провела переоценку значимости генов, ответственных за развитие ГКМП [5]. Рассматривались только те гены, патогенные варианты в которых могут приводить к фенотипам, которые можно ошибочно принять за «первичную» ГКМП, т.е. гены, которые следует учитывать у любого пациента с явными признаками ГКМП. Экспертами было предложено следующее распределение причин ГКМП: саркомерная ГКМП, саркомерассоциированная и другие моногенные формы, синдромная гипертрофия левого желудочка (при которой гипертрофия является частью более широкого фенотипического спектра заболевания и может быть ошибочно принята за «первичную») и полигенная ГКМП. Тем не менее, в соответствии с текущей классификацией ГКМП Европейского общества кардиологов, данные формы относятся к понятию ГКМП, в то время как в российских рекомендациях они рассматриваются в качестве отдельной группы и вынесены за рамки понятия ГКМП [6].

Таким образом, в настоящее время отсутствует согласованное мнение экспертов по классификации ГКМП у детей, а также по вопросу, является ли ГКМП единым заболеванием с разнообразным генетическим фоном или же представляет собой совокупность различных генетических аномалий, проявляющихся схожими фенотипическими признаками. Опубликованные системы классификации различаются отчасти из-за терминологии, а наиболее важными являются

противоречия по «вторичным» формам или фенокопиям/генокопиям, что создаёт значительные затруднения в клинической практике.

К этиологическим категориям гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у детей относятся саркомерная, синдромная (RAS-патии), метаболическая (включая нарушения обмена гликогена и окисления жирных кислот, лизосомные болезни накопления, митохондриальные болезни), нервно-мышечные (атаксия Фридрейха, миопатия, миодистрофии), а также кардиомиопатии вследствие избыточной выработки инсулина при гестационном сахарном диабете или сахарном диабете 1/2-го типа у матери, при аденоме гипофиза и ряде других отдельных нозологий, представленных в виде единичных клинических случаев [1]. К заболеваниям, обусловленным нарушением обмена гликогена, относят болезнь Помпе, болезнь Данона, изолированный гликогеноз сердца (синдром PRKAG2), в редких случаях — гликогеновую болезнь IIIa типа (болезнь Кори–Форбса) [7–10]. Из лизосомных болезней накопления, при которых возможна гипертрофия миокарда, наиболее частыми являются мукополисахаридоз 1-го и 2-го типа, муколипидоз, сфинголипидоз и болезнь Фабри [11], однако при 2–7-м типах мукополисахаридоза аномалии сердечных клапанов встречаются чаще, чем гипертрофия миокарда. Синдромальная ГКМП зачастую представлена RAS-патиями, при которых также отмечена наиболее высокая частота сочетания с врождёнными пороками сердца. Следует отметить, что врождённые пороки сердца в этих случаях не рассматриваются как гемодинамический субстрат для формирования гипертрофии.

Таким образом, несмотря на имеющиеся формулировки, очевидно, что классическое понимание ГКМП предполагает отсутствие внесердечных проявлений, соответственно, предложение о выделении гипертрофического фенотипа кардиомиопатии и определении генетической причины остаются актуальными. Термины «генокопия» и «фенокопия» в клинической практике используются как слова-синонимы, однако имеют различия с точки зрения генетики, а значит, требуют пересмотра и уточнения в будущих клинических рекомендациях по ГКМП у детей.

Нами проведено исследование и представлены клиничко-генетические характеристики ГКМП у 206 детей без экстракардиальных симптомов [12] с каузальными вариантами в генах саркомера, саркомерассоциированных, генах, кодирующих белки цитоскелета, Z- и M-дисков, ионных каналов и кальциевого обмена, генах, кодирующих факторы транскрипции, и других филаментах, участвующих в работе кардиомиоцита. По результатам исследования был отмечен высокий процент (35,8%) фенотипа ГКМП на фоне заболеваний из группы нарушений метаболизма, включая наследственные болезни обмена (НБО) и митохондриальную дисфункцию, и синдромальной

¹ Клинические рекомендации РФ 2025 (Россия). Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. Категории МКБ: Другая гипертрофическая кардиомиопатия (I42.2), Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (I42.1). Возрастная категория: дети. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/гипертрофическая-кардиомиопатия-у-детей-кп-рф-2025/19014?ysclid=mqtx1ufht6589532728> Дата обращения: 15.05.2026.

ГКМП (RAS-патии). Учитывая полученные данные, была проведена сравнительная оценка с определением возможных характерных отличительных маркеров гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у детей с экстракардиальными симптомами.

Цель исследования — определение клинических, лабораторно-инструментальных и генетических характеристик наиболее частых моногенных орфанных болезней, сопровождающихся гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии у детей.

Материалы и методы

Исследование проводилось с участием 335 пациентов с диагнозом ГКМП, регулярно наблюдающихся в кардиологическом отделении Центра с 2014 по 2025 год. Всем пациентам проведены эхокардиография, электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ), определение содержания в крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP; норма до 62 пг/мл), креатинфосфокиназы (КФК; норма до 192 Ед/л), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ; норма до 4 нг/мл), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; норма до 295 Ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ; норма до 42 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма до 40 Ед/л).

Молекулярно-генетическое исследование таргетных областей генома, содержащих 420 генов, патогенные варианты в которых описаны у пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, проведено методом высокопроизводительного секвенирования всем пациентам, включённым в исследование. Если проведённое исследование не выявляло причину заболевания, были исследованы клинический или полный экзомы пациентов. Секвенирование осуществляли на платформе NextSeq (Illumina, США), 300 циклов, парноконцевые чтения. Минорные варианты генов с популяционной частотой <0,5% для рецессивных и <0,01% для доминантных заболеваний (согласно базе данных Exome Aggregation Consortium) подвергались биоинформатическому анализу с использованием программного обеспечения Alamut Batch и Alamut Focus (Interactive Biosoftware, Франция). Для валидации результатов и анализа семейной сегрегации использовали технологию двунаправленного секвенирования по Сэнгеру. Ранее не описанные варианты анализировались с помощью программы Alamut Visual (Interactive Biosoftware) и российского руководства по интерпретации последовательностей ДНК человека [13]. Клиническая значимость описанных генетических вариантов оценивалась на основе базы данных мутаций человека HGMD Professional [14].

В соответствии с дизайном исследования проведён сравнительный анализ течения гипертрофического фенотипа кардиомиопатии у детей в соответствии с этиологической причиной. На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных

определены пациенты без экстракардиальных симптомов ($n=206$) и с экстракардиальными симптомами ($n=114$). Клинико-генетические характеристики пациентов без экстракардиальных симптомов представлены ранее [12].

Результаты

Представлена оценка клинико-генетических характеристик пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии в структуре наследственных болезней обмена, вследствие мутаций в митохондриальной или ядерной ДНК и синдромов RAS-патий ($n=114$).

У пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии с экстракардиальными симптомами в большинстве случаев верифицированы синдромы RAS-патий (77; 23%), заболевания из группы наследственных болезней обмена (29; 9%), заболевания в структуре митохондриальной патологии (8; 2,4%). Диагностированы также мукополисахаридоз 1-го типа с незначительными (<2 Z-score) проявлениями гипертрофии миокарда (5 детей), муколипидоз (1 ребёнок, получивший однократное обследование на базе отделения; 1 ребёнок из группы детей с синдромом Барта, 1 — с синдромом Беквита–Видемана и ещё 1 — с муколипидозом вследствие хромосомной патологии). Другими верифицированными редкими заболеваниями, сопровождающимися гипертрофией миокарда, были гликогеноз IIIa типа (14 детей); дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью (1 ребёнок, наблюдающийся в гастроэнтерологическом отделении и амбулаторно у кардиолога по месту жительства); атаксия Фридрейха (6 пациентов, наблюдающихся в отделении психоневрологии). Таким образом, ввиду отсутствия возможности динамического наблюдения гипертрофии миокарда, не соответствующей критериям при гликогенозе IIIa типа (<2 Z-score), малого числа пациентов из разных этиологических групп, преобладания некардиологических симптомов у большинства детей они были исключены из сравнительного анализа.

У пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, обусловленной наследственными болезнями обмена, верифицированы следующие заболевания: болезнь Данона (ген *LAMP2*; $n=12$), болезнь Помпе (ген *GAA*; $n=12$), синдром PRKAG2 (ген *PRKAG2*; $n=5$). При митохондриальной недостаточности определены каузальные варианты в генах *ACAD9* ($n=4$), *ELAC2* ($n=1$), *POLG* ($n=1$), *MT-TL1* ($n=1$) и *MTO1* ($n=1$). У детей с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии в структуре синдромов RAS-патий верифицированы синдром Нунан (48; 62,4%), Нунан с множественными лентиго (19; 25%), кардио-фацио-кожный синдром (7; 9%), синдром Костелло (1; 1,2%), Нунан-подобный синдром с нарушением структуры волос (1; 1,2%), а также Нунан-нейрофиброматоз (1; 1,2%) (рис. 1).

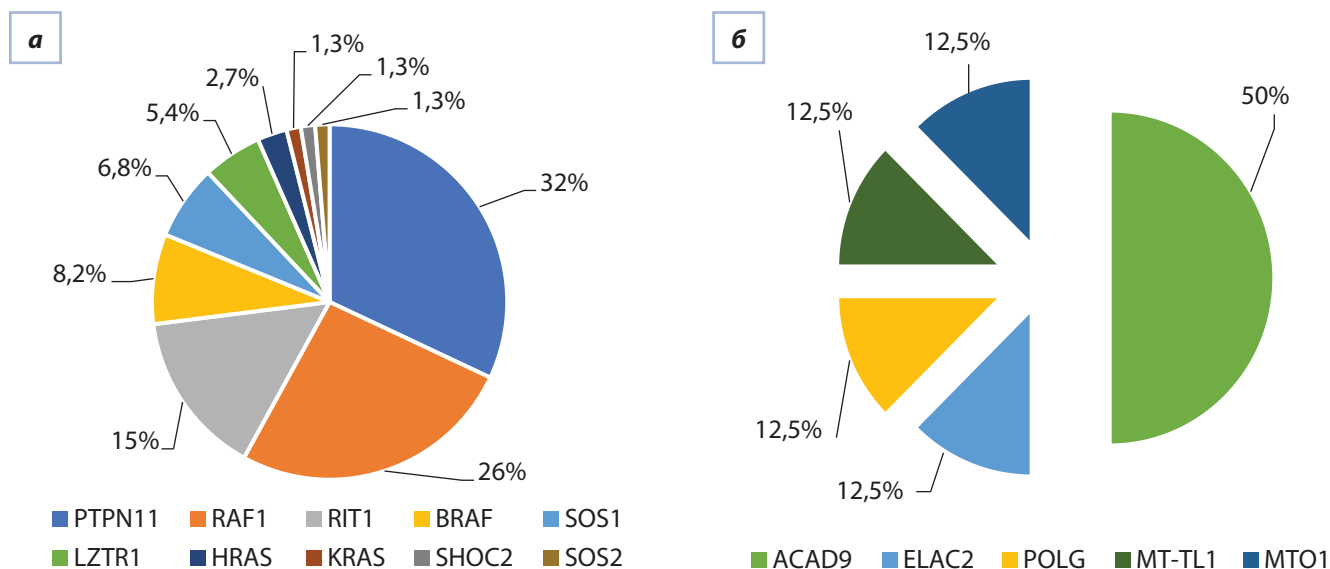


Рис. 1. Относительные частоты и спектр генов, каузальные варианты которых обусловили гипертрофический фенотип кардиомиопатии в структуре синдромов RASопатий (а) и митохондриальной патологии (б) у обследованных детей.

Fig. 1. Relative frequencies and spectrum of genes whose causal variants determined the hypertrophic cardiomyopathy phenotype in the structure of RASopathy syndromes (a) and mitochondrial pathology (b) in the examined children.

Распределение по полу было почти равным: мальчиков 54 (47,4%), девочек 60 (52,6%).

Медиана возраста постановки диагноза показала самый ранний дебют гипертрофического фенотипа кардиомиопатии при синдромах RAS ($p < 0,001$), при этом у 84 (73,7%) детей — на первом году жизни ($p=0,004$).

Анализ наследственного анамнеза показал семейный характер заболевания у 16 (14%) пациентов.

При клиническом осмотре отмечены особенности фенотипа у пациентов с синдромами RAS. Экстракардиальными симптомами у детей с наследственными болезнями обмена были патология зрения (у 9 пациентов: смешанный астигматизм обоих глаз у 4, миопия разной степени у 5, пигментная дегенерация сетчатки у 1); когнитивный дефицит (у 5); хронический гепатит (у 12) и симптомы миопатии (у 8). Экстракардиальные симптомы синдромов RAS-патий представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика спектра лицевых дизморфий в зависимости от генетического варианта, n (%)

Table 1. Comparative characteristics of the spectrum of facial dysmorphisms depending on the genetic variant, n (%)

Признак	Ген							p
	BRAF n=6	LZTR1 n=4	PTPN11 (N) n=7	PTPN11 (L) n=19	RAF1 n=21	RIT1 n=10	SOS1 n=5	
Макроцефалия	5 (83)	1 (25)	2 (28)	-	15 (72)	-	1 (20)	<0,001
Высокий лоб	5 (83)	2 (50)	6 (86)	11 (58)	9 (43)	1 (10)	2 (40)	0,025
Выступающие лобные бугры	5 (83)	1 (25)	6 (86)	1 (5)	17 (80)	2 (20)	2 (40)	<0,001
Плоское переносье	1 (17)	1 (25)	5 (71)	11 (58)	7 (33)	-	-	0,001
Широкий кончик носа	1 (17)	2 (50)	6 (86)	11 (58)	7 (33)	5 (50)	-	<0,001
Длинный фильтр	3 (50)	3 (75)	6 (86)	5 (26)	8 (38)	1 (10)	-	0,036
Гипертелоризм глаз	2 (33)	2 (50)	5 (71)	11 (58)	8 (38)	3 (30)	3 (60)	0,737
Антимонголоидный разрез глаз	5 (83)	4 (100)	6 (86)	16 (84)	17 (81)	4 (40)	3 (60)	0,062
Эпикант	4 (67)	1 (25)	7 (100)	8 (42)	14 (66)	2 (20)	3 (60)	0,162
Птоз/полуптоз	1 (17)	1 (25)	4 (57)	2 (11)	9 (43)	-	3 (60)	0,135
Низкопосаженные / роторированные ушные раковины	5 (83)	4 (100)	7 (100)	12 (63)	14 (66)	4 (40)	5 (100)	0,243
Диспластичные ушные раковины	3 (50)	2 (50)	6 (86)	11 (58)	9 (43)	6 (60)	5 (100)	0,369
Деформация грудной клетки	6 (100)	2 (50)	6 (86)	14 (74)	16 (76)	4 (40)	5 (100)	0,059
Короткая шея	5 (83)	3 (75)	6 (86)	10 (52)	20 (95)	6 (60)	3 (60)	0,104

Примечание. N — синдром Нунан; L — синдром Нунан с множественными лентиго.

Note. N, Noonan syndrome; L, Noonan syndrome with multiple lentigines.

Обструктивная форма заболевания достоверно чаще регистрировалась у пациентов с синдромами RAS-патий, необструктивная — у детей с митохондриальной патологией ($p < 0,001$) (рис. 2). Достоверно чаще симметричная форма заболевания была отмечена при митохондриальной патологии, асимметричная — при синдромах RAS, бивентрикулярная — при НБО ($p=0,001$). Гипертрофия миокарда более 30 мм регистрировалась редко — при НБО и синдромах RAS. Гипертрофия свободной стенки правого желудочка достоверно чаще обнаруживалась при НБО ($p=0,026$). Левая атриомегалия чаще регистрировалась при синдромах RAS ($p=0,025$), дилатация левого желудочка и снижение сократительной способности отмечались как при НБО (24,1%), так и при митохондриальной патологии (12,5%) ($p < 0,001$). Диастолическая дисфункция была преимущественно 1-го типа. Псевдонормальный и рестриктивный типы регистрировались реже — при НБО и синдромах RAS. В группе пациентов с синдромами RAS отмечались более выраженная (II–III степени) митральная регургитация и высокая частота недостаточности на клапане лёгочной артерии (30,8%).

При проведении ЭКГ и ХМ-ЭКГ достоверно чаще регистрировался феномен WPW (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта) при НБО, реже — при митохондриальной патологии и синдромах RAS ($p < 0,001$); также при НБО регистрировались чаще, чем в других группах, эпизоды неустойчивой суправентрикулярной тахикардии ($p=0,019$), не отмеченные при митохондриальной

патологии. Неустойчивая желудочковая тахикардия, признаки удлинения интервала QTc были при НБО и синдромах RAS и не регистрировались при митохондриальной патологии ($p=0,327$).

При проведении магнитно-резонансной томографии сердца фиброз миокарда был при НБО и синдромах RAS без значимых отличий в объёме выявленных изменений, однако исследование почти не проводилось пациентам с митохондриальной патологией. Миокардиальный мышечный мостик определялся в одном случае у подростка с болезнью Данон и у 7 пациентов с синдромами RAS.

Анализ крови показал отсутствие повышения КФК при митохондриальной патологии и наиболее частое повышение с высокими значениями — при НБО ($p < 0,01$), при этом значительное повышение КФК-МВ было более характерно для митохондриальной патологии ($p < 0,01$). Статистически значимое увеличение уровня ЛДГ и трансаминаз было выявлено у детей с НБО и редко незначительно повышались при митохондриальной патологии и синдромах RAS ($p < 0,01$). Значимой разницы в частоте увеличения и значении NTproBNP между подгруппами не получено.

За период наблюдения за пациентами 15 (13%) из них достигли возраста 18 лет, 17 (14,7%) умерло; 23 (20%) проведено хирургическое лечение в объёме септальной миоэктомии, 4 (3,4%) — трансплантации сердца, 3 (2,6%) — имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (табл. 2).

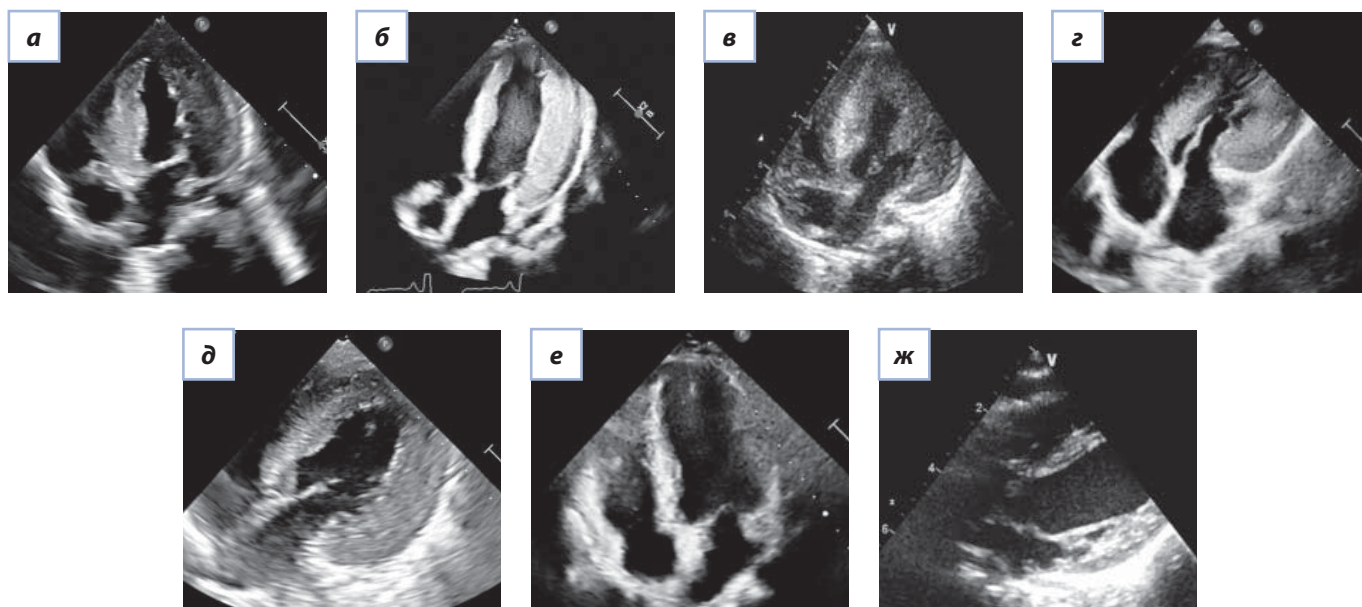


Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии в структуре наследственных болезней обмена, митохондриальной патологии и синдромов RAS: с синдромом PRKAG2 (а), болезнью Данона (б), болезнью Помпе (в), синдромом Нуна (г), митохондриальной патологией (д), атаксией Фридрейха (е), муколипидозом (ж).

Fig. 2. Transthoracic echocardiography of patients with a hypertrophic cardiomyopathy phenotype in the context of hereditary metabolic diseases, mitochondrial pathology, and RAS syndromes: PRKAG2 syndrome (a), Danon disease (b), Pompe disease (в), Noonan syndrome (г), mitochondrial pathology (д), Friedreich's ataxia (е), mucopolipidosis (ж).

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с гипертрофическим фенотипом кардиомиопатии, включённых в исследование, n (%)

Table 2. Laboratory and instrumental characteristics of patients with a hypertrophic cardiomyopathy phenotype included in the study, n (%)

Признак	Наследственные болезни обмена n=29	Митохондриальная патология n=8	RAS-патии n=77	p
	Me (Q ₁ –Q ₃)			
М/Д	17 (58,6) /12 (41,4)	3 (37,5) /5 (62,5)	54 (47,4) /60 (52,6)	0,349
Семейный	7 (24,1)	-	9 (11,7)	0,128
Дети 0–12 месяцев	13 (44,8)	5 (62,5)	37 (48,1)	0,674
Возраст постановки диагноза, мес	6,0 (3,0–150,0)	8,0 (0,3–33,8)	0,0 (0,0–4,5)	<0,001
Дебют в возрасте 0–12 мес	15 (51,7)	5 (62,5)	64 (83,1)	0,004
Возраст первого визита, мес	24,0 (4,5–153,5)	10,5 (9,0–41,5)	13,0 (5,5–72,5)	0,804
Возраст последнего визита, мес	83,0 (33,5–161,8)	25,0 (14,5–93,0)	90,0 (44,0–144,0)	0,099
Период наблюдения, мес	11,0 (2,5–32,5)	6,5 (1,3–15,5)	36,0 (12,5–78,5)	0,001
Гестационный сахарный диабет у матери	2 (6,9)	1 (12,5)	7 (9,1)	0,871
ФК ХСН ≥II	21 (72,4)	8 (100)	56 (72,7)	0,088
Эхокардиография				
Обструктивная	3 (10,3)	-	45 (58,4)	<0,001
Необструктивная	26 (89,7)	8 (100)	21 (27,3)	<0,001
Симметричная (концентрическая) гипертрофия левого желудочка	11 (37,9)	7 (87,5)	33 (42,9)	0,001
Асимметричная	-	-	22 (28,6)	0,001
Бивентрикулярная гипертрофия	18 (62,1)	1 (12,5)	21 (27,3)	0,001
Гипертрофия межжелудочковой перегородки, z-score	4,6 (2,5–6,2)	3,6 (3,1–4,9)	3,8 (3,0–5,0)	0,594
Гипертрофия задней стенки левого желудочка	27 (93,1)	8 (100)	57 (74)	0,030
Значение гипертрофии задней стенки левого желудочка, z-score	5,8 (3,7–7,1)	5,4 (4,3–6,5)	2,6 (1,5–4,0)	<0,001
Гипертрофия миокарда левого желудочка >30 мм	2 (6,9)	-	-	0,051
Гипертрофия свободной стенки правого желудочка	15 (51,7)	1 (12,5)	21 (27,3)	0,026
Дилатация левого желудочка	7 (24,1)	1 (12,5)	-	0,000
Дилатация левого предсердия	17 (58,6)	1 (12,5)	48 (62,3)	0,025
Дилатация правого предсердия	6 (20,7)	1 (12,5)	21 (27,3)	0,558
Градиент в выводящем отделе левого желудочка, мм рт.ст.	40,5 (15,3–71,0)	10,0 (8,0–10,0)	31,0 (20,0–50,0)	0,173
Градиент на уровне медиального сегмента левого желудочка, мм рт.ст.	17,0 (17,0–17,0)	-	54,0 (28,8–67,3)	0,131
Градиент в выводящем отделе правого желудочка, мм рт.ст.	-	-	16,0 (7,5–33,5)	-
Повышение давления в правом желудочке	4 (13,8)	1 (12,5)	1 (1,3)	0,024
Фракция выброса левого желудочка <55%	7 (24,1)	1 (12,5)	-	0,000
Нарушение диастолической функции:	18 (62,1)	4 (50)	37 (46,1)	0,434
• по второму типу	-	-	2 (5,4)	
• по третьему типу	1 (5,6)	-	-	
Недостаточность митрального клапана	12 (41,4)	3 (37,5)	42 (54,5)	0,368

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

Признак	Наследственные болезни обмена <i>n</i> =29	Митохондриальная патология <i>n</i> =8	RAS-патии <i>n</i> =77	<i>p</i>
	Me (Q ₁ –Q ₃)			
Недостаточность митрального клапана ≥II степени	5 (41,7)	1 (33,3)	19 (45,2)	0,807
Недостаточность трикуспидального клапана	7 (24,1)	2 (25)	20 (26)	0,981
Недостаточность трикуспидального клапана ≥II степени	3 (42,9)	1 (50)	5 (25)	0,567
Недостаточность аортального клапана	1 (3,4)	-	8 (10,4)	0,344
Недостаточность аортального клапана ≥II степени	-	-	1 (12,5)	0,708
Недостаточность клапана лёгочной артерии	-	1 (12,5)	13 (16,9)	0,062
Недостаточность клапана лёгочной артерии ≥II степени	-	-	4 (30,8)	0,934
ЭКГ и 24-часовой мониторинг ЭКГ по Холтеру				
Наличие WPW паттерна	17 (58,6)	2 (25)	14 (18,2)	0,000
Наличие эпизодов неустойчивой суправентрикулярной тахикардии	10 (34,4)	-	10 (12,9)	0,019
Наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии	3 (10,3)	-	3 (3,9)	0,327
Удлинение интервала QTc	7 (24,1)	-	2 (2,6)	0,056
Ишемические изменения	1 (3,4)	1 (12,5)	-	0,027
Лабораторные маркеры				
NTproBNP >200 пг/мл	18 (78,3)	5 (62,5)	56 (82,4)	0,408
NTproBNP, пг/мл	2251 (219–5297)	597 (137–5524)	908 (296–5527)	0,896
КФК повышена	20 (71,4)	-	2 (2,7)	<0,001
КФК, Ед/л	523,5 (133,0–928,5)	116,5 (72–160,3)	78 (50,5–121)	<0,001
КФК-МВ повышена	12 (48)	6 (75)	11 (15,3)	<0,001
КФК-МВ, нг/мл	4,6 (1,8–15)	6,6 (2,2–17,4)	2 (2–4)	0,005
ЛДГ повышена	24 (85,7)	1 (12,5)	3 (4,1)	<0,001
ЛДГ, Ед/л	700,5 (408–969,5)	252,5 (215–276,3)	210 (191,5–238)	<0,001
АЛТ повышена	18 (64,3)	1 (12,5)	2 (2,8)	<0,001
АЛТ, Ед/л	110,5 (18–180,8)	19 (12–32,8)	16 (11,3–22,8)	<0,001
АСТ повышена	24 (85,7)	3 (37,5)	4 (5,5)	<0,001
АСТ, Ед/л	237 (60,5–319,5)	37,5 (28–55,8)	29 (22,5–35)	<0,001
Исходы				
Септальная миоэктомия	1 (3,4)	-	21 (27)	
Трансплантация сердца	4 (13,7)	-	-	
Имплантация КВД	3 (10,3)	-	-	
Умерло	11 (37,9)	2 (25)	3 (3,8)	

Примечание. М — мальчики; Д — девочки; ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности; КВД — кардиовертер-дефибриллятор.
Note. M, Boys; D, Girls, ФК ХСН, Functional class chronic heart failure; КВД, Implantable cardioverter-defibrillator.

Обсуждение

ГКМП у детей отличается большим разнообразием генетических причин и ассоциаций. В последние годы более широкое применение генетического тестирования позволяет более достоверно и быстро диагностировать этиологию ГКМП. Сравнительная оценка клинических, лабораторных и инструментальных характеристик ГКМП у детей проводилась в 2016 и 2025 годах (С.Г. Фетисова) [15, 16]. В первом исследовании участвовали 105 детей с дебютом ГКМП до 3 лет жизни, во втором — 68 детей с дебютом ГКМП на первом году жизни. В обоих исследованиях показан широкий спектр причин ГКМП у детей, включая указание на высокую частоту наследственных болезней обмена, синдромов RAS-патий у детей раннего возраста, однако ввиду ограничения включения в исследования по возрасту дебюта ожидаемо преобладают синдромы RAS, а нозологии из групп наследственных болезней обмена, митохондриальной патологии представлены единичными клиническими случаями. Наше исследование описывает наибольшее число детей с гипертрофическим фенотипом ГКМП, развивающейся в структуре наследственных болезней обмена, митохондриальной дисфункции и синдромов RAS-патий. Благодаря высокой представленности различных заболеваний, ассоциированных с ГКМП, включая митохондриальную патологию, удалось уточнить генотип-фенотипические корреляции, позволяющие более достоверно проводить дифференциальную диагностику и выбирать оптимальную тактику лечения до получения результата молекулярно-генетического исследования.

RAS-патии относятся к числу наиболее распространённых синдромов у детей. Более чем в 80% случаев выявляются врождённые пороки сердца и ГКМП, клиническая картина и течение которой могут существенно отличаться от саркомерной ГКМП. В исследовании 2024 года были представлены результаты ретроспективного наблюдения за 149 детьми с синдромами RAS из 14 педиатрических центров Европы [17]. Отмечен семейный характер заболевания в 11,5% случаев, бивентрикулярная гипертрофия — в 48,9%, обструкция выходного тракта левого желудочка — в 45,8%, обструкция выходного тракта правого желудочка — в 39,1%, признаки диастолической дисфункции — в 30%. Ранее проводимые исследования также обращают внимание на преобладание в раннем возрасте синдромов RAS-патий, отличающихся спектром генов. В нашей работе представлено наиболее широкое разнообразие генетических причин синдромов RAS-патий, обусловленных высокой частотой каузальных вариантов в генах *BRAF*, *LZTR1* и *RIT1* у российских детей, при которых диагностирован гипертрофический фенотип кардиомиопатии. Встречаемость различных генов RAS-патий в нашей группе пациентов показала сопоставимые значения с зарубежными дан-

ными, однако отмечены и существенные отличия. Так, выявлено значительное преобладание вариантов в гене *RAF1* — 27% случаев против 5–8% [18, 19], при этом мутации в генах *HRAS* и *SHOC2* встречались нечасто (по 1,2% соответственно). Мутации в гене *NF1* описаны более чем у 5% пациентов с RAS-патиями, что немного выше частоты, обнаруженной у обследованных нами детей (1,2%); также показан широкий спектр возможных причин гипертрофического фенотипа кардиомиопатии в структуре митохондриальной патологии с преобладанием гена *ACAD9* и НБО с преобладанием генов *LAMP2* и *GAA*.

При оценке возраста выявления гипертрофии миокарда в нашей группе самая низкая медиана, как показано ранее и другими исследователями, определена у пациентов с синдромами RAS, при этом до 73% случаев диагностировано у детей первых 12 месяцев жизни. Положительный семейный анамнез нами был определён в 11,7% случаев, реже при НБО и отсутствовал при митохондриальной патологии, что объясняется различным патогенезом. Ранее было показано, что врождённые нарушения метаболизма обычно проявляются симметричной бивентрикулярной формой гипертрофии миокарда, при этом обструкция выходного тракта левого желудочка встречалась крайне редко [15, 16].

Для повышения значимости оцениваемых критериев, как лабораторных, так и инструментальных, пациенты в нашем исследовании были распределены строго в соответствии с этиологией заболевания. Мы не получили высокого процента бивентрикулярной формы гипертрофического фенотипа кардиомиопатии при RAS-патиях: преобладала симметричная форма гипертрофии левого желудочка, как и при митохондриальной патологии, в то время как при НБО — бивентрикулярная. Обструктивная форма гипертрофического фенотипа кардиомиопатии преобладала также при синдромах RAS, редко — при НБО и не встречалась при митохондриальной патологии. Таким образом, для выделения значимости тех или иных лабораторных или инструментальных критериев диагностики важно разделять пациентов в соответствии с этиологией.

По данным литературы, нарушения ритма сердца и проводимости являются отличительной характеристикой заболеваний из группы нарушений обмена гликогена [20–23]. В результате нашего исследования показано, что к ЭКГ-особенностям в соответствии с этиологической группой гипертрофического фенотипа кардиомиопатии можно отнести преобладание нарушений ритма в виде неустойчивой суправентрикулярной тахикардии и признаков WPW при НБО.

Митохондриальные заболевания включают в себя обширную группу редких синдромных состояний, вызванных мутациями в генах, участвующих в функционировании митохондрий. Общая частота составляет приблизительно 1 случай на 5000 живорождённых

с бимодальным распределением в раннем младенческом и раннем взрослом возрасте [24]. Фенотипы ремоделирования миокарда варьируют от бессимптомных изменений на ЭКГ до тяжелой сердечной недостаточности, некурабельных аритмий и внезапной сердечной смерти. Наиболее типичным проявлением является концентрическая гипертрофия миокарда, редко асимметричная и бивентрикулярная с формированием дилатации со снижением сократительной способности на поздних стадиях заболевания [25]. Митохондриальная патология в нашем наблюдении диагностирована у 8 детей (6,9% и 2,2% от общей группы пациентов с ГКМП). У всех детей была необструктивная форма заболевания, у большинства (87,5%) — симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка, у 1 (12,5%) — бивентрикулярная симметричная гипертрофия. В одном случае развились дилатация левого желудочка и снижение его сократительной способности. В данной группе не отмечено значимой клапанной регургитации, а на ЭКГ в двух случаях отмечены признаки WPW, в то время как значимых нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В исследовании 2025 года [16] и более ранних представлены лабораторные отличия в виде более высоких значений NT-proBNP и других кардиоспецифических маркеров у детей с врожденными нарушениями метаболизма, однако при формировании этой группы были включены в том числе 2 пациента с мутациями в гене фермента альфа-киназы-3 (ген *ALPK3*), или группы были очень малой численности, или объединяли различные этиологические группы. В нашей группе пациентов с гипертрофическим фенотипом в структуре митохондриальной патологии не выявлено повышения КФК, но отмечено повышение КФК-МВ до высоких значений у 75% детей с митохондриальной дисфункцией, при этом особенностью наследственных болезней обмена были высокие значения трансаминаз, ЛДГ и КФК. В группах RAS-патий и митохондриальной патологии также в единичных случаях было зарегистрировано повышение этих ферментов, однако значения были минимально повышены, что резко контрастирует со значениями при наследственных болезнях обмена. Значения NTproBNP не различались между группами.

В работах 2021 года [26, 27] авторы отметили высокую летальность пациентов с гипертрофическим фенотипом при врожденных нарушениях метаболизма, а также выделили синдромы RAS-патий как независимый предиктор неблагоприятного исхода при дебюте на первом году жизни [19]. В описываемой группе пациентов высокая летальность зарегистрирована при болезни Помпе (9; 8%), а также при митохондриальной патологии (2; 2%) на фоне лактат-ацидоза и прогрессирования хронической сердечной недостаточности при присоединении интеркуррентных инфекций, в единичных случаях при болезни Данона (3; 3%) на фоне некурабельных хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца и синдромах RAS (3; 3%), при вариантах в генах *PTPN11*, в связи с отказом от хирургического лечения у 2 детей и прогрессированием хронической сердечной недостаточности после хирургической коррекции.

В наблюдаемой нами группе обращает на себя внимание высокий процент (19%) случаев проведения септальной миозектомии, преимущественно при синдромах RAS (95%), но также при синдроме PRKAG2 (5%). Другим предиктором неблагоприятного исхода зарубежными авторами отмечено формирование систолической дисфункции [19, 27, 28], в том числе у детей старшего возраста. В нашей группе пациентов с летальным исходом редко отмечалось снижение сократительной способности (7%): у детей с вариантами в генах *LAMP2* ($n=2$), *GAA* ($n=4$) и *ACAD9* ($n=2$).

Заключение

Дифференциальная диагностика причины гипертрофического фенотипа кардиомиопатии требует всестороннего анализа, начиная с клинического осмотра и семейного анамнеза и заканчивая расширенной визуализацией и генетическим тестированием. Полученные нами данные клинико-генетических корреляций имеют особую практическую значимость как для педиатров, так и детских кардиологов, врачей функциональной диагностики, способствуя повышению эффективности ранней диагностики редких причин гипертрофического фенотипа кардиомиопатии, для которых разработано специализированное лечение, включая генную терапию.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, et al. Cardiomyopathy in children: classification and diagnosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1):e9–e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682
2. Nguyen MB, Mital S, Mertens L, et al. Pediatric hypertrophic cardiomyopathy: exploring the genotype-phenotype association. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(5):e024220. doi: 10.1161/JAHA.121.024220
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503–626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
4. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American Heart Association / American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(23):e1239–e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250
5. Hesse S, Waddell A, Asatryan B, et al. Genes associated with hypertrophic cardiomyopathy: a reappraisal by the ClinGen hereditary cardiovascular disease gene curation expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(7):727–740. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.010

6. Бокерия Л.А., Шляхто Е.В., Габрусенко С.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6387. [Bokeria LA, Shlyakhto EV, Gabrusenko SA, et al. 2025 Clinical practice guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. *Russian journal of Cardiology*. 2025;30(5):6387]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6387 EDN: BUUCJT
7. Pushkov A, Chudakova D, Zhanin I, et al. Pompe disease: a country-wide molecular screening in a cohort of 15,068 study participants. *Front Mol Biosci*. 2026;12:1745925. doi: 10.3389/fmolb.2025.1745925
8. Gandaeva L, Sonicheva-Paterson N, McKenna WJ, et al. Clinical features of pediatric Danon disease and the importance of early diagnosis. *Int J Cardiol*. 2023;389:131189. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131189
9. Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., и др. Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(2):132–141. [Gandaeva LA, Kondakova OB, Basargina EN, et al. Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2022;67(2):132–141]. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-132-141 EDN: KVVJWC
10. Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре инфильтративных заболеваний у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2023;26(3):152–158. [Gandaeva LA, Basargina EN. Hypertrophic cardiomyopathy in the structure of infiltrative diseases in children. *Russian pediatric journal*. 2023;26(3):152–158]. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-3-152-158 EDN: WVOSNJ
11. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, et al. Genotype-phenotype correlations in 293 Russian patients with causal Fabry disease variants. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2016. doi: 10.3390/genes14112016
12. Гандаева Л.А., Давыдова Ю.И., Каверина В.Г., и др. Клинико-генетические характеристики гипертрофической кардиомиопатии у 206 российских детей. Одноцентровое исследование. *Медицинская генетика*. 2025;24(12):51–66. [Gandaeva LA, Davydova YuI, Kaverina VG, et al. Clinical and genetic characteristics of hypertrophic cardiomyopathy in 206 Russian children: a single-center study. *Medical genetics*. 2025;24(12):51–66]. doi: 10.25557/2073-7998.2025.12.51-66 EDN: JULGLC
13. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by Mass Parallel Sequencing (MPS) (2018 edition, version 2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 EDN: JZLJUE
14. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet*. 2020;139(10):1197–1207. doi: 10.1007/s00439-020-02199-3
15. Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда у детей раннего возраста в практике. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):647–653. [Basargina EN, Ermolenko VS, Silnova IV. Myocardial hypertrophy in infants in pediatric practice. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):647–653]. doi: 10.17750/KMJ2015-647 EDN: UBEGWB
16. Fetisova S, Melnik O, Vasichkina E, et al. The clinical and genetic spectrum of pediatric hypertrophic cardiomyopathy manifesting before one year of age. *Pediatr Res*. 2025;98:1301–1312. doi: 10.1038/s41390-025-03989-z
17. Boleti O, Norrish G, Field E, et al. Natural history and outcomes in paediatric RAS-pathway-associated hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2024;11(2):923–936. doi: 10.1002/ehf2.14637
18. Rauen KA, Schoyer L, Schill L, et al. Proceedings of the fifth international RAS-pathies symposium: when development and cancer intersect. *Am J Med Genet*. 2018;176(12):2924–2929. doi: 10.1002/ajmg.a.40632
19. Chan W, Yang S, Wang J, et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: a multicentre retrospective cohort study. *ECLinMed*. 2022;49:101466. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101466
20. Hong KN, Eshraghian EA, Arad M, et al. International consensus on differential diagnosis and management of patients with danon disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(16):1628–1647. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.014
21. Jhaveri S, Herber J, Zahka K, et al. Arrhythmias and fasciculoventricular pathways in patients with Danon disease: a single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1932–1938. doi: 10.1111/jce.14049
22. Montañés ME, Granados MA, Valverde M, et al. Wolff Parkinson white pattern in Danon disease: when preexcitation is not what it seems. *J Electrocardiol*. 2020;62:161–164. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.08.020
23. Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt FP, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. *Europace*. 2017;19(7):1204–1210. doi: 10.1093/europace/euw215
24. Rahman S. Mitochondrial disease in children. *J Intern Med*. 2020;287(6):609–633. doi: 10.1111/joim.13054
25. Maack Ch, Dudek J, Bertero E, et al. Mitochondrial cardiomyopathies: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2025;46(40):4060–4075. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf491
26. Norrish G, Kolt G, Cervi E, et al. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5057–5067. doi: 10.1002/ehf2.13573
27. Stegeman R, Paauw ND, de Graaf R, et al. The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):10626. doi: 10.1038/s41598-021-90128-3
28. Alexander PM, Nugent AW, Daubeney PE, et al.; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study. *Circulation*. 2018;138(1):29–36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028895

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Гандаева Лейла Ахатовна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, врач-детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; gandaeva@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0003-0890-7849

Каверина Валентина Геннадьевна, младший научный сотрудник, врач-педиатр ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; coverina.v@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7784-2837

Басаргина Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, врач-детский кардиолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; basargina@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0002-0144-2885

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; pushkovAA@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0001-6648-2063

Сильнова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; silnova.iv@nczd.ru; https://orcid.org/0009-0001-6367-6185

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 7443333@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

Information about the authors

For correspondence: *Leila A. Gandaeva*, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; gandaeva@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0890-7849>

Valentina G. Kaverina, Junior Researcher, Pediatrician, National Medical Research Center for Children's Health; coverina.v@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-7784-2837>

Elena N. Basargina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Pediatric Cardiologist, National Medical Research Center for Children's Health;
basargina@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Alexander A. Pushkov, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory of Medical Genomics, National Medical Research Center for Children's Health; pushkovAA@nczd.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Irina V. Silnova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Ultrasound Specialis, National Medical Research Center for Children's Health;
silnova.iv@nczd.ru; <https://orcid.org/0009-0001-6367-6185>

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; 7443333@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Оригинальные исследования



Читать онлайн
Read online

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Т.Н. Будкина¹, М.М. Лохматов¹, С.Г. Макарова¹, Л.М. Кузенкова^{1,2}, Е.Л. Семикина¹, Е.А. Копыльцова¹, С.С. Акулова¹, Е.В. Увакина¹, С.С. Вязанкина¹, В.И. Олдаковский¹, Г.А. Королёв¹, А.В. Тупыленко¹, А.В. Лазарева¹, К.А. Куликов¹, Е.И. Хватова¹

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

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита с другими заболеваниями пищевода у детей

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Сохраняются сложности эндоскопической диагностики эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у детей в связи с недостаточной осведомлённостью эндоскопистов о картине заболевания, неспецифичностью признаков и необходимостью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пищевода.

Цель исследования — разработка эндоскопической дифференциальной диагностики ЭоЭ с другими заболеваниями пищевода у детей.

Материалы и методы. Дифференциально-диагностические признаки выделены на основании анализа данных эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии) 102 детей с ЭоЭ и 110 детей с другими заболеваниями пищевода без ЭоЭ (62 ребёнка с рефлюкс-эзофагитом, 32 — с кандидозом пищевода, 16 — с болезнью Крона с поражением пищевода).

Результаты. Для рефлюкс-эзофагита характерны такие эндоскопические признаки, как продольные эрозии, локализующиеся в нижней трети пищевода, отсутствие белого налёта, при этом продольная и поперечная исчерченность встречаются статистически значимо реже, чем при эозинофильном эзофагите, выражены слабо, поперечная исчерченность имеет нестойкий характер. Для кандидозного эзофагита характерны белые налёты, более выраженные в проксимальных отделах пищевода, имеющие характер блестяковидных, реже — сливных, расположенных хаотично, на фоне слизистой оболочки с сохранённым сосудистым рисунком без продольной и поперечной исчерченности при дополнительном цитологическом подтверждении, в отличие от эозинофильного эзофагита, при котором белый экссудат более выражен в дистальных отделах, имеет точечный или сливной продольный характер на фоне диффузной смазанности сосудистого рисунка слизистой оболочки. Наличие таких признаков, как поражение пищевода характерными эрозивными и язвенными дефектами, наличие продольной исчерченности, связанной с заживлением дефектов (в 25% случаев), установленный ранее диагноз болезни Крона, характерно для поражения пищевода при болезни Крона, в отличие от эозинофильного эзофагита с продольной исчерченностью без дефектов слизистой оболочки, с белым экссудатом и кольцами. Выраженная эозинофилия слизистой оболочки пищевода характерна только для ЭоЭ и не встречалась в группах сравнения. ЭоЭ может возникать у детей с патологией центральной нервной системы и иметь сходную с детьми без неврологической патологии эндоскопическую и гистологическую активность.

Заключение. Разработанные дифференциально-диагностические признаки, отличающие эндоскопическую картину ЭоЭ от эзофагитов другой этиологии у детей, позволят усовершенствовать эндоскопическую диагностику ЭоЭ и уменьшить инвазивность диагностики при эзофагитах неэозинофильной этиологии.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит; дети; эндоскопия; рефлюкс-эзофагит; кандидоз пищевода; болезнь Крона; морфологическое исследование; цитологическое исследование; дифференциальный диагноз; детский церебральный паралич.

Для цитирования: Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Макарова С.Г., Кузенкова Л.М., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Акулова С.С., Увакина Е.В., Вязанкина С.С., Олдаковский В.И., Королёв Г.А., Тупыленко А.В., Лазарева А.В., Куликов К.А., Хватова Е.И. Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита с другими заболеваниями пищевода у детей. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2026; 7(2): 100–110. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-229>

Участие авторов: Т.Н. Будкина, М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, С.С. Вязанкина — концепция и дизайн исследования и статьи, выполнение исследования, написание текста; Л.М. Кузенкова, Е.В. Увакина, Е.Л. Семикина, А.В. Лазарева — концепция и дизайн исследования и статьи, редактирование; Е.А. Копыльцова, С.С. Акулова, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Г.А. Королёв, Е.И. Хватова, К.А. Куликов — выполнение исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках НИР «Совершенствование диагностики и прогнозирование тяжёлого течения эозинофильного эзофагита у детей» и не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Этические аспекты. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 3 от 10.04.2025).

Поступила 09.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Tatyana N. Budkina¹, Maksim M. Lokhmatov¹, Svetlana G. Makarova¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Elena L. Semikina¹, Elena A. Kopyltsova¹, Svetlana S. Akulova¹, Eugeniya V. Uvakina¹, Svetlana S. Vyazankina¹, Vladislav I. Oldakovskiy¹, Grigory A. Korolev¹, Artem V. Tupylenko¹, Anna V. Lazareva¹, Kirill A. Kulikov¹, Elisaveta I. Khvatova¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Endoscopic Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis from Other Esophageal Diseases in the Pediatric Population

ABSTRACT

Introduction. Endoscopic diagnosis of eosinophilic esophagitis in children remains challenging due to insufficient familiarity among endoscopists with characteristic endoscopic findings, the non-specific nature of mucosal changes, and the necessity of differential diagnosis with other esophageal disorders.

Aim: to develop endoscopic differential diagnostic criteria for distinguishing eosinophilic esophagitis from other pediatric esophageal diseases.

Materials and methods. Differential diagnostic features were identified through retrospective analysis of upper endoscopy data from 102 children with histologically confirmed eosinophilic esophagitis (≥ 15 eosinophils/high-power field) and 110 pediatric controls with non-eosinophilic esophageal diseases: reflux esophagitis ($n=62$), esophageal candidiasis ($n=32$), and Crohn's disease with esophageal involvement ($n=16$).

Results. Reflux esophagitis was characterized by longitudinal erosions predominantly localized to the distal third of the esophagus. White plaques were absent, and mucosal striation (both longitudinal and transverse) was mild and transient. Esophageal candidiasis presented with discrete white plaques exhibiting characteristic distribution and morphology, a preserved mucosal vascular pattern, and absence of striation; diagnosis was confirmed by cytological examination. Esophageal involvement in Crohn's disease was distinguished by aphthous or linear ulcerations, longitudinal striation associated with mucosal healing, and a previously established diagnosis of Crohn's disease. Marked eosinophil-predominant inflammation (≥ 15 eosinophils/hpf) was exclusively observed in the eosinophilic esophagitis cohort and was absent in all control groups. eosinophilic esophagitis in children with comorbid neurological disorders exhibited endoscopic and histologic activity profiles comparable to those observed in neurologically intact pediatric patients.

Conclusion. The differential diagnostic features proposed herein enable reliable endoscopic distinction of eosinophilic esophagitis from esophagitis of alternative etiologies in children. Implementation of these criteria may enhance diagnostic accuracy for eosinophilic esophagitis, and reduce unnecessary invasive procedures in cases of non-eosinophilic esophagitis.

The study had no sponsorship. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: eosinophilic esophagitis; children; endoscopy; reflux esophagitis; esophageal candidiasis; Crohn's disease; histology; cytology; differential diagnosis; cerebral palsy.

For citation: Budkina T.N., Lokhmatov M.M., Makarova S.G., Kuzenkova L.M., Semikina E.L., Kopyltsova E.A., Akulova S.S., Uvakina E.V., Vyazankina S.S., Oldakovskiy V.I., Korolev G.A., Tupylenko A.V., Lazareva A.V., Kulikov K.A., Khvatova E.I. Endoscopic Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis from Other Esophageal Diseases in the Pediatric Population. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 100–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-229>

Contribution: T.N. Budkina, M.M. Lokhmatov, S.G. Makarova, and S.S. Vyazankina: study concept and design, study conduct, and drafting of the manuscript. L.M. Kuzenkova, E.V. Uvakina, E.L. Semikina, and A.V. Lazareva: study concept and design, and critical revision of manuscript. E.A. Kopyltsova, S.S. Akulova, V.I. Oldakovskiy, A.V. Tupylenko, G.A. Korolev, E.I. Khvatova, K.A. Kulikov: data collection and critical revision of the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. The study was been conducted as part of the research project «Improving the Diagnosis and Prognosis of Severe Eosinophilic Esophagitis in Children» and received no external funding.

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

Ethical aspects. The study was been approved by the Institutional Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3 dated April 10, 2025).

Received: June 9, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

Обоснование

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, гистологически характеризуется выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляется дисфункцией пищевода (дисфагия, обтурация пищевода пищевым болюсом, рвота, проблемы с питанием и др.)¹. Длительное течение ЭоЭ

в отсутствие лечения приводит к развитию субэпителиального фиброза пищевода и осложнениям (стеноз, интрамуральная диссекция, перфорация пищевода)¹.

Основной метод диагностики ЭоЭ — эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода¹. Эндоскопическая семиотика ЭоЭ описана [1], однако сохраняются сложности с эндоскопической диагностикой заболевания, прежде всего за счёт неспецифичности некоторых признаков и необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пищевода. Часто при низкой осведомлённости специалистов об эндоскопической картине ЭоЭ,

¹ Клинические рекомендации РФ 2025 (Россия). Эозинофильный эзофагит. Категории МКБ: Эзофагит (K20). Возрастная категория: взрослые, дети. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/эозинофильный-эзофагит-кр-рф-2025/19102?ysclid=mqtfaf76ep851207584> Дата обращения: 15.05.2026.

это заболевание принимается за кандидоз пищевода (кандидозный эзофагит), и биопсии не выполняются. Другими схожими с эндоскопической картиной ЭоЭ состояниями являются рефлюкс-эзофагит и поражение пищевода при болезни Крона. Рефлюкс-эзофагит и кандидоз пищевода (I и II степени по классификации В.Е. Kodsi) — частая патология в практике детского эндоскописта² [2], поражение пищевода при болезни Крона встречается редко (0,2–6%) [3]. С другой стороны, разработка эндоскопической дифференциальной диагностики ЭоЭ будет способствовать уменьшению показаний к проведению биопсий у детей с нехарактерной для ЭоЭ картиной и, следовательно, уменьшению инвазивности диагностики.

Цель исследования — разработка дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пищевода для эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита у детей.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое двунаправленное когортное исследование, включившее пациентов в возрасте от 10 месяцев до 18 лет, которым выполнялась эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, ЭГДС).

Условия проведения исследования. Исследование проводилось на базе многопрофильного педиатрического стационара ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2020 по 2025 год включительно. Пациенты находились на стационарном лечении в различных отделениях (дерматологии, торакальной хирургии, нефрологическом, гастроэнтерологическом, отделении психоневрологии и нейрореабилитации, пульмонологическом) или обследовались амбулаторно.

Критерии соответствия. В исследование вошли 102 ребёнка с ЭоЭ (основная группа) и 110 детей с другими заболеваниями пищевода без ЭоЭ (группа сравнения), среди которых 62 ребёнка с рефлюкс-эзофагитом (группа сравнения I), 32 ребёнка с кандидозом пищевода (группа сравнения II), 16 детей с поражением пищевода при болезни Крона (группа сравнения III).

В основную группу включены пациенты с диагнозом «Эозинофильный эзофагит», установленным на основании наличия клинических симптомов дисфункции пищевода и ≥ 15 эозинофилов/ $0,3 \text{ мм}^2$ при морфологическом исследовании биоптатов слизистой

оболочки пищевода¹. Не включались пациенты с другими причинами эозинофилии слизистой оболочки пищевода (воспалительные заболевания кишечника, целиакия, системные заболевания соединительной ткани, аутоиммунный гепатит), сопутствующими эозинофильным гастритом и/или энтеритом.

В группу сравнения включены пациенты без ЭоЭ, которым была проведена ЭГДС по различным показаниям. У пациентов с рефлюкс-эзофагитом и болезнью Крона с поражением пищевода диагноз ЭоЭ был морфологически исключён. У пациентов с кандидозом пищевода диагноз подтверждён при морфологическом или цитологическом исследовании.

Описание вмешательства. Эндоскопические исследования выполнялись с помощью видеэндоскопических систем EVIS EXERA III Olympus и EPX-2500 Fujifilm с использованием методик улучшенной визуализации (NBI, Dual Focus, FICE). Процедуры ЭГДС проводились преимущественно под наркозом.

Эндоскопические признаки ЭоЭ оценивали по классификации ERExFS (E — exudate; R — rings; E — edema; F — furrows; S — strictures) [4]. Выполнение биопсий и морфологического исследования у пациентов с ЭоЭ соответствовало клиническим рекомендациям¹. Всем детям было выполнено по 6 биопсий слизистой оболочки пищевода (по 2 из каждой трети), а также при первичной ЭГДС проводилась биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, по Романовскому-Гимзе, методу Грокотт (Grocott methenamine silver, GMS). Эндоскопически степень тяжести кандидозного эзофагита оценивалась по классификации В.Е. Kodsi [5].

Для цитологической диагностики кандидоза пищевода проводился щёточный соскоб с белого налёта на слизистой оболочке пищевода. Для выполнения соскобов использовались цитологические щётки с пластиковым тубусом (после соскоба материал щётка втягивается в пластиковый тубус, чтобы избежать потери материала и его контакта с другими тканями). После извлечения щётки выполнялись мазки-отпечатки на предметных стёклах. Цитологическое исследование проводилось в клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс-диагностики. Применялась окраска мазков по Романовскому-Гимзе.

Оцениваемые эндоскопические признаки и их выраженность были выбраны на основании классификации признаков ЭоЭ ERExFS, включающей воспалительные (отёк, продольная исчерченность/борозды, экссудат) и фибростенотические (поперечная исчерченность/кольца, стенозы) признаки¹. Стенозы были только в группе ЭоЭ, не отмечались в контрольных группах и в этой статье не оценивались.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (Статтех, Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью

² Клинические рекомендации РФ 2025 (Россия). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Категории МКБ: Гастроэзофагеальный рефлюкс (K21), Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (K21.9), Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (K21.0). Возрастная категория: дети. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/гастроэзофагеальная-рефлюксная-болезнь-у-детей-кп-рф-2025/18976?ysclid=mtfegx6hq299395011> Дата обращения: 15.05.2026.

критерия Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (n , %). Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика выборки. Возраст детей с ЭоЭ составил 10 (5; 13,25) лет, с рефлюкс-эзофагитом — 11 (9; 14) лет, с кандидозом пищевода —

12 (7,75; 15) лет: группы статистически незначимо различаются по возрасту ($p=0,07$). Возраст детей с поражением пищевода при болезни Крона, крайне редкой локализацией болезни Крона, составил 14 (11; 15,25) лет. Распределение детей по полу представлено в табл. 1.

Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита и рефлюкс-эзофагита. Среди детей с рефлюкс-эзофагитом ($n=62$) преобладала степень А эрозивного рефлюкс-эзофагита (по унифицированной Лос-Анджелесской классификации), наиболее часто встречающаяся в клинической практике (46; 74,2%). У 4 (6,4%) пациентов был рефлюкс-эзофагит степени В, у 2 (3,2%) — рефлюкс-эзофагит степени С. Дети с неэрозивным рефлюкс-эзофагитом составили 16,1% ($n=10$).

По всем признакам между ЭоЭ и рефлюкс-эзофагитом отмечались статистически значимые различия (табл. 2). При рефлюкс-эзофагите, как и при ЭоЭ, отмечался отёк слизистой оболочки, однако при рефлюкс-эзофагите он локализовался в нижней тре-

Таблица 1. Пол обследованных детей в разрезе по группам

Table 1. Sex distribution of children by study group

Пол	Всего $n=212$	Группы детей, n (%)			
		Эозинофильный эзофагит $n=102$	Рефлюкс-эзофагит $n=62$	Кандидоз пищевода $n=32$	Поражение пищевода при болезни Крона $n=16$
Мужской	153 (72,2)	80 (78,4)	48 (77,4)	15 (46,9)	10 (62,5)
Женский	59 (27,8)	22 (21,6)	14 (22,6)	17 (53,1)	6 (37,5)

Таблица 2. Эндоскопические дифференциально-диагностические признаки эозинофильного эзофагита и рефлюкс-эзофагита

Table 2. Endoscopic features distinguishing eosinophilic esophagitis from reflux esophagitis

Эндоскопические изменения слизистой оболочки	Группы детей, n (%)		p
	Эозинофильный эзофагит $n=102$	Рефлюкс-эзофагит $n=62$	
Отёк:			<0,001
• отсутствует	0 (0)	7 (11,3)	
• лёгкой степени	60 (58,8)	55 (88,7)	
• выраженный	42 (41,2)	0 (0)	
Продольная исчерченность			<0,001
• отсутствует	0 (0)	47 (75,8)	
• лёгкой степени	62 (60,8)	14 (22,6)	
• выраженная	40 (39,2)	1 (1,6)	
Поперечная исчерченность (кольца):			<0,001
• отсутствует	70 (68,3)	57 (91,9)	
• лёгкая	29 (28,4)	5 (8,1)**	
• умеренная (отчётливые кольца)	2 (2,0)	0 (0,0)	
• тяжёлая (препятствующая проведению эндоскопа)	1 (1,0)	0 (0,0)	
Экссудат:			<0,001
• отсутствует	18 (17,7)	60 (96,8)	
• лёгкой степени	63 (61,8)	2 (3,2)	
• выраженный (>10% площади поверхности)	21 (20,5)	0 (0,0)	
Эрозии/язвы	38 (37,3)*	52 (83,9)	<0,001

Примечание. * — при сочетанном течении эозинофильного эзофагита и рефлюкс-эзофагита; ** — непостоянная, расправляющаяся.
Note. *, With a combined course of eosinophilic esophagitis and reflux esophagitis; **, Unstable, spreading.

ти пищевода и был менее выраженным, чем при ЭоЭ. Для рефлюкс-эзофагита нехарактерен белый налёт. В редких случаях (24,2%) при рефлюкс-эзофагите в нижней трети отмечалась слабовыраженная продольная исчерченность (рис. 1). В группе ЭоЭ продольная исчерченность слизистой оболочки отмечалась у всех детей. При рефлюкс-эзофагите редко может наблюдаться лёгкая нестойкая поперечная исчерченность (8,1%). При ЭоЭ у 31,4% детей выявлялись кольца разной степени выраженности.

Эрозии и язвы не являются признаком ЭоЭ и отмечались при сочетанном течении ЭоЭ и рефлюкс-эзофагита (37,3% случаев).

Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита и кандидоза пищевода (кандидозного эзофагита). У детей с кандидозом пищевода ($n=32$) диагноз был подтверждён преимущественно цитологическим методом при исследовании щёточного соскоба со слизистой оболочки пищевода ($n=16$), реже ($n=11$) при морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода и редко ($n=5$) при микробиологическом анализе посева со слизи-

стой оболочки пищевода. Эндоскопически у детей с кандидозом преобладала I степень тяжести процесса (по классификации В.Е. Kodsi) — у 24 (75%), в остальных случаях ($n=8$; 25%) отмечался кандидоз II степени.

В дифференциально-диагностические признаки для этой группы были добавлены характеристики белого налёта/экссудата. Эти характеристики были оценены у всех детей с кандидозом и у 75 детей с ЭоЭ.

В отношении таких признаков, как отёк слизистой оболочки, продольная и поперечная исчерченность, между группами отмечались статистически значимые различия (табл. 3). Отёк был более выраженным при ЭоЭ, чем при I–II степени кандидоза. Продольная и поперечная исчерченность слизистой оболочки для кандидоза нехарактерны. Белый налёт присутствовал у всех детей с кандидозом и в 82,3% случаев в группе ЭоЭ: как в одной, так и в другой группе налёт в 3 раза чаще был лёгкой степени, чем выраженный. В обеих группах налёт располагался преимущественно очагово. Отмечены статистически значимые различия по локализации налёта в пищеводе, а также по его характеру. В описании (характере) налёта существу-

Таблица 3. Эндоскопические дифференциально диагностические признаки эозинофильного эзофагита и кандидоза пищевода
Table 3. Endoscopic features distinguishing eosinophilic esophagitis from esophageal candidiasis

Эндоскопические изменения слизистой оболочки	Группы детей, n (%)		P
	Эозинофильный эзофагит $n=102$	Кандидоз пищевода, $n=32$	
Отёк:			<0,001
• отсутствует	0 (0)	29 (90,6)	
• лёгкой степени	60 (58,8)	3 (9,4)	
• выраженный	42 (41,2)	0 (0)	
Продольная исчерченность	102 (100)	0 (0)	<0,001
Поперечная исчерченность	32 (31,7)	0 (0)	<0,001
Белые налёты/экссудат:			0,037
• отсутствует	18 (17,7)	0 (0)	
• лёгкой степени	63 (61,8)	24 (75)	
• выраженный	21 (20,5)	8 (25)**	
Характеристика налёта			
	$n=75$	$n=32$	-
Распространённость			
• тотально	14 (18,7)	2 (6,2)	0,140
• очагово	61 (81,3)	30 (93,8)	0,089
Локализация в пищеводе:			
• верхняя треть	49 (65,3)	24 (75,0)	0,372
• средняя треть	62 (82,7)	23 (71,9)	0,295
• нижняя треть	69 (92,0)	23 (71,9)	0,012
Описание (характер) налётов:			
• хаотичный	19 (25,3)	32 (100)	<0,001
• продольный	69 (92)	6 (18,8)	<0,001
• точечный	66 (88,0)	0 (0)	<0,001
• бляшковидный	3 (4)	30 (93,8)	<0,001
• сливной	52 (69,3)	12 (37,5)	0,002
Наибольшая выраженность налётов:			
• проксимально	14 (18,7)	18 (56,3)	<0,001
• дистально	35 (46,7)	9 (28,1)	
• равномерно	25 (33,3)	5 (15,6)	
Эрозии/язвы	38 (37,3)*	8 (25)*	0,20

Примечание. * — при сочетанном течении с рефлюкс-эзофагитом; ** — соответствует II степени кандидозного эзофагита по Kodsi.
Note. *, With concomitant reflux esophagitis; **, Corresponds to Kodsi Grade II candidal esophagitis.

ют термины, специфичные для одной и другой групп. Так, налёт описывался как «бляшковидный» у большинства детей с кандидозом (30; 93,8%), иногда налёт имел кольцевидную форму — у 5 (15,6%) детей с кандидозом (рис. 2). Наиболее часто (88%) налёт при ЭоЭ описывался как «точечный» (рис. 3, 4). У 10 (13,3%) детей с ЭоЭ налёт описывался как «облаковидный»,

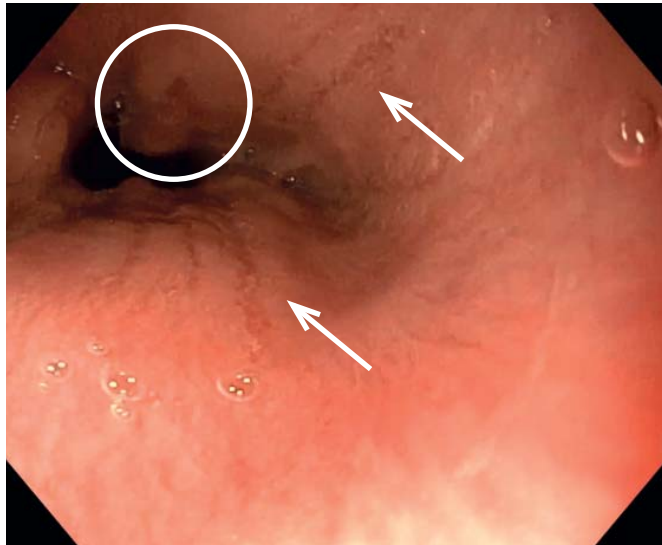


Рис. 1. Эндоскопическая картина рефлюкс-эзофагита, нижняя треть пищевода: стрелками обозначена продольная исчерченность, окружностью — линейная эрозия и реактивно утолщённая складка в кардиоэзофагеальном переходе.

Fig. 1. Endoscopic appearance of reflux esophagitis in the lower third of the esophagus: arrows indicate longitudinal furrows; the circle indicates a linear erosion and a reactively thickened fold at the gastroesophageal junction.

у 4 (5,3%) — как «рыхлый», у 5 (6,7%) — как «пластинчатый». На рис. 5 представлена микроскопия мазка-отпечатка из пищевода ребёнка с кандидозом пищевода, где видны элементы грибка рода *Candida*. Для сравнения микроскопической картины мазков с белым налётом в пищеводе, мазки также были выполнены у детей с ЭоЭ. На рис. 6 представлена микроскопия

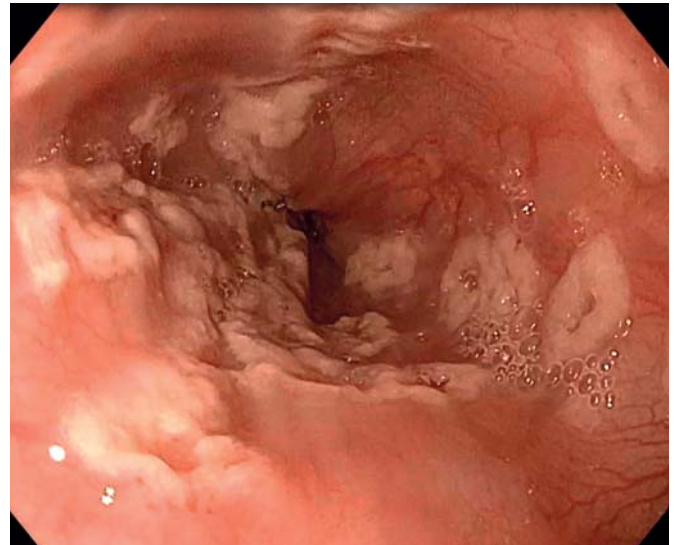


Рис. 2. Эндоскопическая картина кандидоза пищевода: белые бляшковидные и кольцевидные налёты; сосудистый рисунок вне налётов прослеживается.

Fig. 2. Endoscopic appearance of esophageal candidiasis: white plaque-like and annular exudates; the underlying vascular pattern is preserved.



Рис. 3. Эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита: белый «сливной» экссудат; продольная исчерченность; сосудистый рисунок не прослеживается.

Fig. 3. Endoscopic appearance of eosinophilic esophagitis: confluent white exudate; longitudinal furrows; the vascular pattern is obscured.

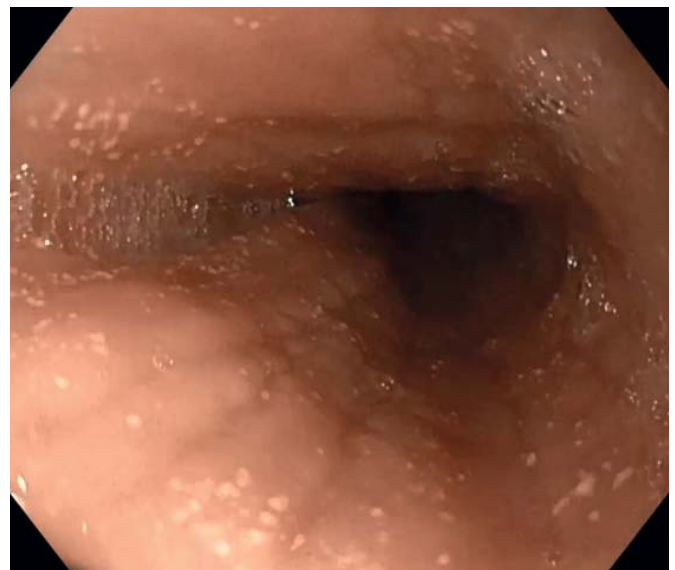


Рис. 4. Эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита: белый «точечный» экссудат, расположенный преимущественно вдоль борозд; сосудистый рисунок не прослеживается.

Fig. 4. Endoscopic appearance of eosinophilic esophagitis: white punctate exudate distributed predominantly along the longitudinal furrows; the vascular pattern is obscured.

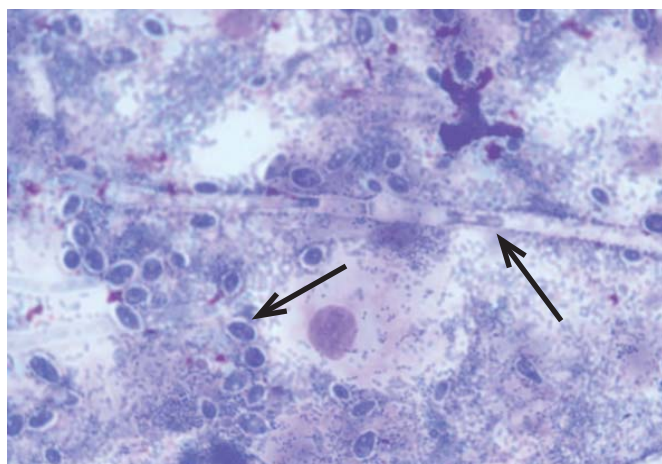


Рис. 5. Цитологическое исследование мазка-отпечатка из пищевода у ребёнка с кандидозом пищевода: элементы микромицетов рода *Candida* (споры и псевдомицелий указаны стрелками). Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1500$.

Fig. 5. Imprint cytology in a child with esophageal candidiasis: yeast cells and pseudohyphae of *Candida* species (arrows). Romanowsky–Giemsa stain, $\times 1500$.

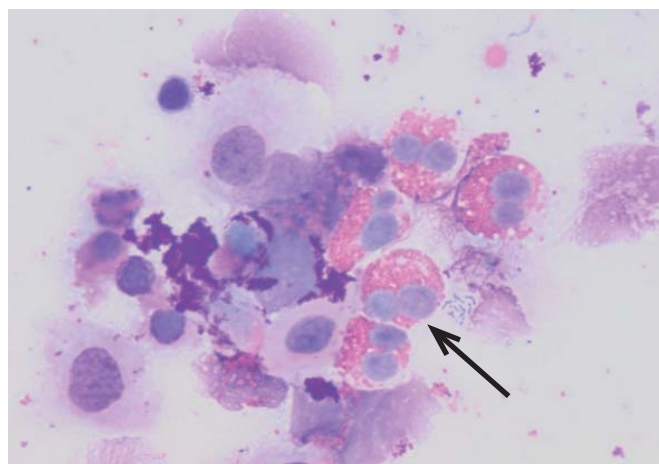


Рис. 6. Цитологическое исследование мазка-отпечатка из пищевода у ребёнка с эозинофильным эзофагитом: скопление эозинофилов (стрелка). Окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1500$.

Fig. 6. Imprint cytology in a child with eosinophilic esophagitis: a cluster of eosinophils (arrow). Romanowsky–Giemsa stain, $\times 1500$.

мазка-отпечатка с белым экссудатом у ребёнка с ЭоЭ, где видны скопления эозинофилов.

Эндоскопическая дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита и поражений пищевода при болезни Крона. Между группами ЭоЭ и с поражением пищевода при болезни Крона по всем эндоскопическим признакам отмечались статистически значимые различия (табл. 4, рис. 7).

Гистологическая характеристика слизистой оболочки при эозинофильном эзофагите и эзофагитах незозино-

фильной этиологии. Всем детям с ЭоЭ и рефлюкс-эзофагитом выполнялись биопсии слизистой оболочки пищевода с последующим морфологическим исследованием; 12 детям с кандидозом пищевода и 10 детям с поражением пищевода при болезни Крона выполнялось морфологическое исследование биоптатов пищевода с подсчётом эозинофилов. Количество эозинофилов в слизистой оболочке пищевода у детей с ЭоЭ и в группах контроля представлено в табл. 5. Во всех группах контроля уровень эозинофилов был око-

Таблица 4. Эндоскопические дифференциально диагностические признаки эозинофильного эзофагита и поражения пищевода при болезни Крона

Table 4. Endoscopic features distinguishing eosinophilic esophagitis from esophageal lesions in Crohn's disease

Эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода	Группы детей, n (%)		p
	Эозинофильный эзофагит n=102	Поражения пищевода при болезни Крона n=16	
Отёк	102 (100)	5 (31,3)	<0,001
Продольная исчерченность	102 (100)	4 (25)	<0,001
Поперечная исчерченность (кольца)	32 (31,7)	0 (0)	<0,001
Белые налёты/экссудат	84 (82,4)	0 (0)	<0,001
Эрозии	38 (37,3)*	14 (87,5)	<0,001
Язвы	2 (2)*	6 (37,5)	<0,001
Локализация эрозивно-язвенных дефектов:			
• дистально	38 (100)*	5 (31,2)	<0,001
• равномерно	0	8 (50,0)	
• средняя треть	0	3 (18,8)	
Выявление эрозивно-язвенных дефектов в зависимости от постановки диагноза «Болезнь Крона»:			
• до диагноза	-	0 (0)	-
• одновременно	-	3 (18,8)	
• после	-	13 (81,2)	

Примечание. * — при сочетанном течении эозинофильного эзофагита с рефлюкс-эзофагитом.

Note. *, In cases of concomitant eosinophilic esophagitis and reflux esophagitis.

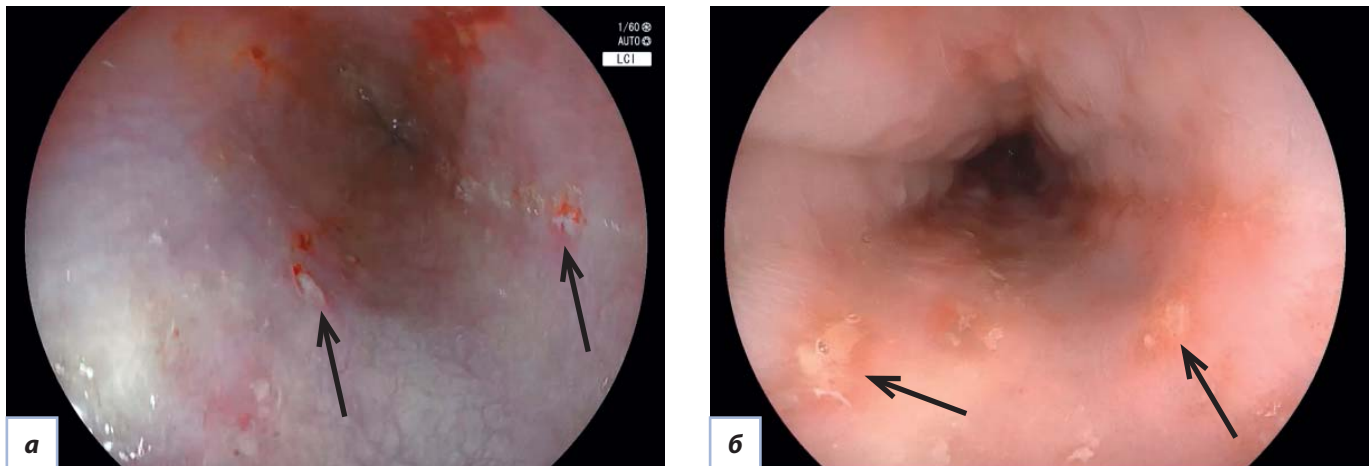


Рис. 7. Поражение пищевода при болезни Крона: стрелками указаны афты (а) и язвы (б).
Fig. 7. Esophageal involvement in Crohn's disease: arrows indicate aphthae (a) and ulcers (b).

Таблица 5. Уровень эозинофилии пищевода у детей с эозинофильным эзофагитом и эзофагитами неэозинофильной этиологии
Table 5. Degree of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic and non-eosinophilic esophagitis

Характеристики		Группы детей, n (%)				p
		Эозинофильный эзофагит n=102	Рефлюкс-эзофагит n=62	Кандидоз пищевода n=12	Поражения пищевода при болезни Крона n=10	
Пиковое количество эозинофилов в слизистой оболочке пищевода/0,3 мм	Min-max	15–130	0–13	0–6	0–20	<0,001
	Me (25; 75)	35 (25; 54,25)	0 (0; 0,75)	0 (0; 0,5)	0 (0;0)	

лю 0, в единичных случаях — 13 и 20 ($p < 0,001$). При ЭоЭ разброс количества эозинофилов был большим, максимум — 130 (Me 35).

Характеристика группы детей с патологией центральной нервной системы и коморбидным течением эозинофильного эзофагита. В группе детей с ЭоЭ 14 (13,7%) пациентов имели патологию центральной нервной системы (9 мальчиков, 5 девочек), среди них преобладали ($n=10$) пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП). У 1 девочки диагностирована спинальная мышечная атрофия, у 2 девочек — нейродегенеративное заболевание, у 1 мальчика — *spina bifida*. Возраст детей составил от 1 года до 17 лет [Me 3 (2,25; 5,75)]. Мы провели сравне-

ние неврологически отягощённой и неврологически неотягощённой групп детей с ЭоЭ. Возраст детей в неврологической группе был достоверно ниже, чем в группе детей с ЭоЭ без патологии центральной нервной системы [Me 10 (6; 14)]; распределение по полу было сходным ($p=0,175$). Эндоскопическая тяжесть ЭоЭ (по среднему общему баллу классификации ERExFS) и уровень эозинофилии слизистой оболочки пищевода статистически значимо в этих группах не различались (табл. 6).

Обсуждение

На основании анализа эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода у 102 детей

Таблица 6. Эндоскопическая оценка тяжести и уровень эозинофилии пищевода у детей с эозинофильным эзофагитом с отягощённым и неотягощённым неврологическим статусом

Table 6. Endoscopic severity and esophageal eosinophilia levels in children with eosinophilic esophagitis with and without neurological comorbidities

Характеристики		Группы детей с эозинофильным эзофагитом, n (%)		p
		с органическим поражением ЦНС n=14	без органического поражения ЦНС n=88	
Классификация ERExFS, средний общий балл	Min-max	2–7	1–9	0,493
	Me (25; 75)	5 (3; 5,75)	4 (3; 5)	
Пиковое количество эозинофилов в слизистой оболочке пищевода	Min-max	17–67	15–130	0,480
	Me (25; 75)	32 (26; 40,5)	35 (25; 55)	

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.
Note. ЦНС, Central nervous system.

с ЭоЭ, 62 детей с рефлюкс-эзофагитом, 32 детей с кандидозом пищевода и 16 детей с поражением пищевода при болезни Крона были выделены дифференциально-диагностические эндоскопические признаки ЭоЭ, отличающие его от этих состояний, с которыми наиболее часто приходится дифференцировать.

ЭоЭ и эрозивный рефлюкс-эзофагит могут протекать сочетанно (37,3% случаев; см. табл. 2). Основным признаком рефлюкс-эзофагита — продольные эрозии, локализующиеся обычно проксимальнее Z-линии (в основании очагов реактивной гиперплазии кардиального эпителия) или в нижней трети. Для рефлюкс-эзофагита нехарактерен белый налёт; в редких случаях (статистически значимо реже, чем при ЭоЭ; $p < 0,001$) в нижней трети отмечается слабовыраженная продольная исчерченность. При рефлюкс-эзофагите может отмечаться нестойкая поперечная исчерченность, зачастую связанная с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Подобная исчерченность встречается статистически значимо реже, чем при ЭоЭ; при ЭоЭ она имеет стойкий кольцевидный характер.

Дифференциальный диагноз ЭоЭ с кандидозом пищевода имеет место при наличии белого налёта (см. табл. 3). Как при ЭоЭ, так и при кандидозе, налёт располагается преимущественно очагово, может локализоваться в любой трети пищевода, но при ЭоЭ белый налёт, являющийся специфическим экссудатом при эозинофильном воспалении, чаще более выражен в дистальных отделах пищевода (статистически значимо чаще по сравнению с кандидозом пищевода; $p < 0,001$), в том числе на фоне гастроэзофагеального рефлюкса, и преимущественно располагается вдоль продольных борозд по ходу продольной исчерченности, имеет точечный характер, реже — сливной. При кандидозе пищевода I и II степени по классификации Kodsi, наиболее распространённых у детей, белые грибковые налёты больше выражены в проксимальных отделах (верхней и средней трети) пищевода. Это связано с более кислой средой, неблагоприятной для развития кандидоза, в дистальном отделе пищевода за счёт гастроэзофагеальных рефлюксов. Эти данные подтверждаются и в других исследованиях [5, 6]. При кандидозе налёт описывается как «бляшковидный», значительно реже как «сливной», его расположение хаотичное. Описываемая эндоскопическая характеристика налёта при ЭоЭ и кандидозе пищевода имеет статистически значимые различия (см. табл. 3). При ЭоЭ, в отличие от кандидоза пищевода I–II степени, более характерен отёк слизистой оболочки/диффузная смазанность сосудистого рисунка ($p < 0,001$). Для кандидоза пищевода нехарактерна продольная и поперечная исчерченность, при лёгких формах не встречаются стриктуры и стенозы.

Для верификации кандидоза мы преимущественно применяли цитологический метод (см. рис. 6), поскольку он наряду с морфологическим исследованием является золотым стандартом обнаружения элементов

гриба рода *Candida* и позволяет получать результат наиболее быстро [2], однако морфологическое исследование имеет ограниченную чувствительность для диагностики кандидоза пищевода в связи с низкой вероятностью попадания нужного материала в биоптат.

Дифференциальный диагноз ЭоЭ и поражения пищевода при болезни Крона имеет место при наличии продольной исчерченности на слизистой оболочке пищевода, которая может отмечаться как при одном, так и при другом состоянии (см. табл. 4). Продольная исчерченность при болезни Крона возникает при заживлении продольных эрозивных и язвенных дефектов и встречается статистически значимо реже, чем при ЭоЭ (25% против 100%; $p < 0,001$). Основными диагностическими отличиями изменений при болезни Крона являются наличие афтоподобных эрозий с перифокальной гиперемией, зачастую с налётом фибрина и продольных язв (см. рис. 7). Дефекты могут располагаться в любом отделе пищевода. Отёк слизистой оболочки (проявляющийся смазанностью или отсутствием сосудистого рисунка) более характерен для ЭоЭ (100% против 31,3% при болезни Крона; $p < 0,001$). Поперечная исчерченность и белый налёт нехарактерны для поражений пищевода при болезни Крона, стенозы в наших случаях не встречались. Поражения пищевода при болезни Крона в большинстве случаев (81,2%) выявляются при уже установленном диагнозе «Болезнь Крона» и наличии поражений в других отделах желудочно-кишечного тракта.

При сравнении пикового количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода в группе ЭоЭ и контрольных группах доказано, что выраженная эозинофилия (>15 на $0,3$ мм²) характерна только для ЭоЭ ($p < 0,001$).

ЭоЭ может отмечаться у детей с патологией центральной нервной системы: в нашей группе они составили 13,7%. Эндоскопическая и гистологическая активность ЭоЭ не отличалась у детей с патологией центральной нервной системы от группы ЭоЭ без отягощённого неврологического анамнеза. В настоящее время ДЦП не относится к фактору риска развития ЭоЭ [1], однако, по данным исследования А.С. Napolis и соавт. [7], частота ЭоЭ была выше среди детей с ДЦП, чем в общей детской популяции. Известно, что у пациентов с ДЦП часто наблюдаются нарушения работы желудочно-кишечного тракта, такие как расстройства глотания (дисфагия), руминация, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, замедленное опорожнение желудка [7]. До 70% пациентов с ДЦП имеют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [8]; дисфагия встречается более чем в 1/3 случаев [9]. Факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни включают хроническое положение лёжа на спине, аномальную осанку и повышенное внутрибрюшное давление, вызванное спастичностью и судорогами. Известно также, что гастроэзофагеальный рефлюкс может играть роль в патогенезе ЭоЭ [1]. Требуется дальнейшее изучение риска возникнове-

ния ЭоЭ у детей с ДЦП и обработка тактики ведения в таких случаях. Диагностика и лечение ЭоЭ у детей с ДЦП может помочь в улучшении их кормления и нутритивного статуса.

Заключение

Выделенные дифференциально-диагностические признаки, отличающие эндоскопическую картину ЭоЭ от эзофагитов другой этиологии, позволят усо-

вершенствовать эндоскопическую диагностику ЭоЭ у детей, не пропустить это заболевание и выполнить биопсии с последующей морфологической верификацией. С другой стороны, это будет способствовать уменьшению показаний к проведению биопсий у детей с нехарактерной для ЭоЭ картиной и, следовательно, уменьшению инвазивности диагностики. Улучшение диагностики приведёт к назначению своевременного адекватного лечения.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: an update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(2):394–437. doi: 10.1002/jpn3.12188
2. Шевяков М.А., Горохова И.В., Лыкова Т.А. Эндоскопическая диагностика кандидоза пищевода. *Проблемы медицинской микологии.* 2025;27(4):15–19. [Shevyakov MA, Gorokhova IV, Lykova TA. Endoscopic diagnosis of esophageal candidiasis. *Problems in medical mycology.* 2025;27(4):15–19]. doi: 10.24412/1999-6780-2025-4-15-19 EDN: LVZOJS
3. Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol.* 2017;10(4):289–296. doi: 10.1007/s12328-017-0759-7
4. Hirano I, Furuta GT, Falk GW, et al. Review article: seeing is believing—the eosinophilic oesophagitis endoscopic reference score can serve as a valuable clinical trial endpoint in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2026;63(3):341–351. doi: 10.1111/apt.70474
5. Adachi K, Okimoto E, Sakamoto U, et al. Negative association between the occurrence of esophageal candidiasis and reflux esophagitis. *Intern Med.* 2026;65(7):959–965. doi: 10.2169/internalmedicine.5963-25
6. Ogiso H, Adachi S, Mabuchi M, et al. Risk factors for the development of esophageal candidiasis among patients in community hospital. *Sci Rep.* 2021;11(1):20663. doi: 10.1038/s41598-021-00132-w
7. Napolis AC, Alves FA, Rezende ER, Segundo GR. Esophageal eosinophilia in pediatric patients with cerebral palsy. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(2):232–237. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3266
8. Lorenzo C, Zubiri C, Zosi A, et al. Analysis of multichannel intraluminal impedance and pH monitoring values in children with cerebral palsy: a comparative multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2025;81(1):125–130. doi: 10.1002/jpn3.70058
9. Nyman A, McAllister A, Rodby-Bousquet E. Eating and drinking abilities and nutritional status in children with cerebral palsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2026;68(7):959–966. doi: 10.1111/dmcn.70113.

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Будкина Татьяна Николаевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, врач-эндоскопист ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия; tatyana-budkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

Лохматов Максим Михайлович, доктор мед. наук, зав. отделением эндоскопических исследований, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», главный внештатный специалист Минздрава России по медицинской помощи в образовательных организациях в ЦФО (Москва), ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, начальник центра детской психоневрологии, врач-невролог, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ФГАУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Семикина Елена Леонидовна, доктор мед. наук, зав. лабораторным отделом, главный научный сотрудник, врач лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Копыльцова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-5022-3304>

Акулова Светлана Сергеевна, канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией с группой экспресс-диагностики, доцент кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-5986-475X>

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации, заместитель директора по перспективному развитию, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Вязанкина Светлана Святославовна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач аллерголог-иммунолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>

Олдаковский Владислав Игоревич, врач-эндоскопист, научный сотрудник отделения эндоскопических исследований ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8805-8164>

Королёв Григорий Алексеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, врач-эндоскопист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-5730-3684>

Тупыленко Артём Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, врач-эндоскопист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-4299-3269>

Лазарева Анна Валерьевна, доктор мед. наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией молекулярной микробиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Куликов Кирилл Алексеевич, зав. патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

Хватова Елизавета Игоревна, врач-эндоскопист ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0009-4397-997X>

Information about the authors

For correspondence: *Tatyana N. Budkina*, MD, Cand. Sci. (Medicine), Endoscopist, Senior Researcher of the Department of Endoscopic Examinations, National Medical Research Center for Children's Health, 119991, Moscow, Russian Federation; tatyana-budkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7379-7298>

Maksim M. Lokhmatov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Endoscopic Examinations, Principal Researcher, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Deputy director, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health of the Institute for Medical Personnel Training, Chief freelance specialist of the Russian Ministry of Health for medical care in educational institutions in the Central Federal District of Moscow, National Medical Research Center for Children's Health; <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>

Lyudmila M. Kuzenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Center for Child Neuropsychiatry And Neurorehabilitation, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health; N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Elena L. Semikina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Laboratory Department, Chief Researcher, Doctor of Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Elena A. Kopyltsova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Doctor of Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0002-5022-3304>

Svetlana S. Akulova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head, Laboratory Department, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Public Health, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0001-5986-475X>

Eugeniya V. Uvakina, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head, Department of Neuropsychiatry and Neurorehabilitation, Deputy Director, Neurologist, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Svetlana S. Vyazankina, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology and Nutrition, National Medical Research Center for Children's Health, 119991, Moscow, Russian Federation; <https://orcid.org/0000-0002-6945-1104>

Vladislav I. Oldakovsky, Endoscopist, Researcher of the Department of Endoscopic Examinations, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0002-8805-8164>

Grigory A. Korolev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Endoscopist, Researcher of the Department of Endoscopic Examinations, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0001-5730-3684>

Artem V. Tupylenko, MD, Cand. Sci. (Medicine), Endoscopist, Senior Researcher of the Department of Endoscopic Examinations, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0003-4299-3269>

Anna V. Lazareva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Head, Laboratory of microbiology, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Kirill A. Kulikov, Pathologist, Department Head, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

Elizaveta I. Khvatova, Endoscopist of the Department of Endoscopic Examinations, National Medical Research Center for Children's Health; <https://orcid.org/0009-0009-4397-997X>

Обзоры литературы

Читать онлайн
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026И.Н. Самарцев¹, Ю.В. Денисова², С.А. Живолупов¹, С.Ш. Забиров², Р.З. Нажмуудинов², В.С. Богинский¹¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;² Центр медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Санкт-Петербург, Россия

Патофизиологическая основа и клиническая значимость нейропластических изменений спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома

РЕЗЮМЕ

Фантомный болевой синдром, возникающий у значительной части пациентов после ампутации конечности, представляет собой сложный по своей патофизиологической основе болевой феномен, существенно снижающий качество жизни пациентов. Накопленные в последнее время данные убедительно доказывают, что нейропластические изменения в спинном мозге являются критически важным ранним звеном в патогенезе развития данной патологии.

В настоящем обзоре дан анализ современных представлений о патофизиологической основе спинальной нейропластичности при фантомном болевом синдроме после травматической ампутации. Обсуждается вклад центральной сенситизации, структурной реорганизации и нейровоспаления в формирование специфических симптомов заболевания (спонтанной и стимулиндуцированной боли, соматотопической реорганизации и проч.). Особое внимание уделяется анализу клинической значимости обсуждаемых патофизиологических процессов: от объяснения эффективности существующих методов лечения до перспектив разработки новых таргетных стратегий, направленных на модуляцию спинальной нейропластичности для профилактики развития и терапии сформировавшегося фантомного болевого синдрома.

Ключевые слова: фантомный болевой синдром; спинальная нейропластичность; центральная сенситизация; нейровоспаление; деафферентация; гипервозбудимость; соматотопическая реорганизация.

Для цитирования: Самарцев И.Н., Денисова Ю.В., Живолупов С.А., Забиров С.Ш., Нажмуудинов Р.З., Богинский В.С. Патофизиологическая основа и клиническая значимость нейропластических изменений спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2026; 7(2): 111–118. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-210>

Участие авторов: И.Н. Самарцев, Ю.В. Денисова — разработка общей концепции, написание статьи; С.А. Живолупов, С.Ш. Забиров, Р.З. Нажмуудинов, В.С. Богинский — написание статьи. Все авторы — одобрили окончательный вариант статьи (для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.03.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Введение

Травматическая ампутация конечности — катастрофическое событие для человека, последствия которого выходят далеко за рамки нарушения анатомической целостности организма. Одним из наиболее инвалидизирующих осложнений при данной патологии является фантомный болевой синдром (ФБС) — персистирующее или рецидивирующее болевое ощущение, локализованное в отсутствующей (ампутированной) части тела. Распространённость ФБС достигает 60–80% в первые годы после ампутации, а у значительной части пациентов боль приобретает хронический, резистентный к терапии характер [1, 2]. Клиническая картина ФБС разнообразна: от жгучих, стреляющих, сдавливающих болей до ощущений неестественного положения конечности. Боль может быть спонтанной или провоцироваться различными факторами: эмоциональным стрессом, измене-

нием погоды, прикосновением к культе или другим участкам тела [3]. Исторически ФБС связывали преимущественно с периферическими факторами (невромы культы) или корковой реорганизацией, однако накопленные за последние десятилетия данные, полученные в экспериментальных моделях и клинических исследованиях, однозначно указывают на особую роль определённых структур центральной нервной системы как на генератор и поддерживающий фактор развития хронической фантомной боли [4].

Нейропластические изменения спинного мозга в формировании фантомного болевого синдрома: патофизиологическая основа и клиническая значимость

Ключевым понятием в понимании патогенеза ФБС стала нейропластичность — способность нервной системы изменять свою структуру и функцию

Igor N. Samartsev¹, Yulia V. Denisova², Sergey A. Zhivolupov¹, Sergey Sh. Zabiroy²,
Ramazan Z. Nazhmudinov², Valentin S. Boginsky¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation;

² Saints Luke's Clinical Hospital, Center for Medical Rehabilitation, Saint Petersburg, Russian Federation

Pathophysiological Basis and Clinical Significance of Neuroplastic Changes of the Spinal Cord in the Formation of Phantom Pain Syndrome

ABSTRACT

Phantom pain syndrome, which occurs in a significant proportion of patients after limb amputation, is a pathophysiologically complex pain phenomenon that significantly reduces the quality of life of patients. Recent data have convincingly proved that neuroplastic changes in the spinal cord are a critically important early link in the pathogenesis of this pathology.

This review presents an analysis of current understanding of the pathophysiological basis of spinal neuroplasticity in phantom pain syndrome after traumatic amputation. The contribution of central sensitization, structural reorganization and neuroinflammation to the formation of specific symptoms of the disease (spontaneous and stimulus-induced pain, somatotopic reorganization, etc.) is discussed. Special attention is paid to the analysis of the clinical significance of the discussed pathophysiological processes: from explaining the effectiveness of existing treatment methods to the prospects for the development of new targeted strategies aimed at modulating spinal neuroplasticity for the prevention of the development and therapy of the formed phantom pain syndrome.

Keywords: phantom pain syndrome; spinal neuroplasticity; central sensitization; neuroinflammation; deafferentation; hyperexcitability; somatotopic reorganization.

For citation: Samartsev I.N., Denisova Yu.V., Zhivolupov S.A., Zabiroy S.Sh., Nazhmudinov R.Z., Boginsky V.S. Pathophysiological Basis and Clinical Significance of Neuroplastic Changes of the Spinal Cord in the Formation of Phantom Pain Syndrome. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 111–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-210>

Contribution: I.N. Samartsev, Yu.V. Denisova—development of a general concept, writing an article; S.A. Zhivolupov, S.S. Zabiroy, R.Z. Nazhmudinov, V.S. Boginsky—writing an article. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Received: March 13, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

в ответ на внешние и внутренние стимулы, включая повреждение [5–6]. В этом свете сенсорные нейроны, локализованные в спинном мозге и являющиеся первым центральным «реле» для обработки ноцицептивной информации, играют фундаментальную роль в развитии ФБС.

Травматическая ампутация конечности вызывает мощную деафферентацию — резкое прекращение нормального потока сенсорных сигналов от утраченной конечности, что служит триггером формирования каскада нейропластических изменений в соответствующих сегментах спинного мозга, которые не просто являются реакцией на повреждение, но и формируют патологическую основу для возникновения и поддержания ФБС [7, 8]. Эти изменения часто предшествуют и способствуют развитию супраспинальных (стволовых, таламических, корковых) перестроек [9].

Деафферентация

Ампутация конечности приводит к резкому переключению всех типов сенсорных нервных волокон, идущих от периферических рецепторов к спинному мозгу — деафферентации [5], при этом на культе перерезанных нервов начинают формироваться хаотичные

разрастания аксонов и леммоцитов, так называемые невромы, которые становятся источником эктопической (спонтанной и стимулзависимой) импульсации за счёт повышенной экспрессии натриевых каналов (Nav1.3; Nav1.7; Nav1.8) и изменения функционирования других ионных транспортеров [10]. Вследствие активации ряда нейротрофических факторов, таких как фактор роста нерва (nerve growth factor, NGF) и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), в повреждённых нервных волокнах инициируется развитие локального воспаления с высвобождением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6). Фактор роста нерва (NGF), продуцируемый иммунными клетками и леммоцитами в зоне повреждения, связывается с рецепторами TrkA на ноцицептивных афферентах и транспортируется ретроградно к телам нейронов в ганглиях задних корешков [11–13], которые становятся чувствительными к различным стимулам (механическим, химическим, термическим) и медиаторам воспаления [14]. Многочисленные исследования на моделях денервации или ампутации конечностей у животных (крыс, мышей) демонстрируют значительное снижение количества ГАМК-позитивных и глицинпозитивных интер-

нейронов в соответствующих деафферентированных сегментах спинного мозга уже в течение первых дней и недель после повреждения, что является мощным триггером для запуска программируемой клеточной смерти (апоптоза) спинальных чувствительных нейронов [15, 16].

Центральная сенситизация

Одним из наиболее значимых механизмов нейропластичности при ФБС является центральная сенситизация, представляющая собой стойкое повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе, приводящее к усилению болевых ощущений. Результатом центральной сенситизации служит аберрантное изменение обработки афферентных стимулов в нейронах задних рогов спинного мозга. Так, конвергентные нейроны (wide dynamic range, WDR) в пластине V и ноцицептивные нейроны в I/II пластинках приобретают способность активироваться стимулами низкой интенсивности, которые в норме безболезненны (аллодиния), при этом их ответ на надпороговые болевые стимулы становится более интенсивным и длительным (гипералгезия) [17, 18].

Предполагается, что в основе развития данных феноменов лежит механизм долговременной потенциации (long-term potentiation, LTP), возникающий в ноцицептивных нейронах вследствие интенсивной сенсорной стимуляции, связанной с ампутацией и/или послеоперационной болью, а также из-за патологической афферентной импульсации от невром [19]. Следует отметить, что механизм долговременной потенциации (LTP) обеспечивает долговременное хранение следов патологической активности, связанной с первоначальной травмой, объясняя персистирование боли даже после заживления периферических тканей и потенциальной санации невром, формируя так называемую память о боли [19, 20]. Другим важным механизмом развития центральной сенситизации является ослабление тормозного контроля вследствие дисфункции тормозных интернейронов из-за дефицита котранспортёра КСС2. Снижении уровня КСС2 вызывает деполяризацию (возбуждение) выживших интернейронов, что приводит к критическому растормаживанию ноцицептивного трафика, формируя основу для формирования стимулонезависимой боли, гипералгезии и аллодинии в фантомной конечности. Этот процесс тесно интегрирован с активацией глии, структурной реорганизацией и изменениями нисходящего болевого контроля, образуя сложную самоусиливающуюся патологическую сеть.

Важным проявлением механизма функциональной реорганизации на уровне спинного мозга при ФБС является расширение рецептивных полей (соматотопическая реорганизация). Нейроны, которые в норме получали импульсы только от ампутированной конечности, начинают отвечать на стимуляцию соседних

интактных областей тела (например, туловища или культы выше уровня ампутации). Это означает, что стимуляция этих интактных областей теперь активирует спинальные нейроны, «представляющие» утраченную конечность, что может интерпретироваться нейронами центральной нервной системы как болевые ощущения, исходящие из фантома [21]. Экспериментально доказано значительное расширение рецептивных полей конвергентными нейронами в сегментах спинного мозга, соответствующих ампутированной конечности, уже в первые дни после ампутации [22]. Эти изменённые паттерны активности передаются в головной мозг и способствуют кортикальным перестройкам [23].

Структурная реорганизация

После ампутации конечности А β -волокна, которые в норме отвечают за передачу неболевой механорецептивной информации, начинают прорастать из пластин III–V ростодрорсально в пластину II (substantia gelatinosa) — область, где ноцицептивные С-волокна оканчиваются на интернейронах, отвечающих за модуляцию болевых ощущений [18, 24]. Избирательно расположенные во внутренней части пластинки II и во внешней части пластинки III интернейроны дорсального рога, отвечающие за обработку ноцицептивной информации, характеризуются экспрессией гамма-изоформы протеинкиназы С (PKC γ) (рис. 1) [25–27]. Они вносят важный вклад в повышенную болевую чувствительность, возникающую после травмы, так как получают прямой сенсорный вход по А β -волокну [25]. В норме эти волокна отвечают за проведение безвредных тактильных стимулов (прикосновение, вибрация). В свою очередь, они потенциально подвержены прямому ингибированию, опосредованному рецепторами глицина. Травма нерва приводит к феномену «растормаживания» — снижению эффективности тормозного контроля (в частности, глицинергического) [28, 29]. Этот процесс способствует формированию патологических синаптических связей (так называемая маладаптивная нейропластичность), вследствие которой стимуляция А β -волокон, например лёгкое прикосновение к коже в зоне культы или соседних областях, активирует сенсорные нейроны в пластине II, вызывая болевые ощущения (тактильная аллодиния) [30]. В целом наблюдается патологическая структурная реорганизация нейрональных ансамблей на уровне спинного мозга, отражающая процесс их адаптации к потере сенсорных сигналов на «входе», что в условиях патологической импульсации ведёт к закреплению феномена гипервозбудимости сенсорных нейронов [31]. Вследствие этого спинальные нейроны посылают усиленные и искажённые сигналы в супраспинальные центры (таламус, соматосенсорную кору), способствуя развитию и поддержанию корковой реорганизации и непосредственно формированию ощущения боли в ампутированной конечности.

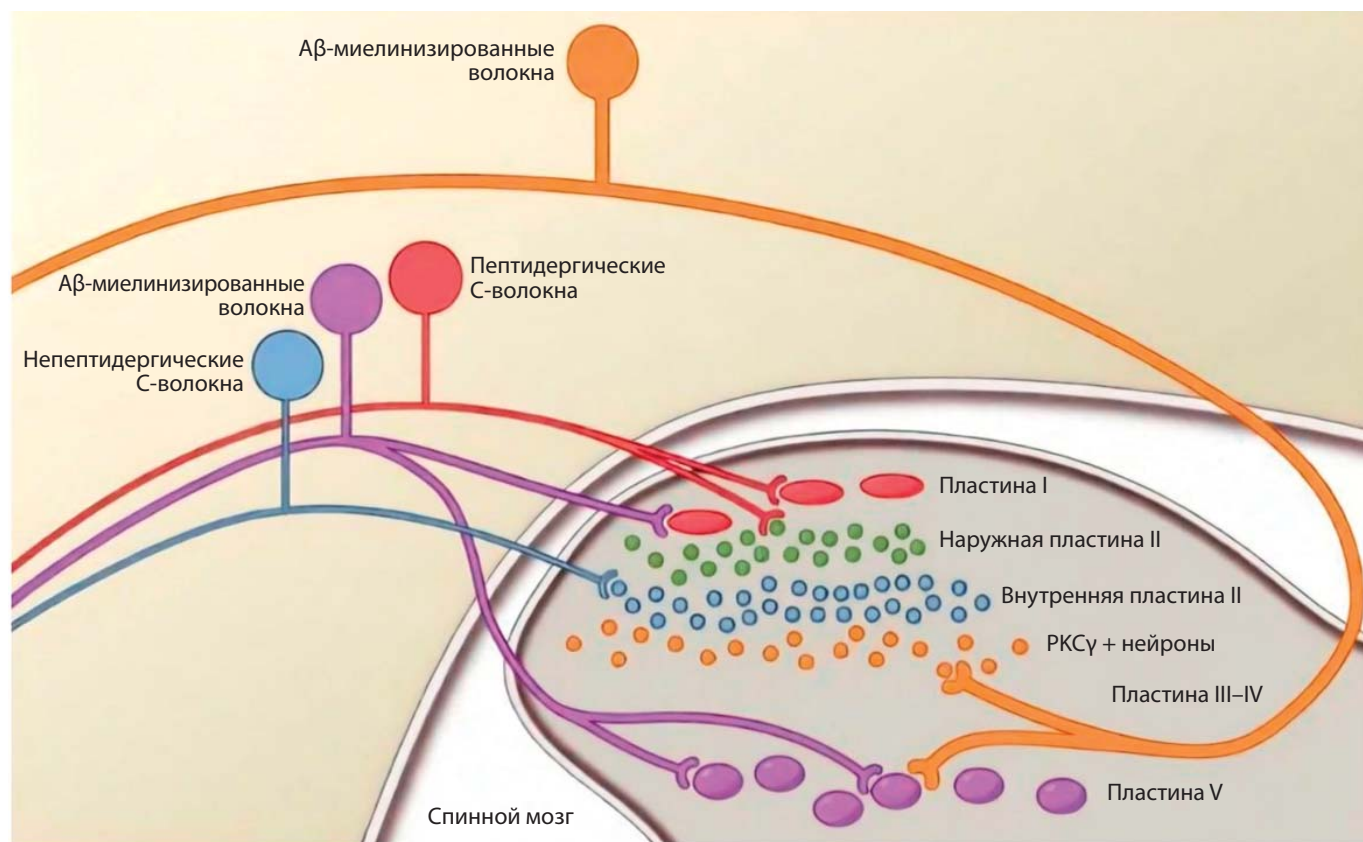


Рис. 1. Схема различных популяций первичных афферентных волокон, нацеленных в разные области дорсального рога спинного мозга, при этом информация от ноцицепторов С и Аδ сосредоточена в поверхностном дорсальном роге (пластинки I и II). Пептидергическая группа ноцицепторов, экспрессирующая TRPV1, нацелена на пластинки I и наружную пластинку II; непептидергическая группа, многие из которых экспрессируют GPCR Mrgpr, нацелена на внутреннюю пластинку II. Ноцицепторы Аδ нацелены как на пластинку I, так и на V. На этом рисунке также представлена популяция интернейронов, экспрессирующих РКСу, которые участвуют в механической аллодинии, вызванной повреждением нерва, вследствие стимуляции афферентов большого диаметра [27].

Fig. 1. A diagram of different populations of primary afferent fibers targeted to different regions of the dorsal horn of the spinal cord, while information from nociceptors C and Aδ is concentrated in the superficial dorsal horn (plates I and II). The peptidergic group of nociceptors expressing TRPV1 targets lamellae I and outer lamellae II; the non-peptidergic group, many of which express GPCR Mrgpr, targets inner lamellae II. The Aδ nociceptors target both plates I and V. This figure also shows a population of PKC δ -expressing interneurons that are involved in mechanical allodynia caused by nerve damage caused by stimulation of large diameter afferents (AB) [27].

В свою очередь, нарушение центрального нисходящего антиноцицептивного контроля усугубляет спинальную гиперактивность, создавая порочный круг [9].

Нейровоспаление

Анализ результатов ряда исследований последних десятилетий указывает на то, что вспомогательные клетки нервной системы, такие как моноциты, макрофаги, Т-клетки и глиальные клетки, играют важную роль в формировании хронической боли, в том числе при ФБС [32, 33]. Нарушение целостности периферических нервных волокон индуцирует высвобождение нейронами в соответствующих сегментах спинного мозга провоспалительных цитокинов, а также молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), что приводит к немедленной активации клеток микроглии [34, 35]. Последние запускают синтез BDNF, который связывается с рецептором TrkB (Tropomyosin

receptor kinase B) в нейронах пластинки I, модулируя экспрессию калий-хлорного котранспортёра KCC2, ослабляющего ГАМКергическое торможение в нейронных сетях спинного мозга [36, 37], что обеспечивает персистенцию болевых ощущений.

Основу лечения ФБС с преимущественным влиянием на структуры спинного мозга составляет применение ряда фармакологических средств, блокады ганглия заднего корешка спинного мозга, методик нейромодуляции и зеркальной терапии.

Лечение фантомного болевого синдрома

Фармакологическое лечение фантомного болевого синдрома

Трициклические антидепрессанты, в частности amitриптилин, и селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин являются важными препаратами для лечения невропатического компонента ФБС. Их эффективность

основана на модуляции нисходящих тормозных путей и прямом воздействии на центральную сенситизацию в спинном и головном мозге [38]. Крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), напрямую сравнивающих amitriptyline и duloxetine именно при ФБС, недостаточно. Выбор антидепрессантов в качестве препаратов первой линии в лечении ФБС зачастую основан на профиле сопутствующих заболеваний, причём препараты нередко используются в комбинации с габапентиноидами и местными анестетиками. В единственном крупном исследовании по оценке эффективности 6-недельного курса amitriptyline в лечении ФБС у 39 пациентов со стажем заболевания 3 месяца и более препарат не продемонстрировал значимого положительного эффекта по сравнению с плацебо через 6 месяцев от момента начала лечения [39–41].

Габапентиноиды, при том что они являются препаратами первой линии для лечения многих форм невропатической боли, в терапии ФБС имеют достаточно скромную эффективность. Их основной механизм действия реализуется через связывание с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, расположенных на пресинаптических терминалах первичных афферентных волокон и спинальных нейронах, что приводит к ингибированию высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата, субстанции Р) и ослаблению центральной сенситизации [41]. В ряде РКИ было доказано умеренное, но значимое снижение интенсивности невропатической боли, а также ФБС на фоне применения габапентиноидов по сравнению с плацебо [39–41]. В то же самое время анализ результатов крупных систематических обзоров и метаанализов не выявил статистически значимого превосходства габапентина над плацебо в снижении интенсивности ФБС или улучшении функциональных исходов у данной категории больных [42, 43]. Вероятно, тормозной эффект габапентина, реализуемый на уровне спинного мозга, может быть недостаточен для коррекции глубоких корковых изменений и сложной перестройки нейрональных сетей, лежащих в основе ФБС. В отличие от duloxetine или amitriptyline, габапентин слабо влияет на усиление нисходящих тормозных серотонин-, норадренергических путей, которые играют ключевую роль в модуляции боли и могут быть особенно важны в терапии ФБС. В этом свете габапентин может рассматриваться в качестве элемента комбинированной терапии смешанных болевых синдромов, например ФБС и боли в культе с невропатическим компонентом, но не первой линией для мототерапии изолированного ФБС [40, 44, 45].

Применение антагонистов NMDA-рецепторов (кетамин, мепамин) основывается на концепции чрезмерной активации NMDA-рецепторов (особенно в спинном мозге и коре) при ФБС, что способствует развитию гипервозбудимости нейронов и формированию маладаптивной корковой реорганизации.

Низкодозные инфузии кетамина позволяют достичь лишь кратковременного (часы–дни) уменьшения интенсивности ФБС у части пациентов, а риск развития серьёзных побочных эффектов (психоделические явления, галлюцинации, артериальная гипертензия, уротоксичность) и отсутствие пероральных форм для хронического применения ограничивают использование препарата для рутинного назначения.

Эффективность применения мепамин изучалась в нескольких небольших РКИ и наблюдательных исследованиях, которые продемонстрировали противоречивые результаты — от умеренного кратковременного эффекта до полного отсутствия пользы при ФБС и невропатической боли в целом. В целом систематические обзоры не подтверждают эффективность мепамин при ФБС [38, 40, 44, 46].

Блокада ганглия заднего корешка спинного мозга

Блокада ганглия заднего корешка спинного мозга (dorsal root ganglion stimulation, DRG-блокада) с использованием местных анестетиков (часто в комбинации со стероидами) также зачастую назначается пациентам с ФБС. Методика не является стандартным, доказанным методом лечения данной патологии, потому её роль остаётся ограниченной и преимущественно диагностической. Крупных РКИ, оценивающих эффективность DRG-блокад при изолированном ФБС, до настоящего времени не проводилось, при этом большинство исследований и клинических отчётов рассматривают DRG-блокады как метод купирования невропатической боли в культе. Эффект данной процедуры непосредственно на фантомную боль оценивается крайне неубедительным. Любое уменьшение выраженности боли, если оно наблюдается, является кратковременным и, вероятно, связано исключительно с действием местного анестетика. Использование глюкокортикоидов в составе раствора для DRG-блокады значимо не улучшает эффективность процедуры. Кратковременное облегчение ФБС после блокады ганглия заднего корешка спинного мозга может использоваться как диагностический тест, указывающий на значимость периферической импульсации из культе/DRG в поддержании фантомной боли у конкретного пациента [38, 40, 47].

Нейромодуляция

Под нейромодуляцией понимают высокотехнологичный инвазивный метод лечения различных патологических состояний (в том числе хронической боли), направленный на обратимое изменение активности структур центральной или периферической нервной системы с помощью электрических импульсов или введения лекарств через имплантируемые устройства. Наиболее часто в терапии фармакологически рефрактерных болевых синдромов применяют эпидуральную стимуляцию спинного мозга, реализуемую посредством имплантации электродов в эпидуральное

пространство над задними столбами спинного мозга. Традиционная стимуляция спинного мозга (низкочастотная, тоническая) активирует Аβ-волокна задних столбов, что, согласно теории «воротного контроля боли», ингибирует ноцицептивный трафик на уровне спинного мозга. Более современные режимы стимуляции спинного мозга (высокочастотная HF-10 и burst-стимуляция) могут оказывать и прямое модулирующее действие на нейроны задних рогов, в частности, уменьшая явления центральной сенситизации [48], что, вероятно, связано с влиянием на концентрацию внутриклеточного глутамата.

Эффективность стимуляции спинного мозга была доказана при рефрактерной невропатической боли, в то же самое время крупных РКИ, анализирующих исходы стимуляции спинного мозга при изолированном ФБС, к настоящему времени недостаточно. Стимуляция спинного мозга демонстрирует стабильную и предсказуемую эффективность в уменьшении невропатической боли в культе, но лишь умеренное или незначительное уменьшение ФБС, поэтому стимуляция спинного мозга рассматривается как опция для пациентов с тяжёлой, рефрактерной к комплексной консервативной терапии фантомной болью [40, 49].

Другой методикой нейромодуляции, активно изучаемой в настоящее время в отношении лечения ФБС, является ритмическая периферическая магнитная стимуляция. Физиологические основы метода связаны с воздействием наведённого электрического тока, т.е. возникающего в результате электромагнитной индукции, на периферические нервы культы или спинальные корешки, активируя афферентные волокна (Аβ), умень-

шая центральную сенситизацию. В ряде исследований [50, 51] был продемонстрирован значительный эффект ритмической периферической магнитной стимуляции для уменьшения выраженности фантомной боли, который оказался сопоставимым или даже превосходил таковой, полученный при ритмической транскраниальной магнитной стимуляции [52, 53].

Зеркальная терапия

Несмотря на то, что эффекты зеркальной терапии связывают преимущественно с корковой реорганизацией, модуляция проприоцептивного конфликта может влиять и на спинальную обработку сенсорных сигналов [38, 54, 55].

Заключение

Травматическая ампутация конечности запускает каскад сложных и стойких нейропластических изменений в спинном мозге, которые являются неотъемлемой и критически важной частью патогенеза развития ФБС. Патологическую основу для возникновения и поддержания спонтанной и стимулзависимой фантомной боли составляют явления центральной сенситизации, структурная перестройка нейрональных связей, а также нейровоспаление с активацией микроглии. Понимание этих спинальных механизмов имеет фундаментальное значение для практического ведения пациентов с данной патологией, позволяет обосновать применение существующих методов лечения и открывает перспективы для разработки принципиально новых таргетных стратегий, направленных на подавление развития маладаптивной нейропластичности.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin JT. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(11):873–881. doi: 10.1038/nrn1991
2. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605. doi: 10.1155/2011/864605
3. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*. 2000;87(1):33–41. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00264-5
4. Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerves to injury. In: *Wall and melzack's textbook of pain*. 6th ed. 2023. P. 861–888.
5. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2016;18(1):20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162
6. Ortega-Márquez J, Garnier J, Mena L, et al. Clinical characteristics associated with the PLP-PLS index, a new potential metric to phenotype phantom limb pain. *Biomedicines*. 2024;12:2035. doi: 10.3390/biomedicines12092035
7. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Sci*. 2000;288(5472):1765–1769. doi: 10.1126/science.288.5472.1765
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
9. Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: implications for phantom limb pain. *Neuroimag*. 2020;218:116943. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116943
10. Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: *Wall and melzack's textbook of pain*. 5th ed. 2006. P. 905–927. doi: 10.1016/B0-443-07287-6/50063-1
11. Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Ann Rev Neurosci*. 2006;29:507–538. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112929
12. Merighi A, Salio C, Ghirri A, et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol*. 2008;85(3):297–317. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.004
13. Issa CJ, Svientek SR, Dehdashtian A, et al. Pathophysiological and neuroplastic changes in postamputation and neuropathic pain: review of the literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(9):e4549. doi: 10.1097/gox.0000000000004549
14. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci*. 2002;22(17):7746–1753. doi: 10.1523/jneurosci.22-17-07746.200
15. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):507–520. doi: 10.1038/nrn1701
16. Sparling T, Iyer L, Pasquina P, Petrus E. Cortical reorganization after limb loss: bridging the gap between basic science and clinical recovery. *J Neurosci*. 2024;44(1):e1051232024. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1051-23.2023
17. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030

18. Kinany N, Pirondini E, Micera S, van De Ville Dimitri. Spinal cord fMRI: a new window into the central nervous system. *Neurosci.* 2023;29(6):715–731. doi: 10.1177/10738584221101827
19. Sandkühler J. Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain.* 2007;3:9. doi: 10.1186/1744-8069-3-9
20. Krotov V, Kopach O. Targeting spinal dorsal horn sensitisation in chronic pain: mechanisms and translational strategies. *Neurosci Bull.* 2026 Jun 9. doi: 10.1007/s12264-026-01642-1
21. Wall JT, Xu J, Wang X. Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Res Brain Res Rev.* 2002;39(2-3):181–215. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00192-3
22. Lenz FA, Dostrovsky JO, Tasker RR, et al. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: somatosensory responses. 1988;59(2):299–316. doi: 10.1152/jn.1988.59.2.299
23. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 2002;1(3):182–189. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00074-1
24. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355(6355):75–78. doi: 10.1038/355075a0
25. Hughes DI, Scott DT, Todd AJ, Riddell JS. Lack of evidence for sprouting of a afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section. *J Neurosci.* 2003;23(29):9491–9499. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-29-09491.2003
26. Lu Ya, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J Neurosci.* 2005;25(15):3900–3907. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0102-05.2005
27. Braz J., Solorzano C., Wang X., Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: A contemporary view of the spinal cord circuits that generate. *Gate Control. Neuron.* 2014; 82(3): 522–536. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.018
28. Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC γ interneurons. *PLoS One.* 2007;2(11):e1116. doi: 10.1371/journal.pone.0001116
29. Martin WJ, Malmberg AB, Basbaum AI. PKC γ contributes to a subset of the NMDA-dependent spinal circuits that underlie injury-induced persistent pain. *J Neurosci.* 2001;21(14):5321–5327. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-14-05321.2001
30. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain.* 2014;155(2):210–216. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.010
31. Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):624–633. doi: 10.1016/j.bbi.2006.10.017
32. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533–548. doi: 10.1038/nrd4334
33. Fang XX, Zhai MN, Zhu M, et al. Inflammation in pathogenesis of chronic pain: foe and friend. *Mol Pain.* 2023;19:17448069231178176. doi: 10.1177/17448069231178176
34. Vaso A, Adahan HM, Gjika A, et al. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain.* 2014;155(7):1384–1391. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.018
35. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain.* 2013;154(Suppl 1):S10–S28. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022
36. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature.* 2005;438(7070):1017–1021. doi: 10.1038/nature04223
37. Liu Y, Zhou LJ, Wang J, et al. TNF-alpha differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci.* 2017;37(4):871–881. doi: 10.1523/jneurosci.2235-16.2016
38. Erlenweina J, Diersb M, Ernstc J, et al. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep.* 2021;6(1):e888. doi: 10.1097/PR9.0000000000000888
39. Robinson L, Czerniecki J, Ehde D, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehab.* 2004;85(1):1–6. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
40. Alviar MJ, Hale T, Dunga M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochr Datab Syst Rev.* 2016;10:cd006380. doi: 10.1002/14651858.cd006380.pub
41. Huang Yu, Chen SR, Pan HL. $\alpha 2\delta$ -1: linked NMDA and AMPA receptors in neuropathic pain and gabapentinoid action. *J Neurochem.* 2025;169(4):e70064. doi: 10.1111/jnc.70064
42. Cliff R, Kulkarni J. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. *J Pain Res.* 2017;10:1861–1870. doi: 10.2147/jpr.s124664
43. Ferraro F, Jacopetti M, Spallnoe V, et al. Diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain evidence and recommendations from the italian consensus conference on pain on neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehab Med.* 2016;52(6):855–866.
44. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, et al. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med.* 2014;15(2):292–305. doi: 10.1111/pme.12283
45. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
46. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, et al. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2010;11(11):1726–1742. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00981.x
47. Cohen SP, Bhaskar A, Bhatia A, et al. Consensus practice guidelines on interventions for lumbar facet joint pain from a multispecialty, international working group. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;46(6):424–467. doi: 10.1136/rapm-2020-102243
48. Krames ES, Foreman R. Spinal cord stimulation modulates visceral nociception and hyperalgesia via the spinothalamic tracts and the postsynaptic dorsal column pathways: a literature review and hypothesis. *Neuromodulat.* 2007;10(3):224–237. doi: 10.1111/j.1525-1403.2007.00112.x
49. Deer TR, Lamer TJ, Pope JE, et al. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) safety guidelines for the reduction of severe neurological injury. *Neuromodulat.* 2017;20(1):15–30. doi: 10.1111/ner.12564
50. Krause P, Foerderreuther S, Straube A. Effects of conditioning peripheral repetitive magnetic stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *Neurol Res.* 2005;27(4):412–417. doi: 10.1179/016164105X17224
51. Akyuz G, Girayb E. Noninvasive neuromodulation techniques for the management of phantom limb pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Rehab Res.* 2019;42(1):1–10. doi: 10.1097/MRR.0000000000000317
52. Grigoreva OA, Samsonov TS, Dolgoarshinnaia A, et al. Peripheral magnetic stimulation of the upper-limb nerves: evoked sensations, phantom-pain relief, and cortical responses. *medRxiv.* 2025. doi: 10.64898/2025.12.05.25341696
53. Corbett M, South E, Harden M, et al. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2018;22(62):1–94. doi: 10.3310/hta22620
54. Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2206–2207.
55. Ajzajy RO, Alharbi SJ, Aldhubaiban AS, Albassam MA. The use of mirror therapy for phantom limb pain and function in amputees: evaluating efficacy and clinical outcomes. *Int J Innovat Res Eng Multidiscipl Phys Sci.* 2022;10(3). doi: 10.5281/zenodo.13335589

Сведения об авторах

Для корреспонденции: *Денисова Юлия Владимировна*, врач-невролог, врач-функциональной диагностики, Центр медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», 194044, Санкт-Петербург, Россия; velikiy_chelovek@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1673-4044>

Самарцев Игорь Николаевич, доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; alpinaigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Живолупов Сергей Анатольевич, доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; peroslava@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Забиров Сергей Шамилович, канд. мед. наук; заведующий центром медицинской реабилитации Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; zabirus@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6348-0759>

Назмудинов Рамазан Загиргаджиевич, канд. мед. наук, заведующий отделением медицинской реабилитации взрослых с нарушением функции ПНС и КМС Санкт-Петербургского ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки»; nazhmudinov003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>

Богинский Валентин Сергеевич, курсант 2-го факультета ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России; bvs120203@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7781-7459>

Information about the authors

For correspondence: *Yulia V. Denisova*, neurologist, Functional Diagnostics Physician, St. Petersburg State Medical University St. Luke's Clinical Hospital, 194044, St. Petersburg, Russia; velikiy_chelovek@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-1673-4044>

Igor N. Samartsev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; alpinaigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Sergey A. Zhivolupov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy; peroslava@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Sergey Sh. Zabirov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Medical Rehabilitation Center, St Luke Clinical Hospital; zabirus@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6348-0759>

Ramazan Z. Nazhmudinov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Neurologist, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Adults with Impaired Function of the Central Nervous System and CMS, St Luke Clinical Hospital; nazhmudinov003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9724-6899>

Valentin S. Boginsky, MD, cadet of the 2nd Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy; bvs120203@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7781-7459>

Обзоры литературы

Читать онлайн
Read onlineОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

А.М. Пивоварова, З.К. Горчханова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Особенности течения эпилепсии при нейрофиброматозе I типа

РЕЗЮМЕ

Нейрофиброматоз I типа — наследственное нейрокожное заболевание с частотой встречаемости 1/2000–4000 новорождённых. Одним из неврологических проявлений заболевания является эпилепсия, однако данные о её частоте, патогенезе и подходах к терапии до конца не изучены.

В работе обобщаются современные данные о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении эпилепсии при нейрофиброматозе I типа на основе анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения пациентов.

В статье представлены данные анализа современной литературы по проблеме эпилепсии при нейрофиброматозе I типа, включая сведения о молекулярных механизмах («второй удар», гиперактивация путей Ras/Raf/MAPK и PI3K-mTOR), а также результаты проспективного наблюдения 724 пациентов с нейрофиброматозом I типа (возраст от 1 года до 19 лет) за период 2021–2026 годов. По данным литературы, распространённость эпилепсии при нейрофиброматозе I типа варьирует от 4% до 14%, преобладают фокальные приступы (до 83%). В собственной когорте ($n=724$) эпилептиформная активность зарегистрирована в 34 (4,7%) случаях, из них эпилепсия диагностирована у 28 (82,4%). У пациентов с эпилепсией ($n=28$) преобладали фокальные приступы (82,1%), из них структурные изменения по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены лишь в 14,3% случаев, что согласуется с международными данными. Ремиссия достигнута у 67,9% пациентов. В статье представлен клинический случай пациента в возрасте 14 лет с нейрофиброматозом I типа, плексиформными нейрофибромами и фокальной эпилепсией с фотосенситивностью.

Эпилепсия при нейрофиброматозе I типа встречается относительно редко, но для уточнения диагноза и определения подходов к терапии требуются обязательные дополнительные методы обследования, такие как МРТ и видео-ЭЭГ мониторинг. В патогенезе сочетаются структурные изменения (глиомы, кортикальные дисплазии, склероз гиппокампа) и молекулярная дисфункция нейронов вследствие гиперактивации путей Ras-MAPK и PI3K-mTOR. Прогноз в целом благоприятный, в большинстве случаев удаётся достигнуть клинической ремиссии. При фармакорезистентных формах эпилепсии рассматриваются возможности хирургического лечения. Пациенты с негативной МРТ являются потенциальными кандидатами для патогенетической терапии MEK-ингибиторами.

Ключевые слова: нейрофиброматоз I типа; эпилепсия; дети; ЭЭГ-мониторинг; теория «второго удара»; селуметиниб.

Для цитирования: Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Особенности течения эпилепсии при нейрофиброматозе I типа. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 119–125. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-224>

Участие авторов: А.М. Пивоварова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи; З.К. Горчханова — сбор и обработка материала, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.05.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) — наиболее часто встречающееся моногенное заболевание из группы фактоматозов; представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *NF1*, локализованного в локусе 17q11.2, с предрасположенностью к развитию объёмных образований. Частота распространённости в популяции составляет от 1:2000 до 1:4000 новорождённых [1, 2].

Это мультисистемное расстройство обычно манифестирует в раннем детстве, демонстрируя крайне вариабельные и непредсказуемые клинические проявления. Характерными признаками являются пятна цвета «кофе

с молоком» и множественные нейрофибромы. Кроме того, заболевание может сопровождаться различными доброкачественными и злокачественными опухолями, скелетными дисплазиями, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными и психическими расстройствами, а также эпилепсией [1, 2].

Центральным звеном патогенеза служит дефицит функционального белка нейрофибромина, который приводит к неконтролируемой гиперактивации Ras-сигнального каскада и его нижестоящих путей — Ras/Raf/MAPK и PI3K/AKT/mTOR [3, 4]. Именно эта молекулярная дисрегуляция определяет широкий спектр не только соматических, но и неврологических проявлений, включая

Aleksandra M. Pivovarova, Zareta K. Gorchkhanova

Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of the Course of Epilepsy in Neurofibromatosis Type 1

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is an inherited neurocutaneous disorder occurring with an incidence of 1 in 2,000–4,000 newborns. Epilepsy is one of its neurological manifestations; however, data on its frequency, pathogenesis, and treatment approaches have not been fully elucidated.

Aim: to summarize current data on the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment of epilepsy in type 1 neurofibromatosis based on literature analysis and the results of our own prospective patient observation.

This article presents an analysis of current literature on epilepsy in neurofibromatosis type 1, including data on molecular mechanisms (the «second hit», hyperactivation of the Ras/Raf/MAPK and PI3K-mTOR pathways). In addition, we present the results of a prospective observational study of 724 patients with neurofibromatosis type 1 (aged 1 to 19 years) from 2021 to 2026. According to the literature, the prevalence of epilepsy in neurofibromatosis type 1 ranges from 4% to 14%. Focal seizures predominate (up to 83%). In our own cohort ($n=724$), epileptiform activity was recorded in 34 patients (4.7%), and epilepsy was diagnosed in 28 of these (82.4% of those with epileptiform activity). Among patients with epilepsy ($n=28$), focal seizures prevailed (82.1%), while structural changes on magnetic resonance imaging (MRI) were identified in only 14.3% of cases, which is consistent with international data. Remission was achieved in 67.9% of patients. The article also presents a clinical case of a 14-year-old patient with neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, and photosensitive focal epilepsy.

Epilepsy in neurofibromatosis type 1 is relatively uncommon, but establishing the diagnosis and determining treatment strategies requires mandatory additional investigations, including MRI and video-EEG monitoring. The pathogenesis involves a combination of structural changes (gliomas, cortical dysplasias, hippocampal sclerosis) and molecular neuronal dysfunction resulting from hyperactivation of the Ras-MAPK and PI3K-mTOR pathways. The prognosis is generally favourable, and clinical remission can be achieved in most cases. Surgical treatment options should be considered in drug resistant forms of epilepsy. Patients with negative MRI findings are potential candidates for pathogenetic therapy with MEK inhibitors.

Keywords: neurofibromatosis type 1; epilepsy; children; EEG monitoring; «second hit» theory; selumetinib.

For citation: Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Peculiarities of the Course of Epilepsy in Neurofibromatosis Type 1. *Nevrologicheskii zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2026; 7 (2): 119–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-224>

Contribution: A.M. Pivovarova—study concept and design, data collection and processing, writing, editing, approval of the final version, and responsibility for the integrity of all parts of the article; Z.K. Gorchkhanova—data collection, processing, and editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Received: May 13, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

эпилепсию, патогенез и клинические особенности которой до настоящего времени недостаточно изучены.

Эпилепсия является достаточно редким, но важным неврологическим осложнением НФ1. Распространённость эпилепсии при НФ1 составляет от 4% до 14% [3], что значительно выше, чем в общей популяции (1–2%) [3, 5]. Семиология приступов разнообразна и включает фокальные моторные приступы, абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы, эпилептические спазмы, при этом наиболее распространёнными являются фокальные приступы [6, 7]. Дебютирует эпилепсия чаще всего в детском возрасте [3].

Долгое время патогенез эпилепсии при НФ1 связывали исключительно с наличием структурных изменений (глиомы, кортикальные дисплазии), однако современные данные свидетельствуют, что частота приступов у пациентов с НФ1 существенно превышает популяционную даже при отсутствии видимых изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ): это позволяет предположить, что само заболевание может обуславливать нейрональную гипервозбудимость и эпилептогенез [7]. При проведении МРТ головного мозга мы также часто сталкиваемся с участками повышенной интенсивности сигнала (UBO, FASI), которые не коррелируют с риском развития приступов [8].

Таким образом, патогенез эпилепсии при НФ1 гетерогенен и включает два основных механизма — структурный, объясняемый теорией «второго удара», и молекулярный, обусловленный дисфункцией сигнальных путей [3, 7]. Обсуждается также роль средовых триггеров, таких как ранняя иммунная активация [5].

Цель данной работы — обобщить современные данные о патогенезе, клинических особенностях, диагностике и лечении эпилепсии при НФ1 на основе анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения пациентов Научно-практического центра факотомозов на базе Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтишева (НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтишева).

Нами проведён анализ литературы по развитию эпилепсии у пациентов с НФ1. Приоритет отдавался исследованиям последнего десятилетия, но также включались и более ранние — основополагающие — работы [3–7, 9–14].

Представлены результаты проспективного наблюдения 724 пациентов с установленным диагнозом НФ1 (возраст от 1 года до 19 лет) за период 2021–2026 годов. Проводился анализ данных мониторинга видео-элек-

троэнцефалограммы (видео-ЭЭГ), МРТ головного мозга и клинического неврологического осмотра.

Дополнительно представлен клинический случай, в котором диагноз НФ1 устанавливался пациенту на основании пересмотренных международных критериев 2021 года [15], а диагноз эпилепсии соответствовал критериям Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy, ILAE; 2022) [16].

Развитие эпилепсии у пациентов с нейрофиброматозом I типа: анализ литературы и результаты собственного наблюдения

Анализ литературы

Вероятный патогенез эпилепсии при НФ1. Как указано в обзоре Y. Ren и соав. [3], в настоящее время не существует однозначных доказательств в пользу единого уникального механизма эпилептогенеза. На сегодняшний день выделяют две наиболее вероятные теории.

Теория «второго удара» (two-hit hypothesis), так называемый структурный механизм. Структурные изменения головного мозга выявляются у значительной части пациентов с НФ1 и эпилепсией. Наиболее уязвимой областью считается височная доля: до 83% случаев структурных изменений выявлено при хирургическом лечении эпилепсии при НФ1 [3, 11]. Наиболее часто встречающиеся находки включают в себя дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (dysembryoplastic neuroepithelial tumors, DNET), склероз гиппокампа, ганглиogliомы, фокальную кортикальную дисплазию и нейрональную гетеротопию [3, 9, 13]. Все пациенты с НФ1 рождаются с герминальной гетерозиготной мутацией гена *NFI* (одна копия не функционирует), однако наличие одной здоровой копии позволяет вырабатывать достаточно нейрофибромина, поэтому тяжёлые неврологические проявления, включая эпилепсию, развиваются не с рождения, а позже. «Второй удар» — это соматическая (приобретённая) мутация, или потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) во второй, ранее здоровой копии гена *NFI*, происходящая локально в ограниченной популяции нейронов после рождения. Это приводит к биаллельной инактивации гена и полному исчезновению нейрофибромина в этих клетках [3, 12]. Отсутствие нейрофибромина вызывает неконтролируемую гиперактивацию Ras-сигнального пути, что ведёт к усилению глутаматергической передачи, дисфункции ионных каналов (увеличение притока кальция, изменения натриевых, калиевых и HCN-каналов), ослаблению ГАМК-ергического торможения и аномалиям дендритных шипиков [3, 4, 14, 17–20]. В результате локальная популяция нейронов превращается в эпилептогенный очаг. При анализе тканей пациентов соматические варианты *NFI* выявлены в гиппокампе больных фармакорезистентной височной эпилепсией, именно в нейронах, формировавших очаг [12], а биаллельные

инактивации *NFI* — в ганглиogliомах [13]. Эти находки подтверждают, что полная потеря нейрофибромина на локальном уровне способна создавать эпилептогенную зону даже при отсутствии на МРТ видимых структурных поражений.

Молекулярный механизм (без видимых структурных изменений). Известно, что более чем в половине случаев НФ1-ассоциированной эпилепсии структурные поражения на МРТ отсутствуют [7, 10]. Эти приступы могут быть результатом дисрегуляции эндогенной электрической активности мозга. Гиперактивация Ras приводит к перекрёстной активации пути PI3K/АКТ/mTOR [3, 4]. На сегодняшний день выделяют несколько молекулярных механизмов гипервозбудимости нейронов [3, 4]:

- усиление глутаматергической передачи: гиперактивация внеклеточных сигнал-регулируемых киназ (extracellular signal-regulated kinase, ERK) стимулирует экспрессию и встраивание NMDA-рецепторов в клеточную мембрану, нарушая баланс возбуждения/торможения [3];
- дисфункция ионных каналов: в экспериментальных моделях на мышах с НФ1 выявлено, что в нейронах гиппокампа повышается поступление ионов кальция в клетку, изменяется работа натриевых и калиевых каналов и снижается тормозное влияние гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [3, 14, 19, 20];
- аномалии синаптической пластичности: гиперактивация Ras-PI3K-mTOR пути искажает архитектуру дендритных шипиков (нарушает их нормальную форму и строение), что ведёт к хаотичной работе синапсов и облегчает возникновение приступов [3, 17, 18].

Важно отметить, что повышенный риск приступов при НФ1 связан не только со структурными изменениями. В экспериментах на мышинных моделях показана изначально повышенная эпилептогенность [6, 7]. Одним из возможных триггеров, запускающих эту предрасположенность, могут быть средовые факторы, в частности ранняя иммунная активация (например, перенесённая инфекция/воспаление в раннем возрасте) [5]. Более того, существует порочный круг: мутация *NFI* способствует развитию эпилепсии, а сама эпилепсия, в свою очередь, может угнетать выработку нейрофибромина — белка, дефицит которого и лежит в основе заболевания. Таким образом, можно сделать вывод, что существует двунаправленная связь между эпилепсией и экспрессией гена *NFI* [3, 21].

Распространённость и семиология. По данным литературы, распространённость эпилепсии при НФ1 составляет 4–14% [3, 5, 22, 23]. В большинстве случаев доминируют фокальные приступы (до 70–80%). В исследовании J. Hébert и соавт. [22] у взрослых пациентов в 50% случаев наблюдались фокальные приступы, в 25% — генерализованные. Описаны случаи юношеской миоклонической эпилепсии (juvenile myoclonic epilepsy, JME) и других идиопатических генерализованных синдромов [8, 22], также пациенты с НФ1

и эпилепсией имеют повышенный риск когнитивных нарушений [10, 22, 24].

Подходы к терапии. Для пациентов с НФ1 и эпилепсией контроль приступов зависит в основном от приёма противосудорожных средств. Считается, что НФ1-ассоциированная эпилепсия имеет благоприятный прогноз, и большинство детей могут достичь состояния без приступов после лечения одним или двумя противоэпилептическими препаратами [3, 10, 22]. Специфических рекомендаций по выбору противосудорожного средства при НФ1-ассоциированной эпилепсии нет: препараты подбираются в основном в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом [3].

Пациентам с НФ1, у которых эпилепсия обусловлена структурными поражениями (внутричерепными опухолями, мезиальным височным склерозом (склероз гиппокампа), фокальной кортикальной дисплазией), при резистентном течении эпилепсии показано хирургическое лечение [3, 11, 25]. При резистентном течении эпилепсии также может рассматриваться возможность кетогенной диеты [26, 27]. Исследования на животных показали, что кетогенная диета ингибирует mTOR-сигнальный путь (у крыс, получавших кетогенную диету, экспрессия pS6 и pAkt была снижена в гиппокампе и печени) [28]. Поскольку aberrантная активация mTOR-пути играет роль в НФ1-ассоциированной эпилепсии, кетогенная диета, вероятно, может быть высокоэффективной, но требуются дополнительные динамические наблюдения [3].

Вероятно, ещё одним вариантом терапии резистентного течения эпилепсии при НФ1 можно рассматривать таргетную терапию MEK-ингибиторами. Поскольку ключевым звеном патогенеза является гиперактивация Ras/Raf/MAPK-пути, ингибиторы MEK (селуметиниб) представляют собой патогенетически обоснованную терапию. Селуметиниб является мощным селективным пероральным АТФ-неконкурентным ингибитором митогенактивируемых киназ MEK1 и MEK2; одобрен для лечения неоперабельных плексиформных нейрофибром при НФ1 у детей (от 3 до 18 лет) и взрослых и продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность¹ [29].

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (МНН: селуметиниб). ЛП-007563 (АстраЗенека АБ, Швеция). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e71fa893-804a-4b93-9ebe-0b653c7471d2 Дата обращения: 15.05.2026.

В литературе описаны единичные клинические случаи дозозависимого контроля и полного прекращения эпилептических приступов, а также улучшения ЭЭГ-картины на фоне приёма селуметиниба, однако следует отметить, что уровень доказательности применения препарата при НФ1-ассоциированной эпилепсии в настоящее время ограничен отдельными клиническими случаями [3, 30, 31].

Результаты собственного проспективного наблюдения

В НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева проведён анализ данных 724 пациентов в возрасте от 1 года до 19 лет с диагнозом нейрофиброматоза I типа за период 2021–2026 годов. Характеристика случаев эпилепсии и эпилептиформной активности представлены в табл. 1. Таким образом, в нашей когорте детей с НФ1 ($n=724$) выявлено 34 (4,7%) пациента с эпилептиформной активностью, что соответствует опубликованным эпидемиологическим данным (4–14%) [3, 22].

По данным проведённого видео-ЭЭГ мониторинга, субклиническая эпилептиформная активность зарегистрирована у 6 пациентов, эпилепсия с клиническими проявлениями — у 28 (табл. 2). У всех пациентов с клиническими эпилептическими приступами зарегистрирована эпилептиформная активность на ЭЭГ (100%). У 82,1% пациентов отмечались фокальные приступы, что также соответствует данным, представленным в обзоре Р. Bernardo и соавт. [6]. Структура форм эпилепсии: фокальная — у 23 (82,1%), из них со структурными изменениями на МРТ — в 4 (14,3%) случаях, без структурных изменений — у 19 (67,9%); идиопатическая генерализованная эпилепсия — у 3 (10,7%); эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста) — у 2 (7,1%). У 82,1% пациентов отмечались фокальные приступы. Преобладание фокальных приступов согласуется с данными Р. Bernardo и соавт. [6]. Структурные изменения на МРТ обнаружены лишь у 14,3% пациентов с фокальной эпилепсией, что подтверждает ведущую роль молекулярного механизма [7, 10].

В табл. 3 представлены исходы и ответ на терапию пациентов с эпилепсией при НФ1. Резистентное течение отмечалось в 32,1% случаев, у остальных пациентов достигнута ремиссия на фоне противосудорожной терапии. В 28,6% случаев ремиссии удалось достигнуть на монотерапии (использовались такие препараты, как вальпроевая кислота, карбамазепин, левитираце-

Таблица 1. Эпилепсия и эпилептиформная активность у пациентов с нейрофиброматозом I типа

Table 1. Epilepsy and epileptiform activity in patients with neurofibromatosis type I

Параметры	Абс.	%
Общая когорта	724	100
Пациенты с эпилептиформной активностью	34	4,7
Субклиническая эпилептиформная активность	6	17,6
Эпилепсия	28	82,4

Таблица 2. Эпилептические синдромы, типы приступов, выявленные у пациентов с нейрофиброматозом I типа (n=28)

Table 2. Epileptic syndromes, types of seizures identified in patients with neurofibromatosis type I (n=28)

Эпилепсия	Абс.	%
Фокальная эпилепсия, всего	23	82,1
Со структурными изменениями на МРТ	4	14,3
Без структурных изменений на МРТ	19	67,9
Идиопатическая генерализованная эпилепсия	3	10,7
Эпилептическая энцефалопатия (синдром Веста)	2	7,1

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.
 Note. MPT, Magnetic resonance imaging.

Таблица 3. Исходы и ответ на терапию у пациентов с эпилепсией (n=28)

Table 3. Outcomes and response to therapy in patients with epilepsy (n=28)

Параметры	Абс.	%
Течение эпилепсии:		
• достигнута ремиссия	19	67,9
• резистентное течение	9	32,1
Терапия:		
• монотерапия (VPA, CBZ, LEV, TPM)	8	28,6
• политерапия (2 и более противосудорожных препарата), курсы гормональной терапии	20	71,4

там и топирамат), у остальных пациентов применяли политерапию противосудорожными препаратами в различных комбинациях и высоких терапевтических дозах, курсы гормональной терапии.

Описание случая. Ребёнок от первой беременности, экстренных оперативных родов на 36-й неделе в связи с частичной отслойкой плаценты. Масса тела при рождении 2290 г, длина 47 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Моторное и психоречевое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Пятна цвета «кофе с молоком» с рождения. Наследственный анамнез не отягощён.

Анамнез заболевания. В 2019 году (в возрасте 9 лет) проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена делеция двух нуклеотидов в 4-м экзоне гена *NFI*. У родителей проба данная мутация не обнаружена. В возрасте 12 лет начат приём селуметиниба (Коселуго) в дозе 60 мг/сут в связи с распространённостью плексиформных нейрофибром с целью уменьшения объёма образований.

Первый приступ продолжительностью 30 минут — в 2015 году (в возрасте 5 лет): фокальный вегетативный (тошнота, рвота, поворот глаз в сторону, потеря сознания) с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. Госпитализация в реанимацию. Вторым аналогичный приступ — в 2018 году (в возрасте 7 лет).

С 2018 года назначен Депакин хроно (нежелательное явление — прибавка в весе 6 кг за месяц), затем заменён на Трилептал в дозе 20 мг/кг (приступы не повторялись). Родители самостоятельно отменили противоэпилептическую терапию. В дальнейшем появились приступы в виде миоклонуса век, однократно повторился фокальный вегетативный приступ с переходом в билатеральные тонико-клонические судороги.

Пациент госпитализирован в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева.

Результаты обследования. При осмотре выявлены нарушение осанки, гипертрофия дёсен, дизартрия, гиперактивность, пятна цвета «кофе с молоком» (рис. 1). Удовлетворительная успеваемость в школе на фоне коммуникативных сложностей со сверстниками.

МРТ (2021–2023): множественные образования по ходу корешков плечевых и поясничных сплетений, в грудном отделе позвоночника (плексиформные нейрофибромы размером до 10 см). МРТ головного мозга (рис. 2): картина множественных очаговых изменений вещества головного мозга, наиболее вероятно, очаги дисгистогенеза нейроэктодермы. При пересмотре МРТ (НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Д.О. Казаков) выявлена зона изменения сигнала в левой затылочной области. Планируется МРТ 3 Тесла по эпипротоколу.

При видео-ЭЭГ мониторинге фоновая ритмика бодрствования сформирована по возрасту. Эпилептиформная активность спровоцирована пробой с ритмической фотостимуляцией (фотосенситивность типа 4 по Waltz). В состоянии бодрствования отмечалось повышение количества разрядов. Доминировали генерализованные разряды спайков, полиспайков, комплексов спайк-волна амплитудой до 300–500 мкВ (рис. 3). Зарегистрированы эпилептические приступы: три генерализованных миоклонических приступа (миоклонус век, миоклонус головы); фокальный версивный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический. Зона начала приступа: левая теменно-задневисочно-затылочная область (P3-T5-O1).

Лечение. Назначен леветирацетам.



Рис. 1. Внешний вид пациента при поступлении.

Fig. 1. Patient's appearance at admission.

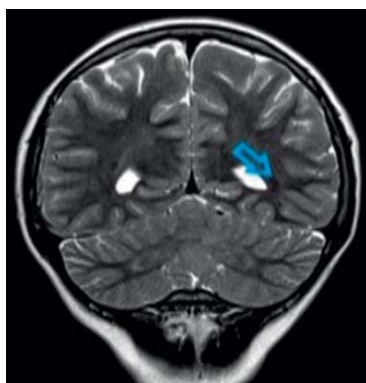


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain.

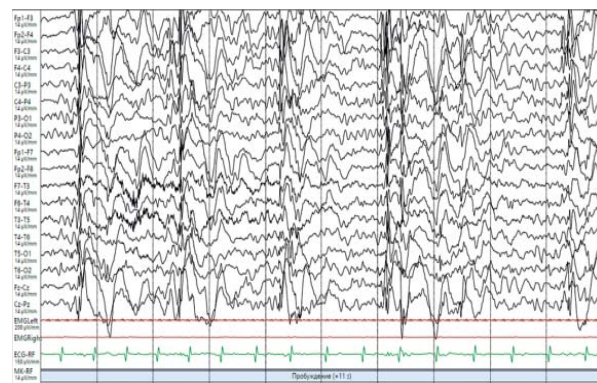


Рис. 3. Результаты видео-ЭЭГ мониторинга.

Fig. 3. Video-EEG monitoring results.

Динамика. Состояние пациента при телефонном звонке (08.04.2025): со слов матери, самочувствие ребёнка удовлетворительное; продолжает принимать селуметиниб в дозе 70 мг/сут (по 35 мг 2 раза в день) и леветирацетам в дозе 1000 мг/сут (по 500 мг 2 раза в день); приступы клинически видимые не повторялись.

Прогноз. У пациента с НФ1, симптомной неоперабельной плексиформной нейрофибромой грудного отдела позвоночника, генетической эпилепсией достигнута ремиссия на монотерапии леветирацетамом и на фоне продолжения приёма селуметиниба по поводу плексиформных нейрофибром.

Обсуждение. Диагноз НФ1 устанавливается на основании пересмотренных международных критериев 2021 года [15], а диагноз эпилепсии — в соответствии с классификацией ИАЕ [16]. Важно подчеркнуть, что наличие на МРТ неясных ярких объектов (УВО) не ассоциировано с развитием эпилепсии при НФ1 [3, 4, 32].

Прогноз при НФ1-ассоциированной эпилепсии в целом благоприятный: контроль приступов достигается у 50–75% пациентов на фоне моно- или дуотерапии противоэпилептическими препаратами [3, 10, 22]. При фармакорезистентных формах, особенно при наличии структурного субстрата (глиомы, кортикальные дисплазии), эффективным может быть хирургическое лечение [11]. Вероятно, перспективным направлением является таргетная терапия ингибиторами МЕК (селуметиниб, мирдаметиниб), которая в отдельных клинических наблюдениях продемонстрировала дозозависимый противосудорожный эффект [30, 31]. Кетоген-

ная диета, обладающая способностью ингибировать mTOR-путь, также рассматривается как потенциально эффективная, однако надёжные клинические данные при НФ1 в настоящее время отсутствуют [3, 27, 28].

Заключение

На основании проведённого анализа литературы и результатов собственного проспективного наблюдения можно сделать следующие выводы. Патогенез эпилепсии при НФ1 гетероген и представлен двумя основными механизмами — структурным (теория «второго удара», биаллельная инактивация гена *NFI*) и молекулярным (гиперактивация Ras-МАРК и PI3K-mTOR путей без видимых структурных изменений). В собственной когорте ($n=724$) пациентов распространённость эпилепсии составила 4,7%, что соответствует международным данным (4–14%). В большинстве случаев (82,1% пациентов с фокальной эпилепсией) приступы не связаны со структурными изменениями на МРТ, что подтверждает ведущую роль молекулярной дисрегуляции в эпилептогенезе при НФ1. Прогноз эпилепсии при НФ1 относительно благоприятный: в нашем исследовании ремиссия достигнута у 67,9% пациентов. Пациенты с негативной МРТ («эпилепсия без видимого субстрата») являются потенциальными кандидатами для таргетной патогенетической терапии ингибиторами МЕК.

Понимание двойной природы эпилептогенеза при НФ1 диктует необходимость персонализированного подхода к диагностике, лечению и наблюдению за этими пациентами.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Collaboration Group for Neurofibromatosis Type of China Alliance for Rare Diseases. Guidelines for the multidisciplinary diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1 (2023 version). *J Rare Dis.* 2023;2(2):210–230. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.02.009
2. Almuqbil M, Alshaikh FY, Altwajri W, et al. Epidemiology and outcomes of Neurofibromatosis type 1 (NF-1): multicenter tertiary experience. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:1303–1314. doi: 10.2147/JMDH.S454921
3. Ren Y, Hu W, Su S, et al. Recent advances of epilepsy associated with neurofibromatosis type 1. *Front Neurol.* 2025;16:1640309. doi: 10.3389/fneur.2025.1640309
4. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):625–641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2
5. Faidi R, Reid AY. Early-life immune activation is a vulnerability factor for adult epileptogenesis in neurofibromatosis type 1 in male mice. *Front Neurol.* 2024;15:1284574. doi: 10.3389/fneur.2024.1284574

6. Bernardo P, Cinalli G, Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(10):2333–2350. doi: 10.1007/s00381-020-04710-7
7. Sabetghadam A, Wu C, Liu J, et al. Increased epileptogenicity in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Exp Neurol.* 2020;331:113373. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113373
8. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54(10):1810–1814. doi: 10.1111/epi.12348
9. Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav.* 2017;73:137–141. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.011
10. Santoro C, Bernardo P, Coppola A, et al. Seizures in children with neurofibromatosis type 1: is neurofibromatosis type 1 enough? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):41. doi: 10.1186/s13052-018-0477-x
11. Barba C, Jacques T, Kahane P, et al. Epilepsy surgery in Neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res.* 2013;105(3):384–395. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.02.021
12. Khoshkhoo S, Wang Y, Chahine Y, et al. Contribution of somatic Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase variants in the hippocampus in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *JAMA Neurol.* 2023;80(6):578–587. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0473
13. Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):47. doi: 10.1186/s40478-018-0551-z
14. Rizwan G, Sabetghadam A, Wu C, et al. Increased seizure susceptibility in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Res.* 2019;156:106190. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106190
15. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506–1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5
16. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1349–1397. doi: 10.1111/epi.17239
17. Cui Y, Costa RM, Murphy GG, et al. Neurofibromin regulation of ERK signaling modulates GABA release and learning. *Cell.* 2008;135(3):549–560. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.060
18. Oliveira AF, Yasuda R. Neurofibromin is the major ras inactivator in dendritic spines. *J Neurosci.* 2014;34(3):776–783. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3096-13.2014
19. Moutal A, Dustrude ET, Khanna R. Sensitization of ion channels contributes to central and peripheral dysfunction in Neurofibromatosis type 1. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3342–3349. doi: 10.1007/s12035-016-9907-1
20. Wang Y, Brittain JM, Wilson SM, et al. Altered calcium currents and axonal growth in nfl haploinsufficient mice. *Transl Neurosci.* 2010;1(2):106–114. doi: 10.2478/v10134-010-0025-8
21. DeClue JE, Papageorge AG, Fletcher JA, et al. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell.* 1992;69(2):265–273. doi: 10.1016/0092-8674(92)90407-4
22. Hébert J, De Santis RJ, Daniyal L, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: prevalence, phenotype, and genotype in adults. *Epilepsy Res.* 2024;202:107336. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107336
23. SorrenHФtino U, Bellonzi S, Mozzato C, et al. Epilepsy in NF1: epidemiologic, genetic, and clinical features. A monocentric retrospective study in a cohort of 784 patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6336. doi: 10.3390/cancers13246336
24. Serdaroglu E, Konuskan B, Oguz KK, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):6–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.022
25. Pemov A, Li H, Patidar R, et al. The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Oncogene.* 2017;36(22):3168–3177. doi: 10.1038/onc.2016.464
26. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia.* 2011;52(3):e7–e11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x
27. Genzer Y, Dadon M, Burg C, et al. Ketogenic diet delays the phase of circadian rhythms and does not affect AMP-activated protein kinase (AMPK) in mouse liver. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;417:124–130. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.012
28. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1667–1676. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.105
29. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735
30. Cantor E, Meyer A, Morris SM, et al. Dose-dependent seizure control with MEK inhibitor therapy for progressive glioma in a child with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(11):2245–2249. doi: 10.1007/s00381-022-05571-y
31. Barrière S, Faure-Contier C, Leblond P, et al. Antiseizure effect of MEK inhibitor in a child with neurofibromatosis type 1-developmental and epileptic encephalopathy and optic pathway glioma. *Epileptic Disord.* 2024;26(1):133–138. doi: 10.1002/epd2.20180
32. Wu F, Ji XN, Shen MX, et al. Clinical characteristics of epileptic seizure in neurofibromatosis type 1 in 15 cases. (In Chinese). *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2023;61(12):1124–1128. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20230829-00146

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Пивоварова Александра Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, Россия; ampivovarova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7520-1072

Горчханова Зарета Казбулатовна, старший научный сотрудник педиатрического отделения врождённых и наследственных заболеваний Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; zgorchkanova@pedklin.ru; https://orcid.org/0000-0001-9286-7805

Information about the authors

For correspondence: Aleksandra M. Pivovarova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Psychoneurology and Epileptology, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russian Federation; ampivovarova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-7520-1072

Zareta K. Gorchkhanova, Senior Researcher, Pediatric Department of Congenital and Hereditary Diseases, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University; zgorchkanova@pedklin.ru; https://orcid.org/0000-0001-9286-7805

Клинические случаи



Читать онлайн
Read online

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

А.А. Русакова¹, Н.Н. Мазанова¹, А.А. Пушков¹, Г.Б. Мовсисян^{1,2}, Д.С. Демьянов¹, И.С. Жанин¹,
А.А. Лялина¹, Т.А. Бокова^{2,3}, А.А. Чулкова⁴, К.В. Савостьянов¹

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

² ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского», Новокузнецк, Россия

Внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Болезнь Ниманна–Пика, тип А (БНП, тип А) является наиболее тяжёлой формой дефицита кислой сфингомиелиназы — редкого наследственного заболевания, обусловленного биаллельными патогенными вариантами в гене *SMPD1*. С 2023 года для лечения пациентов с болезнью Ниманна–Пика в России применяется ферментная заместительная терапия препаратом олипудаза альфа, которая, однако, не изменяет прогноз течения для неврологических форм. Единственным эффективным видом помощи при системных проявлениях заболевания у пациентов с БНП, тип А наряду с симптоматической терапией является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Ранняя лабораторная диагностика играет решающую роль для своевременной постановки диагноза и назначения терапии у пациентов с этой формой заболевания.

Цель исследования — описать внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики БНП, тип А на примере двух сибсов из одной семьи.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение и диагностика проводились на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в одной семье. Активность кислой сфингомиелиназы измерялась в сухих пятнах крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС); нуклеотидные варианты в гене *SMPD1* выявлялись методом секвенирования по Сэнгеру. Семейный сегрегационный анализ был выполнен для восьми членов семьи.

Результаты. Диагностика пробанда выявила значительное снижение активности кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови пациента, а также наличие биаллельных каузальных вариантов *c.996del (p.Phe333Serfs*52)* и *c.1252C>T (p.Arg418*)* в гене *SMPD1*, унаследованных от родителей. Диагностика больного сибса была выполнена уже на вторые сутки жизни, подтвердив тем самым лабораторный диагноз БНП, тип А. В результате своевременно установленного диагноза назначена трансплантация костного мозга, определившая дальнейший прогноз для жизни ребёнка.

Заключение. На примере двух сибсов из одной семьи продемонстрирован полиморфизм клинической симптоматики БНП, тип А. Показано, что ранняя диагностика данной формы заболевания значительно улучшает прогноз и даёт возможности для своевременного начала терапии.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; болезнь Ниманна–Пика, тип А; сфингомиелиназа; клиническая картина; ген *SMPD1*; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Русакова А.А., Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Мовсисян Г.Б., Демьянов Д.С., Жанин И.С., Лялина А.А., Бокова Т.А., Чулкова А.А., Савостьянов К.В. Внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2026; 7(2): 126–132. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-228>

Участие авторов: А.А. Русакова, Г.Б. Мовсисян — написание, редактирование текста; Н.Н. Мазанова, А.А. Лялина — написание текста; А.А. Пушков, Д.С. Демьянов, И.С. Жанин, Т.А. Бокова, А.А. Чулкова — редактирование текста; К.В. Савостьянов — концепт, 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.

Этические аспекты. Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Протокол №13 от 20.12.2012 года.

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациентов на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале. Объём публикуемых данных с законными представителями пациентов согласован.

Поступила 04.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Опубликована 03.07.2026

Обоснование

Болезнь Ниманна–Пика, тип А (БНП, тип А; OMIM 257200), является наиболее тяжёлой формой дефицита кислой сфингомиелиназы — редкого наследственного заболевания из группы лизосомных болезней

накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленного биаллельными патогенными вариантами в гене *SMPD1*, кодирующем кислую сфингомиелиназу. БНП, тип А характеризуется ранним началом, прогрессирующим течением, значительным

Anastasia A. Rusakova¹, Natalia N. Mazanova¹, Alexander A. Pushkov¹, Goar B. Movsisyan^{1,2}, Dmitry S. Demianov¹, Ilya S. Zhanin¹, Anastasiya A. Lyalina¹, Tatyana A. Bokova^{2,3}, Anna A. Chulkova⁴, Kirill V. Savostyanov¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation;

⁴ Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russian Federation

Intrafamilial Polymorphism of Clinical Symptoms in Patients with Niemann-Pick Disease Type A

ABSTRACT

Introduction. Niemann-Pick disease type A (NPD type A) is the most severe form of acid sphingomyelinase deficiency, a rare inherited disorder of the lysosomal storage disorders with autosomal recessive inheritance caused by biallelic pathogenic variants in the *SMPD1* gene. Since 2023, enzyme replacement therapy with olipudase alfa has been used to treat patients with NPD in Russia. This therapy does not alter the prognosis for neurological forms of the disease, as it does not penetrate the blood-brain barrier. Therefore, the only effective treatment, along with symptomatic therapy, for the systemic manifestations of NPD type A is hematopoietic stem cell transplantation, which does not prevent central nervous system damage. Early laboratory diagnostics using biochemical and molecular genetic diagnostic methods are crucial for timely diagnosis and treatment of patients with this form of the disease.

Aim: to describe intrafamilial polymorphism of clinical symptoms of NPD, type A using the example of two siblings from the same family.

Materials and methods. Clinical observation and diagnostics were conducted at the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health from 2012 to 2026 in a single family in which the first proband with clinical symptoms characteristic of NBP type A was identified in 2012. Acid sphingomyelinase activity was measured in dried blood spots using tandem mass spectrometry, and nucleotide variants in the *SMPD1* gene were identified using Sanger sequencing. Familial segregation analysis was performed for the proband and eight family members.

Results. Diagnosis of the first proband revealed a significant decrease in acid sphingomyelinase activity in the patient's spinal cord. Sequencing revealed the presence of two pathogenic heterozygous variants in the *SMPD1* gene: *c.996del (p.Phe333Serfs52)* and *c.1252C>T (p.Arg418)*. Carriage of the pathogenic causative variants in the *SMPD1* gene was confirmed in the parents. The second proband was diagnosed on the second day of life. As a result of the timely diagnosis, immunotherapy (bone marrow transplant) was prescribed, which determined the child's prognosis.

Conclusion. Using two siblings from the same family as an example, polymorphism in the clinical symptoms of NPD type A was demonstrated. Early diagnosis of this form of the disease significantly improves the prognosis and enables timely initiation of therapy.

Keywords: lysosomal storage disease; Niemann-Pick disease type A; sphingomyelinase; clinical picture; *SMPD1* gene; hematopoietic stem cell transplantation.

For citation: Rusakova A.A., Mazanova N.N., Pushkov A.A., Movsisyan G.B., Demianov D.S., Zhanin I.S., Lyalina A.A., Bokova T.A., Chulkova A.A., Savostyanov K.V. Intrafamilial Polymorphism of Clinical Symptoms in Patients with Niemann-Pick Disease Type A. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2026; 7 (2): 126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2026-7-1-228>

Contribution: A.A. Rusakova, G.B. Movsisyan—writing text, editing; N.N. Mazanova, A.A. Lyalina—writing text; A.A. Pushkov, D.S. Demianov, I.S. Zhanin, T.A. Bokova, A.A. Chulkova—editing; K.V. Savostyanov—concept, editing. All co-authors—approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding sources. The study had no sponsorship.

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

Ethical aspects. The study was approved by the Local Independent Ethics Committee of the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health, Protocol No. 13 dated December 20, 2012.

Consent for publication. The authors obtained written informed consent from the patients' legal representatives to publish personal data, including photographs (with faces obscured), in a scientific journal. The scope of the data to be published was agreed upon with the patients' legal representatives.

Received: June 04, 2026

Accepted: June 20, 2026

Published: July 03, 2026

снижением активности фермента кислой сфингомиелиназы, инфантильным нейровисцеральным вариантом поражения и быстрым наступлением летального исхода [1, 2]. Дефицит фермента кислой сфингомиелиназы впервые был описан как причина БНП, тип А ещё в 1966 году [3]. Патогенные варианты в данном гене вызывают развитие БНП, тип В (ОМIM 607616), характеризующейся более поздней манифестацией, менее тяжёлым течением (больные доживают до взрослого возраста) и отсутствием неврологических симптомов, а также промежуточную форму — БНП, тип А/В с более поздней манифестацией неврологической симптоматики и исходной клиникой висцеральной формы [4].

Кислая сфингомиелиназа проявляет каталитическую активность при кислом pH; фермент локализован в лизосомах, где катализирует гидролитическое расщепление сфингомиелина с образованием фосфохолина и церамида [5]. При БНП, тип А в результате снижения ферментативной активности кислой сфингомиелиназы происходит чрезмерное лизосомальное накопление сфингомиелина и, как следствие, других липидов, таких как холестерин, церамид, ганглиозид, сфингозин и др. Это вызывает клеточную дисфункцию, особенно сильно затрагивая клетки моноцитарно-макрофагальной системы, и поражение тканей и органов, в первую очередь печени и селезёнки [6], в связи с чем характерным и часто

первым выявляемым симптомом БНП, тип А является гепатоспленомегалия, в то время как неврологическая симптоматика появляется позже (в возрасте 6 месяцев) и включает в себя задержку психомоторного развития и утрату ранее приобретённых навыков. БНП, тип А характеризуется быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, утратой всех ранее имевшихся моторных и когнитивных навыков, развитием геморрагического синдрома и полиорганного поражения (включающие печень, почки, лёгкие, нервную и иммунную систему), приводя к летальному исходу пациентов в первые два года жизни.

Частота БНП, тип А в популяции составляет 0,4–0,6 на 100 000 новорождённых [7], причём в определённых этнических группах (например, среди евреев-ашкенази) частота данного заболевания может быть значительно выше [2]. К настоящему времени описано более 350 патогенных нуклеотидных вариантов в гене *SMPD1*¹, большинство из них представляют собой миссенс-мутации (65,4%) или варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания (19%) [8]. Как правило, у пациентов с БНП, тип А эти варианты встречаются в компаунд-гетерозиготном состоянии [9].

С 2023 года в России для лечения пациентов с БНП, тип В и А/В применяется ферментная заместительная терапия препаратом олипудазы альфа, что, однако, существенно не изменяет прогноз течения для неврологических форм, поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Ещё одним перспективным направлением для лечения пациентов с БНП, тип А является генная терапия, эффективность которой к настоящему времени уже доказана на животных моделях [10].

Дифференциальная диагностика БНП, тип А затрудняется схожестью клинических проявлений с другими лизосомными болезнями накопления, такими как болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика, тип С, метахроматическая лейкоцисторфия и др. [11]. Для всех этих заболеваний характерны общие симптомы, включая гепатоспленомегалию, цитопению и неврологические нарушения в виде изменений мышечного тонуса, задержку темпов моторного и речевого развития. Помимо этого, у отдельных пациентов могут развиваться такие симптомы, как спастичность, судороги, в том числе отмечается регресс ранее приобретённых навыков [12].

В данной статье описана диагностическая «одиссея» БНП, тип А в одной семье с использованием современных методов лабораторной диагностики, включая тандемную масс-спектрометрию и секвенирование по Сэнгеру, успешно применяемых в программах селективного скрининга болезни Ниманна–Пика [13]. Поскольку в настоящее время существуют лишь единичные публикации, посвящённые этой нозологии, как в отечественной, так и зарубежной литературе, описанные в нашей работе клинические наблюдения двух sibсов из одной

семьи с висцеральными и неврологическими проявлениями БНП, тип А, диагностированной в разном возрасте, представляют особую ценность.

Методы

В качестве биологического материала для проведения исследования использовали сухие пятна крови, нанесённые на диски фильтровальной бумаги Whatman 903. До и после проведения исследования образцы хранились в холодильнике при 4°C. Определение активности кислой сфингомиелиназы проводили методом тандемной масс-спектрометрии с использованием субстрата и внутреннего стандарта (Genzyme, США). После проведения стадий экстракции, ферментации и очистки образцы вводили в систему жидкостного хроматографа Thermo Ultimate 3000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Далее проводили анализ проточно-инжекционным методом (без хроматографического разделения в колонке) на квадрупольном тандемном масс-спектрометре Maxis Impact (Bruker Corporation, США) с положительной ионизацией в электроспрее. Время, затрачиваемое на анализ одной пробы, составляло 150 сек. Расчёт концентрации целевого аналита производился с помощью программного обеспечения (Bruker Data Analysis 4.1) путём автоматического соотношения полученных в ходе проведённого анализа показателей с концентрациями соответствующего рабочего стандарта. Отрезная точка активности кислой сфингомиелиназы составляла 1,05 мкмоль/л в час.

Нуклеотидные варианты в гене *SMPD1* выявляли секвенированием по методу Сэнгера. Геномную ДНК из сухих пятен крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. После выделения геномной ДНК проводили амплификацию целевых участков на термоциклере Bio-Rad T100 (США) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) смеси AmpliTag Gold R 360 Master Mix (ThermoFisher Scientific, США). Условия ПЦР: первичная денатурация — 95°C/3 мин; 95°C/10 сек, 60°C/30 сек; 72°C/ 55 сек — 35 циклов; 72°C/5 мин — финальная элонгация. Реакцию секвенирования проводили с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing v. 3.1 (ThermoFisher Scientific, США), после чего секвенировали на автоматическом анализаторе ДНК ABI 3500 XL (ThermoFisher Scientific, США). Полученные данные картировали на референсную последовательность гена *SMPD1*, загруженную из базы данных RefSeq (NM_000543.5).

Клиническое наблюдение

О пациенте

Ребёнок Л., пробанд (муж., 2012 года рождения), впервые консультирован в возрасте 4 месяцев в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в связи с регрессом психомоторного развития, проявлявшимся утратой навыка удержания головы, выраженной мышечной гипотонией, вялостью, диареей и появлением чёрного налёта на языке.

¹ varsome.com [Internet]. [cited 2025 Nov 20]. Available from: varsome.com/gene/hg38/SMPD1

При анализе родословной установлено, что родители клинически здоровы, кровного родства не имеют, происходят из географически удалённых регионов Российской Федерации. На момент обследования семья проживала в Московской области.

Ребёнок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I–II триместрах, хронической фетоплацентарной недостаточностью, маловодием и угрозой преждевременных родов в III триместре. Роды вторые, срочные, через естественные родовые пути, в головном предлежании. При рождении масса тела составила 3050 г, длина тела — 52 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей.

С первого месяца жизни отмечалось постепенное нарастание мышечной гипотонии, вялости и снижения двигательной активности. В возрасте 3 месяцев после перенесённых острого бронхита, двустороннего среднего отита и инфекции мочевыводящих путей зарегистрировано ухудшение состояния с прогрессированием неврологической симптоматики. При первичной консультации невролога установлен диагноз «Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечной дистонии». Проводилась медикаментозная терапия ингибитором карбоангидразы, препаратами калия и магния, а также средствами с нейропротективным и противосудорожным действием, на фоне которой отмечалось дальнейшее нарастание мышечной гипотонии и дыхательных нарушений. По данным нейросонографии патологических изменений не выявлено.

При осмотре в возрасте 4 месяцев выявлены гепатоспленомегалия (печень и селезёнка выступали на 2 см из-под края правой и левой рёберной дуги соответственно), диарейный синдром и чёрный налёт на языке. В неврологическом статусе отмечались выраженная диффузная мышечная гипотония, задержка моторного развития, периодический горизонтальный нистагм, снижение толерантности к зрительной нагрузке. Ребёнок непродолжительно удерживал голову, самостоятельно не переворачивался, отсутствовали реакции опоры и группировки при тракционной пробе.

В связи с неясной этиологией заболевания пациент госпитализирован в отделение детей раннего возраста с перинатальной патологией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для проведения расширенного диагностического поиска.

Результаты обследования

При поступлении сохранялись жалобы на снижение аппетита, отсутствие прибавки массы тела в течение последних 3 недель и учащённый разжиженный стул до 3–5 раз в сутки. В возрасте 5 месяцев по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и увеличение размеров обеих почек.

Офтальмологическое обследование выявило характерный симптом «вишнёвой косточки» на глазном

дне. Неврологический статус характеризовался выраженной задержкой психомоторного развития, диффузной мышечной гипотонией, гипотрофией проксимальных мышечных групп и снижением опорной функции нижних конечностей.

Совокупность клинических проявлений, включавших прогрессирующее нейродегенеративное течение заболевания, гепатоспленомегалию и симптом «вишнёвой косточки», позволила заподозрить инфантильную форму болезни Ниманна–Пика.

В клиническом анализе крови выявлен умеренный изолированный лейкоцитоз. При исследовании сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии зарегистрировано снижение активности кислой сфингомиелиназы до 0,09 мкмоль/л в час (референсные значения >1,05). Молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования выявило два патогенных варианта в гене *SMPD1* — с.996del (p.Phe333Serfs52) и с.1252C>T (p.Arg418*), локализованные во 2-м и 3-м экзонах соответственно. Оба варианта ранее описаны как патогенные у пациентов с БНП, тип А [2, 14].

На основании данных клинической картины, лабораторной диагностики и молекулярно-генетического исследования подтверждён диагноз БНП, тип А. Пациенту оформлена инвалидность и назначена симптоматическая терапия.

Лечение

Несмотря на проводимое лечение, заболевание характеризовалось неуклонно прогрессирующим течением. В возрасте 2 лет 6 месяцев ребёнок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с тяжёлой дыхательной недостаточностью и декомпенсацией основного заболевания. Отмечались выраженная гепатомегалия (до +11 см по передней подмышечной линии) и спленомегалия (до +14 см). Неврологический статус характеризовался глубокой задержкой развития, отсутствием самостоятельных двигательных навыков, диффузной мышечной гипотонией, контрактурами крупных суставов и арефлексией нижних конечностей. Летальный исход наступил в возрасте 3 лет.

После верификации диагноза пробанду в семье было проведено медико-генетическое консультирование с обсуждением характера наследования заболевания и риска повторного рождения больных sibсов. В рамках семейного обследования выполнен сегрегационный анализ выявленных вариантов гена *SMPD1*. Установлено, что мать пробанда являлась гетерозиготным носителем патогенного варианта с.996del, тогда как у отца в гетерозиготном состоянии был выявлен вариант с.1252C>T. Дополнительно обследованы sibсы пробанда и родственники по отцовской линии. Результаты генетико-генеалогического анализа представлены на рис. 1.

Старший sibс (муж., 2008 года рождения) на момент обследования был клинически здоров. Признаков болезни БНП, тип А не выявлено. Активность кислой сфингомиелиназы составила 4,23 мкмоль/л в час

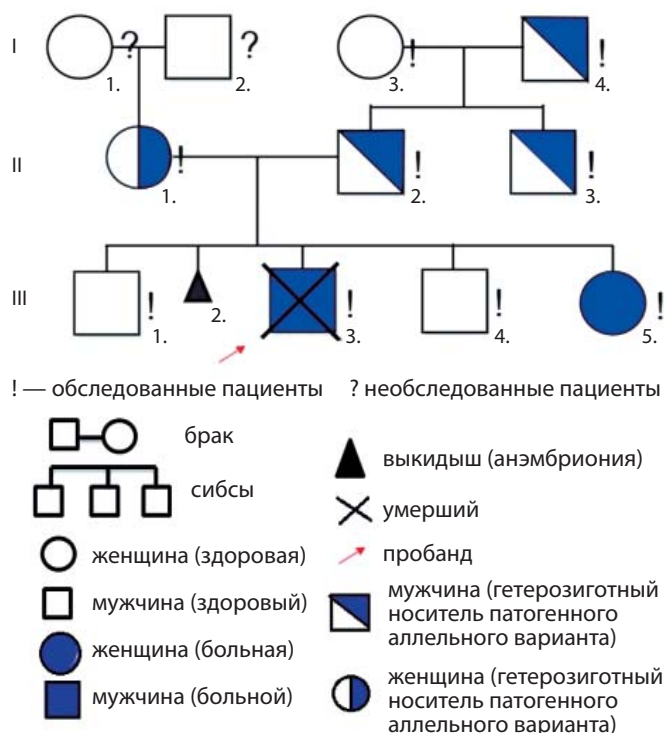


Рис. 1. Генетико-генеалогический анализ семьи пробанда с болезнью Ниманна-Пика, тип А.

Fig. 1. Genetic and genealogical analysis of the family of a proband with Niemann-Pick disease type A.

(референсное значение $>1,05$). Патогенные варианты с.996del и с.1252C>T в гене *SMPD1* не обнаружены.

У второго сибса мужского пола (2017 года рождения) также отсутствовали клинические признаки заболевания. При исследовании сухих пятен крови в возрасте 10 дней активность кислой сфингомиелиназы составила 11,97 мкмоль/л в час. По результатам молекулярно-генетического исследования патогенные варианты гена *SMPD1* не выявлены. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек в возрасте 11 месяцев патологических изменений не зарегистрировано.

Особый интерес представляет наблюдение младшей сестры пробанда (2018 года рождения). С учётом установленного в семье диагноза и высокого риска рождения ребёнка с аутосомно-рецессивным заболеванием энзимодиагностика и молекулярно-генетическое исследование были выполнены уже в неонатальном периоде. В возрасте 2 суток жизни активность кислой сфингомиелиназы в сухих пятнах крови составила 0,43 мкмоль/л в час (референсное значение $>1,05$). Молекулярно-генетическое исследование выявило два патогенных варианта в гене *SMPD1* — с.996del и с.1252C>T в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило подтвердить диагноз болезни БНП, тип А на доклиническом этапе.

На 5-е сутки жизни ультразвуковое исследование органов брюшной полости не выявило признаков гепатоспленомегалии, однако биохимическое исследование

крови продемонстрировало повышение уровня холестерина, лактатдегидрогеназы и билирубина при отсутствии изменений в клиническом анализе крови. Ребёнок был консультирован генетиком, неврологом и неонатологом.

В возрасте 2 недель девочка осмотрена педиатром в связи со срыгиваниями, желтушностью кожных покровов и учащённым водянистым стулом. При повторном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости гепатоспленомегалия не определялась. Клиническая картина соответствовала неонатальной желтухе и лактазной недостаточности.

В возрасте 1 месяца состояние ребёнка оставалось удовлетворительным. Физическое развитие соответствовало возрасту. При обращении по поводу назофарингита по данным клинического осмотра выявлены гепатомегалия (+4 см из-под края рёберной дуги) и спленомегалия (+1 см), которая подтверждена данными ультразвукового исследования органов брюшной полости.

До возраста 6 месяцев психомоторное развитие соответствовало возрастным нормам. В дальнейшем отмечались прогрессирующее нарастание мышечной слабости и утрата ранее приобретённых двигательных навыков. В возрасте 8 месяцев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены выраженные нейродегенеративные изменения в виде тотальной лейкопатии белого вещества больших полушарий. В клинической картине доминировали псевдобульбарный и судорожный синдромы.

Учитывая отсутствие на тот момент патогенетической терапии заболевания, пациентка была направлена на консультацию генетика и гематолога для решения вопроса о выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В возрасте 8 месяцев (март 2019 года) проведена аллогенная ТГСК от неродственного совместимого донора. Послеоперационный период осложнился развитием нескольких эпизодов реакции «трансплантат против хозяина», потребовавших проведения интенсивной иммуносупрессивной, антибактериальной и противогрибковой терапии.

После ТГСК отмечено восстановление ферментативной активности кислой сфингомиелиназы до референсных значений: 3,92 мкмоль/л в час в 2019 году, 2,63 мкмоль/л в час в 2020 году и 1,24 мкмоль/л в час в 2021 году. Несмотря на сохраняющуюся нормальную активность фермента, прогрессирование неврологических нарушений продолжалось.

В настоящее время пациентке 7 лет. С декабря 2020 года ей присвоен паллиативный статус. Девочка получает питание через гастростому, установленную в 2020 году, а также респираторную поддержку через трахеостому, сформированную в 2024 году. При осмотре отмечают спастический тетрапарез, тяжёлые когнитивные нарушения, псевдобульбарный синдром с нарушением жевания и глотания, контрактуры крупных суставов, структурная фокальная эпилепсия и хроническая дыхательная недостаточность с кислородной зависимостью.

При лабораторном обследовании признаков цитопении не выявлено. В биохимическом анализе крови сохраняются минимальные проявления цитолитического синдрома и атерогенные изменения липидного спектра при сохранной синтетической функции печени. По данным ультразвукового исследования определяется умеренная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени без признаков спленомегалии.

Учитывая наличие тяжёлого прогрессирующего поражения центральной нервной системы, пациентка не соответствует действующим критериям назначения ферментной заместительной терапии препаратом олипуаза альфа.

Обсуждение

В нашем исследовании продемонстрирован внутрисемейный полиморфизм клинической симптоматики у больных с БНП, тип А. Обзор E.H. Schuchman и R.J. Desnick подчёркивает, что даже при сходных казуальных вариантах гена *SMPD1* наблюдается широкий клинический спектр заболевания — от классического инфантильного нейронапатического фенотипа (тип А) до промежуточных форм (тип А/В), что указывает на возможную роль генетических модификаторов, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды [15].

В нашем семейном случае, несмотря на идентичный генотип (*SMPD1* с.996del/с.1252C>T), у сибсов отмечались различия в темпах прогрессирования заболевания и продолжительности жизни, что согласуется с данными литературы о существовании внутрисемейной фенотипической вариативности при дефиците кислой сфингомиелиназы.

Данные по ТГСК при болезни Ниманна–Пика, тип А крайне ограничены. Основная проблема заключается в том, что донорские клетки не обеспечивают достаточной доставки фермента в центральную нервную систему вследствие наличия гематоэнцефалического барьера, поэтому даже при успешном приживлении трансплантата и нормализации активности кислой сфингомиелиназы в периферической крови прогрессирование нейродегенеративного процесса обычно продолжается [15].

Описанный семейный случай представляет особый интерес и подчёркивает значимость ранней диагностики, поскольку после ТГСК у второго больного сибса наблюдались восстановление активности кислой сфингомиелиназы до референсных значений, отсутствие выраженной цитопении и гиперспленизма, относительно стабильное течение висцеральных проявлений, при этом нейродегенеративный процесс продолжал прогрессировать, сформировался тяжёлый неврологический дефицит, пациентка достигла паллиативного статуса. Такая динамика хорошо согласуется с современными представлениями о ТГСК как методе, способном частично влиять на системные проявления заболевания, но не предотвращать поражение центральной нервной системы при нейронапатических формах болезни Ниманна–Пика.

Таким образом, сравнение двух детей из одной семьи, где пробанд без ТГСК с летальным исходом в 3 года и сестра после ранней диагностики и процедуры ТГСК в 8 месяцев с выживанием до 7 лет со стабилизацией висцеральных проявлений, но сохранением тяжёлого нейродегенеративного течения, позволяет обсуждать потенциальное влияние ТГСК на системные проявления БНП, тип А при отсутствии доказанного влияния на неврологический прогноз.

Заключение

В нашем исследовании на примере двух больных сибсов из одной семьи продемонстрирован полиморфизм клинической симптоматики болезни Ниманна–Пика, тип А. Показано, что ранняя диагностика этой формы заболевания значительно улучшает прогноз и даёт возможности для своевременного начала терапии. В случае нейронапатических форм болезни Ниманна–Пика трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, успешно купирующая системные проявления заболевания, не останавливает прогрессирование нейродегенеративного процесса. Перспективным методом лечения неврологической симптоматики у пациентов с болезнью Ниманна–Пика, тип А в ближайшем будущем может стать генная терапия, эффективность которой к настоящему времени уже доказана на животных моделях.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann–Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):237–247. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.002
- McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Gen Med.* 2017;19(9):967–974. doi: 10.1038/gim.2017.7
- Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann–Pick disease. *Proc Nat Acad Sci.* 1966;55(2):366–369. doi: 10.1073/pnas.55.2.366
- Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann–Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics.* 2004;114(6):e672–e677. doi: 10.1542/peds.2004-0887
- Quintern LE, Weitz G, Nehr Korn H, et al. Acid sphingomyelinase from human urine: purification and characterization. *Biochim Biophys Acta.* 1987;922(3):323–336. doi: 10.1016/0005-2760(87)90055-5
- Breiden B, Sandhoff K. Mechanism of secondary ganglioside and lipid accumulation in lysosomal disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2566. doi: 10.3390/ijms21072566
- Qureshi K, Abdulmajeed ZG, Saleem S, et al. Niemann–Pick disease type A: a rare disease with a fatal outcome. *Cureus.* 2022;14(2):e21955. doi: 10.7759/cureus.21955
- Sako S, Oishi K, Ida H, Imagawa E. Allele frequency of pathogenic variants causing acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in the general Japanese population. *Hum Genome Var.* 2024;11(1):24. doi: 10.1038/s41439-024-00282-z
- Wang R, Qin Z, Huang L, et al. *SMPD1* expression profile and mutation landscape help decipher genotype: phenotype association and precision diagnosis for acid sphingomyelinase deficiency. *Hereditas.* 2023;160(1):11. doi: 10.1186/s41065-023-00272-1
- Tirelli C, Rondinone O, Italia M, et al. The genetic basis, lung involvement, and therapeutic options in Niemann–Pick

- disease: a comprehensive review. *Biomolecules*. 2024;14(2):211. doi: 10.3390/biom14020211
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):244–250. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing children with gaucher disease: modern clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(3):244–250]. EDN: WIOAVT
 12. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н., и др. Болезнь Ниманна-Пика, тип А: клинический случай пациента 5 месяцев. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(3):188–196. [Zhurkova NV, Vashakmadze NV, Surkov AN, et al. Niemann-Pick disease, type A: clinical case of 5 months old patient. *Current Pediatrics*. 2024;23(3):188–196]. doi: 10.15690/vsp.v23i3.2762 EDN: WMFXIF
 13. Русакова А.А., Мазанова Н.Н., Мовсисян Г.Б., и др. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические особенности российских пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип А, В и А/В. Результаты программы селективного скрининга. *Медицинская генетика*. 2025;24(8):14–28. [Rusakova AA, Mazanova NN, Movsisyan GB, et al. Clinical, biochemical and molecular-genetic features of selective screening of Russian patients with Niemann-Pick disease types A, B and A/B. Results of the selective screening program. *Medical genetics*. 2025;24(8):14–28]. doi: 10.25557/2073-7998.2025.08.14-28 EDN: MIFPDE
 14. Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, et al. SMPD1 mutation update: database and comprehensive analysis of published and novel variants. *Hum Mutat*. 2016;37(2):139–147. doi: 10.1002/humu.22923
 15. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27–33. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008

Сведения об авторах

Для корреспонденции: Русакова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия; nastyarus007@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-1193-0519

Мазанова Наталья Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской геномики Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; mazanova@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0002-3473-2897

Пушков Александр Алексеевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; pushkovgenetika@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6648-2063

Мовсисян Гоар Борисовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; movsisyan@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0003-2881-4703

Демьянов Дмитрий Сергеевич, врач-генетик лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; dmitrydemianow@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4622-3010

Жанин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, и.о. заведующего лаборатории биоинформатики генома ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ilya_zhanin@outlook.com; https://orcid.org/0000-0003-1423-0379

Лялина Анастасия Андреевна, врач-невролог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; lialina.aa@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0001-5657-7851

Боклова Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских болезней ФУВ, руководитель отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; t.bokova@monikiweb.ru; https://orcid.org/0000-0001-6428-7424

Чулкова Анна Алексеевна, эндокринолог, педиатр ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница имени профессора Ю.Е. Малаховского»; any101994@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0000-8304-9325

Савостьянов Кирилл Викторович, доктор биол. наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией Медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 7443333@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

Information about the authors

For correspondence: Anastasia A. Rusakova, Junior Research Associate of the Laboratory of Medical Genomics, Medical Genetic Center, Scientific Center of Children's Health, 119296, Moscow, Russian Federation; nastyarus007@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-1193-0519

Natalia N. Mazanova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Researcher at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; mazanova@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0002-3473-2897

Alexander A. Pushkov, Cand. Sci. (Biology), Leading researcher at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; pushkovgenetika@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6648-2063

Goar B. Movsisyan, MD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Rare Hereditary Diseases in children of the Scientific Center of Children's Health; movsisyan@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0003-2881-4703

Dmitry S. Demianov, Geneticist at the Laboratory of Medical Genomics of the Scientific Center of Children's Health; dmitrydemianow@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4622-3010

Ilya S. Zhanin, MD, Cand. Sci. (Medicine), Acting Head of the Genome Bioinformatics Laboratory of the Scientific Center of Children's Health; ilya_zhanin@outlook.com; https://orcid.org/0000-0003-1423-0379

Anastasiya A. Lyalina, neurologist, Department of psychoneurology and neurorehabilitation of the National Medical Research Center for Children's Health; lialina.aa@nczd.ru; https://orcid.org/0000-0001-5657-7851

Tatyana A. Bokova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; t.bokova@monikiweb.ru; https://orcid.org/0000-0001-6428-7424

Anna A. Chulkova, Pediatrician, endocrinologist at the Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Professor Yu.E. Malakhovskiy; any101994@yandex.ru; https://orcid.org/0009-0000-8304-9325

Kirill V. Savostyanov, Dr. Sci. (Biology), Head of the Medical and Genetic Center, Head of the Laboratory of Medical Genomics, Professor of the Department of Pediatrics and Public Health of the Scientific Center of Children's Health; 7443333@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4885-4171

