

Когнитивное, коммуникативное, социально-эмоциональное и адаптивное развитие у детей с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией

Монахова А.В., Влодавец Д.В.

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (125412, Россия, г. Москва, Талдомская ул., д. 2)

Резюме

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия – это нервно-мышечное заболевание с гетерогенным фенотипом, в основе которого лежит дефицит белка экстрацеллюлярного матрикса ламинина-211. Мерозинопатия традиционно рассматривается преимущественно как заболевание скелетной мускулатуры, проявляющееся мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей мышечной слабостью, контрактурами, сколиозом, дыхательными и нутритивными осложнениями. Вместе с тем накопленные данные свидетельствуют о том, что при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии патологический процесс не ограничивается мышечной тканью. Особое значение имеет вовлечение центральной нервной системы, что создает патогенетические предпосылки для нарушений психического развития. В настоящем исследовании с использованием

опросника DP-3 проведена комплексная оценка двигательной, адаптивной, когнитивной, коммуникативной и социально-эмоциональной сфер у пациентов с врожденной и поясно-конечностной формами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии. Наиболее выраженное снижение показателей отмечалось в двигательной и адаптивной сферах у пациентов с врожденной формой заболевания. Вместе с тем у части пациентов выявлялись нарушения когнитивной, коммуникативной и социально-эмоциональной сфер, тогда как у отдельных больных когнитивные показатели соответствовали среднему уровню или превышали его. Полученные данные подчеркивают неоднородность когнитивно-поведенческого профиля заболевания и необходимость индивидуальной комплексной оценки психического развития у пациентов с мерозинопатией.

Ключевые слова: мерозин-дефицитная мышечная дистрофия, ген *LAMA2*, белок ламинин-211, DP-3, нарушения развития, когнитивное развитие, нарушения коммуникации.

Для цитирования: Монахова А.В., Влодавец Д.В. Когнитивное, коммуникативное, социально-эмоциональное и адаптивное развитие у детей с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2026; 4 (2): 46–54. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-46-54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

✉ Монахова Анастасия Вячеславовна, врач-невролог детского психоневрологического отделения № 2, младший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: stasya1803@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>.

Влодавец Дмитрий Владимирович, доцент, к.м.н., руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: mityaus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Anastasia V. Monakhova, Department of psychoneurology and epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: stasya1803@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>.

Dmitry V. Vlodavets, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Russian children's neuromuscular center, leading researcher of the Department of psychoneurology and epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; e-mail: mityaus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>.

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

Funding. No external funding was received.

Cognitive, communicative, socio-emotional, and adaptive development in children with merosin-deficient muscular dystrophy

A.V. Monakhova, D.V. Vlodavets

Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (2 Taldomskaya str., Moscow, Russia, 125412)

Abstract

Merosin-deficient muscular dystrophy is a neuromuscular disorder with a heterogeneous phenotype caused by deficiency of the extracellular matrix protein laminin-211. Merosinopathy has traditionally been considered primarily a skeletal muscle disease, manifesting with muscular hypotonia, delayed motor development, progressive muscle weakness, contractures, scoliosis, respiratory and nutritional complications. However, accumulating evidence indicates that in merosin-deficient muscular dystrophy the pathological process is not limited to muscle tissue. Involvement of the central nervous system is of particular importance, as it creates pathogenetic prerequisites for impairments in mental development. In the present study, a comprehensive assessment of

motor, adaptive, cognitive, communicative, and socio-emotional domains was performed using the DP-3 questionnaire in patients with congenital and limb-girdle forms of merosin-deficient muscular dystrophy. The most pronounced decrease in scores was observed in the motor and adaptive domains in patients with the congenital form of the disease; at the same time, some patients demonstrated impairments in the cognitive, communicative, and socio-emotional domains, whereas in individual cases cognitive scores were within or above the average range. These findings highlight the heterogeneity of the cognitive-behavioral profile of the disease and emphasize the need for individualized comprehensive assessment of mental development in patients with merosinopathy.

Keywords: merosin-deficient muscular dystrophy, *LAMA2* gene, laminin-211 protein, DP-3, developmental disorders, cognitive development, communication disorders.

For citation: A.V. Monakhova, D.V. Vlodavets. Cognitive, communicative, socio-emotional, and adaptive development in children with merosin-deficient muscular dystrophy. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2026; 4 (2): 46–54. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-2-46-54.

Введение

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия – редкое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное биаллельными патогенными вариантами в гене *LAMA2* [1]. Заболевание характеризуется выраженной клинической гетерогенностью – от тяжелой врожденной формы (врожденная мышечная дистрофия 1А, ВМД 1А) до более мягких фенотипов при поясно-конечностной форме (поясно-конечностная мышечная дистрофия Р23, ПКМД Р23) с дебютом в детском, подростковом и взрослом возрасте. К основным проявлениям относятся мышечная слабость, двигательные нарушения, деформации опорно-двигательного аппарата и повышение уровня креатинфосфокиназы в крови [2–4]. Наряду с соматическими и двигательными нарушениями мерозинопатия отличается вовлечением центральной нервной системы: у пациентов могут отмечаться эпилептические приступы, снижение интеллекта, расстройство аутистического спектра, а у подавляющего числа больных при проведении магнитно-резонансной томографии визуализируются характерные изменения белого вещества головного мозга (так называемая лейкопатия) [5–8]. Распространенность эпилепсии, по данным разных авторов, варьируется от 5–8 [7, 9] до 36% [10] и указывает на большую частоту встречаемости при поясно-конечностной форме заболевания [11, 12]. Когнитивные нарушения регистрируются примерно у 7% больных [9].

Ген *LAMA2* кодирует $\alpha 2$ -цепь ламинина-211 – гетеротримерного белка внеклеточного матрикса, также известного как мерозин. Ламинин-211 является важным компонентом базальной мембраны мышечного волокна и обеспечивает связь между сарколеммой и внеклеточным матриксом, что имеет ключевое значение для структурной стабильности мышечной ткани [13, 14]. Нарушение этой связи приводит к дегенерации мышечных волокон и прогрессирующей мышечной слабости. При этом экспрессия ламинина-211 не ограничивается скелетной мускулатурой. Белок обнаруживается также в шванновских клетках, нервно-мышечных синапсах, головном мозге и ряде других тканей. Ламинины также рассматриваются как важные компоненты внеклеточного матрикса, участвующие в ранних этапах развития головного мозга. Их высокая экспрессия в эмбриогенезе обеспечивает регуляцию пролиферации нейрональных предшественников и влияет на ключевые процессы формирования нервной ткани: нейрогенез, глиогенез, миграцию нейронов, аксональный рост и синаптогенез [15, 16]. Следовательно, дефицит ламинина- $\alpha 2$ может приводить к нарушению нейрональной организации. Перечисленные механизмы могут рассматриваться как возможная патогенетическая основа проявлений поражения ЦНС, таких как

эпилепсия, кортикальные мальформации и нарушения нейроразвития.

В ранее опубликованных работах предпринимались попытки оценить интеллектуальные возможности пациентов с мерозинопатией с использованием различных шкал и тестов [11, 17, 18]. Однако интерпретация полученных данных ограничена малочисленностью выборок, клинической неоднородностью пациентов, а также тем, что применяемые инструменты, как правило, были ориентированы преимущественно на оценку интеллекта и не позволяли комплексно охарактеризовать другие значимые компоненты психического развития.

Цель исследования: оценить особенности когнитивной, социально-эмоциональной, адаптивной и коммуникативной сфер у пациентов с разными формами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе детского психоневрологического отделения № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева в период с 2020 по 2024 год. В исследование включено 49 пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией в возрасте от 1 года до 12 лет. Среди обследованных пациентов 45 (91,8%) человек страдали ВМД 1А, 4 (8,2%) человека – ПКМД Р23. Диагноз мерозин-дефицитной мышечной дистрофии был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Оценка развития проводилась с использованием методики «Профиль развития 3» (от англ. developmental profile 3, сокращенно DP-3), представляющей собой опросник для родителей или законных представителей пациентов в возрасте от 0 до 12 лет 11 месяцев [19]. Опрос для каждого пациента проводился однократно, поскольку заболевание не предполагает прогрессирующего ухудшения вышних психических функций.

В настоящем исследовании DP-3 использовался для оценки следующих доменов:

- физическое развитие;
- адаптивное поведение;
- социально-эмоциональное развитие;
- когнитивные способности;
- коммуникация.

Результаты, полученные при анкетировании, распределялись по пяти категориям: «задержка развития», «ниже среднего», «средний уровень», «выше среднего» и «много выше среднего». Учитывая особенности течения мерозин-дефицитной мышечной дистрофии, сопровождающейся

выраженными двигательными ограничениями, общий балл по всем шкалам в настоящем исследовании не анализировался, поскольку мог преимущественно отражать тяжесть двигательного фенотипа, а не общий уровень психического развития.

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Для апостериорных попарных сравнений статистическая значимость оценивалась с учетом поправки на множественные сравнения при $\text{adj } p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с ВМД 1А наиболее выраженные нарушения были выявлены в двигательной сфере и наблюдались у всех протестированных пациентов. Задержка развития по данному домену отмечалась у 43 из 45 человек (95,6%), еще у 2 пациентов (4,4%) показатели соответствовали уровню «ниже среднего» (рис. 1). Сходная тенденция, хотя несколько менее выраженная, отмечалась по шкале адаптивного поведения. Задержка развития была выявлена у 32 пациентов (71,1%), показатели «ниже среднего» – у 8 пациентов (17,8%), «средний уровень» отмечался у 4 пациентов (8,9%), уровень «выше среднего» – у 1 пациента (2,2%). В совокупности снижение адаптивно-поведенческих показателей («задержка» и «ниже среднего») наблюдалось у 40 из 45 пациентов с ВМД 1А (88,9%). В когнитивной сфере профиль пациентов с ВМД 1А был более неоднородным. У большинства пациентов показатели соответствовали среднему уровню – 23 пациента (51,1%).

У 9 пациентов (20,0%) результаты были выше среднего, у 2 пациентов (4,4%) – значительно выше среднего. Снижение когнитивных показателей было отмечено у 11 из 45 пациентов (24,4%): у 7 пациентов (15,6%) выявлена задержка развития, у 4 пациентов (8,9%) – показатели ниже среднего. По результатам тестирования социально-эмоционального домена у пациентов с врожденной формой также преобладали показатели, соответствующие среднему уровню и выше. 4 ребенка (8,9%) продемонстрировали баллы, квалифицированные как «значительно выше среднего». Задержка социально-эмоционального развития отмечалась у 7 пациентов (15,6%), показатели ниже среднего – у 5 пациентов (11,1%). При оценке коммуникативной сферы у пациентов с ВМД 1А средний уровень был выявлен у 19 пациентов (42,2%), показатели выше среднего – у 10 пациентов (22,2%), значительно выше среднего – у 1 пациента (2,2%). Снижение коммуникативных показателей было выявлено у 15 из 45 пациентов (33,3%): «задержка» – у 5 пациентов (11,1%), «ниже среднего» – у 10 пациентов (22,2%).

У пациентов с ПКМД Р23 профиль развития отличался меньшей выраженностью нарушений (рис. 2). По двигательной шкале у 2 из 4 пациентов (50,0%) показатели соответствовали среднему уровню, у 2 пациентов (50,0%) – уровню ниже среднего; задержки двигательного развития в данной группе не отмечено. По шкале адаптивного поведения у 3 пациентов (75,0%) показатели соответствовали среднему уровню, у 1 пациента (25,0%) выявлена задержка развития. В нашей выборке больные пояснично-конечностной формой заболевания не имели когнитивных

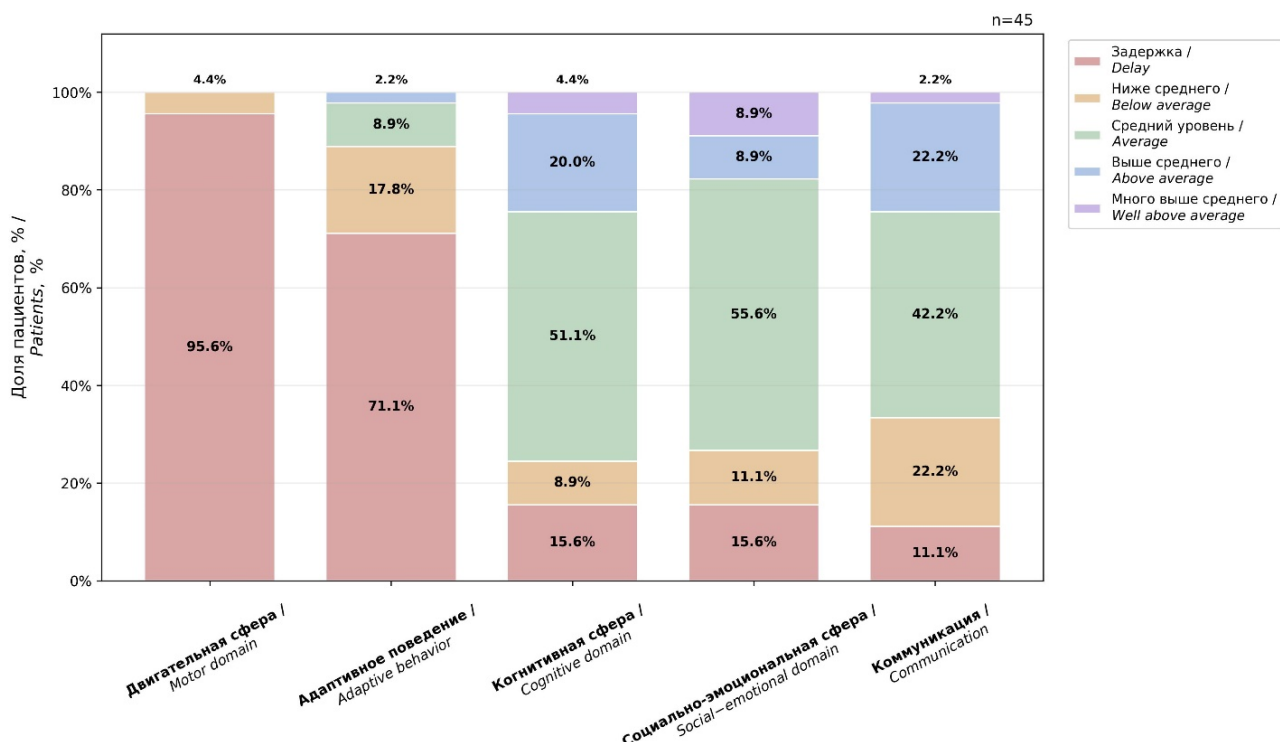


Рисунок 1. Результаты тестирования по опроснику DP-3 пациентов с врожденной формой заболевания (N = 45)
Figure 1. DP-3 questionnaire results in patients with the congenital form of the disease (N = 45).

нарушений: у 3 пациентов (75,0%) они соответствовали среднему уровню, у 1 пациента (25,0%) – уровню значительно выше среднего. По социально-эмоциональной шкале распределение равным: по 1 пациенту (25%) с уровнем «ниже среднего», «средний», «выше среднего» и «значительно выше среднего». Задерж-

ки социально-эмоционального развития в данной группе не выявлено. В коммуникативной сфере у пациентов с ПКМД Р23 у 2 из 4 пациентов (50,0%) показатели соответствовали уровню ниже среднего, у 1 пациента (25,0%) – среднему уровню и у 1 пациента (25,0%) – уровню выше среднего.

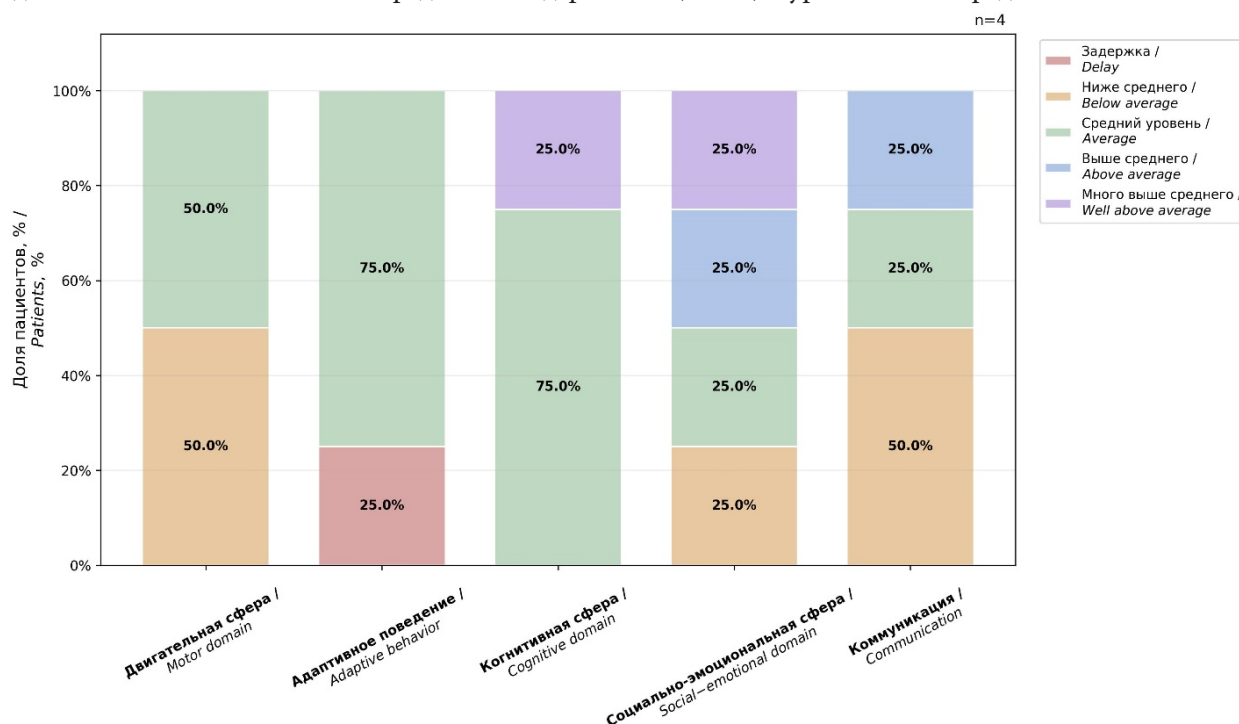


Рисунок 2. Результаты тестирования по опроснику DP-3 пациентов с поясно-конечностной формой заболевания (N = 4)
Figure 2. DP-3 questionnaire results in patients with the limb-girdle form of the disease (N = 4)

При сопоставлении результатов у пациентов с разными формами заболевания обращает на себя внимание, что у пациентов с ВМД 1А наиболее зна-

чимое снижение показателей наблюдалось в двигательной и адаптивно-поведенческой сферах: 100,0 и 88,9% соответственно (рис. 3).

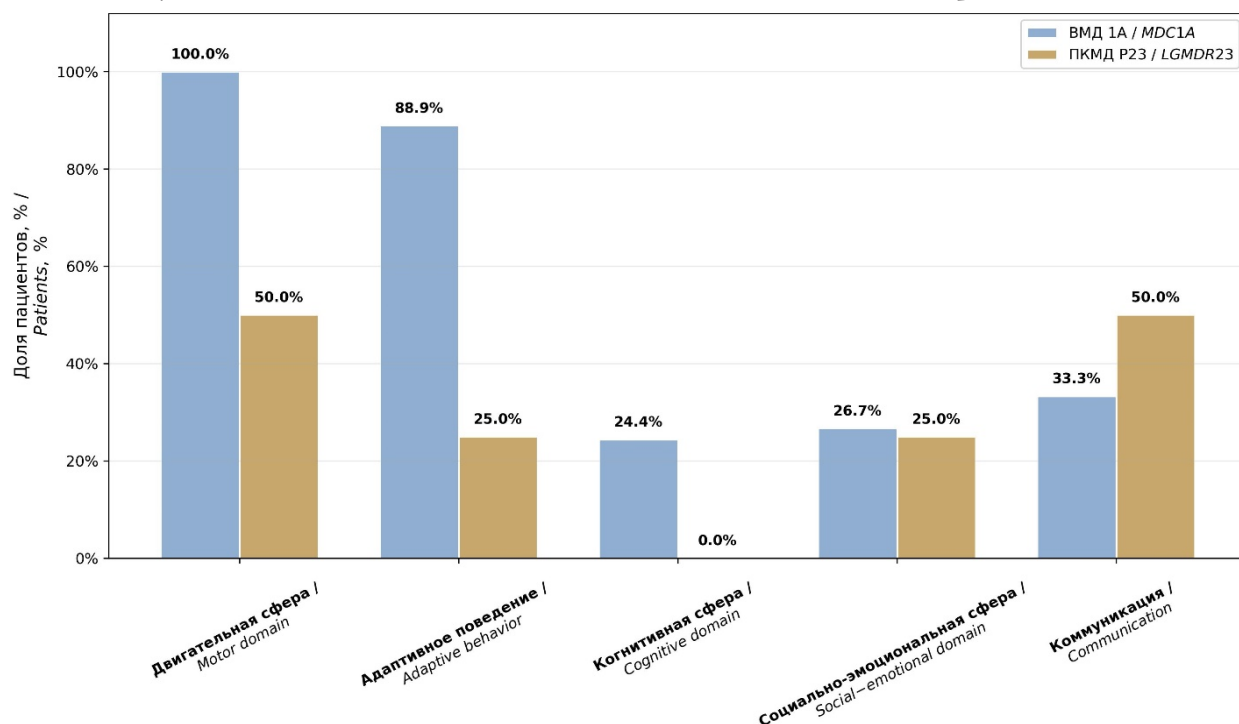


Рисунок 3. Сравнение представленности низких баллов («задержка» + «ниже среднего») по разным доменам опросника DP-3 у пациентов с двумя формами заболевания

Figure 3. Comparison of the proportion of low scores ("delay" + "below average") across different DP-3 domains in patients with the two forms of the disease

При этом когнитивная, социально-эмоциональная и коммуникативная сферы у большинства пациентов с ВМД 1А оставались на среднем уровне или выше, однако снижение по данным доменам выявлялось у 24,4; 26,7 и 33,3% пациентов соответственно. У больных ПКМД Р23 снижение показателей было менее выраженным и не сопровождалось задержкой по большинству оцениваемых сфер. Наиболее часто в этой группе показатели ниже среднего отмечались в двигательной и коммуникативной сферах – по 50,0% пациентов. Снижение баллов по адаптивному поведению и социально-эмоциональному домену выявлялось у 25,0% пациентов соответственно, тогда как когнитивная сфера у всех пациентов данной группы соответствовала среднему уровню или превышала его. Больные с ВМД 1А ожидаемо имели достоверно более низкие результаты по двигательному домену ($p < 0,001$) и домену адаптивного поведения ($p = 0,022$) по сравнению с больными с пояснично-крестцовой формой заболевания.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка когнитивной, коммуникативной, адаптивной и социально-эмоциональной сфер у пациентов с различными формами мерозин-дефицитной мышечной дистрофии с использованием опросника DP-3. DP-3 является актуальным и широко используемым инструментом оценки развития детей с разными патологиями [20–22] и также применялся у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями [23].

Наиболее выраженные отклонения ожидаемо были выявлены в двигательной сфере и адаптивном поведении у пациентов с врожденной формой заболевания. Снижение двигательных показателей отмечалось у всех пациентов с ВМД 1А, а снижение адаптивного поведения – почти у 90% обследованных. Однако интерпретация этих результатов требует осторожности. В отличие от когнитивных или коммуникативных шкал, показатели адаптивного поведения тесно связаны со способностью ребенка самостоятельно выполнять повседневные действия. У пациентов с тяжелой мышечной слабостью, выраженными контрактурами, ограничением самостоятельного передвижения и высокой зависимостью от помощи окружающих снижение адаптивных показателей может отражать не столько нарушение психического развития, сколько функциональные ограничения, обусловленные основным заболеванием. Вместе с тем полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения нейроразвития при мерозинопатии не сводятся исключительно к двигательным ограничениям. Несмотря на преобладание средних показателей в когнитивной, социально-эмоциональной и коммуникативной сферах,

снижение по данным доменам было выявлено у значительной части пациентов с ВМД 1А. Так, когнитивные нарушения отмечались почти у четверти обследованных, нарушения социально-эмоциональной сферы более чем у четверти, а коммуникативные трудности – у трети пациентов.

В то же время выявленные коммуникативные нарушения заслуживают отдельного внимания. Частота снижения показателей коммуникации оказалась выше, чем частота когнитивных нарушений. Вероятно, данный феномен имеет многофакторную природу. Помимо возможного вовлечения центральной нервной системы, существенную роль могут играть ограничение социальных контактов, снижение двигательной активности и зависимость от помощи взрослых. У пациентов с ВМД 1А также часто присутствует дизартрия из-за слабости лицевой мускулатуры, которая также может создавать сложности при общении.

Полученные в настоящем исследовании данные хорошо согласуются с накопленными сведениями о вовлечении центральной нервной системы при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии. Спектр поражения ЦНС включает эпилептические приступы, патологическую активность на ЭЭГ, лейкопатию и структурные аномалии коры головного мозга, расстройства аутистического спектра и нарушения интеллектуального развития [3, 12, 24–26]. Существует несколько возможных объяснений этих нарушений. Белок ламинин- $\alpha 2$ является важным компонентом глиоваскулярной базальной пластинки гематоэнцефалического барьера, а также участвует в регуляции пролиферации нейронов, росте аксонов и синаптогенезе в период эмбрионального развития. Кроме того, имеются экспериментальные данные о роли ламинина- $\alpha 2$ в развитии дофаминергических нейронов среднего мозга – системы, связанной с мотивацией, обучением и эмоционально-поведенческой регуляцией [27–29].

Примечательно, что у отдельных пациентов были выявлены высокие показатели когнитивного развития, что подчеркивает неоднородность нейropsychологического профиля при мерозинопатии. Это согласуется с ранее опубликованными данными о том, что выраженность изменений со стороны ЦНС не всегда коррелирует с тяжестью двигательного фенотипа. В основе этих различий могут лежать молекулярно-генетические механизмы [10, 29, 30]. Уточнение этих взаимосвязей представляет интерес для понимания патогенеза заболевания и требует дальнейших исследований.

Пациенты с ПКМД Р23 в целом демонстрировали более сохранный профиль развития. Несмотря на небольшое число наблюдений, у всех обследованных пациентов когнитивные показатели соответствовали среднему уровню или превышали

его, а выраженные нарушения социально-эмоциональной сферы отсутствовали. Данные результаты соотносятся с более легким течением поясно-конечностной формы заболевания и могут косвенно свидетельствовать о влиянии тяжести двигательного фенотипа на формирование адаптивных и коммуникативных навыков. Однако небольшой размер выборки не позволяет делать окончательные выводы и требует дальнейшего накопления наблюдений.

Важным практическим результатом данного исследования является демонстрация необходимости комплексной оценки развития пациентов с мерозинопатией. Традиционно основное внимание при наблюдении таких пациентов уделяется двигательным, ортопедическим, респираторным и нутритивным аспектам заболевания. Однако полученные данные показывают, что значимая часть пациентов имеет нарушения когнитивной, коммуникативной и социально-эмоциональной сфер, которые могут оставаться недооцененными в рамках стандартного неврологического осмотра. Их своевременное выявление имеет значение для выбора образовательной программы, организации психологической и логопедической помощи, а также поддержки семьи.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Несмотря на то что для орфанного заболевания выборка из 49 человек является репрезентативной, в нее вошли только 4 пациента с ПКМД P23, поскольку опросник DP-3 имеет ограничения по возрасту. В этой связи данные, полученные о группе пациентов с поясно-конечностной формой заболевания, следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, DP-3 является скрининговым инструментом, основанным на родительской оценке, и не заменяет полноценного нейропсихологического

обследования. Наконец, результаты отдельных доменов могут частично зависеть от тяжести двигательных нарушений и уровня функциональной независимости пациента. Несмотря на указанные ограничения, проведенное исследование является одним из первых в мире, направленных на комплексную оценку разных аспектов психического развития у пациентов с мерозин-дефицитной мышечной дистрофией. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего изучения когнитивных, коммуникативных, адаптивных и социально-эмоциональных особенностей больных мерозинопатией, а также поиска факторов, определяющих формирование различных вариантов отклонений нейропсихического развития.

Заключение

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия является мультисистемным заболеванием, клинический фенотип которого не ограничивается двигательными и соматическими нарушениями. Полученные нами результаты показали, что у пациентов с мерозинопатией, особенно при врожденной форме заболевания, наряду с выраженным снижением двигательных и адаптивных способностей могут выявляться изменения когнитивной, коммуникативной и социально-эмоциональной сфер. При этом у части пациентов сохраняются средние и высокие показатели когнитивного развития, что подчеркивает неоднородность проявлений заболевания и необходимость индивидуальной оценки. Комплексная оценка нейроразвития с использованием стандартизированных инструментов может быть полезна для раннего выявления нарушений и организации психолого-педагогического сопровождения.

Участие авторов / Author contribution

Монахова А.В. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание статьи, формулирование выводов.
Влодавец Д.В. – редактирование статьи, формулирование выводов.

A.V. Monakhova – review of publications on the topic of the article, data collection and analysis, article writing, and conclusion formulation.
D.V. Vlodavets – article editing and conclusion formulation.

Список литературы

- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum Mutat.* 2018; 39 (10): 1314–1337.
- Bouman K., Groothuis J.T., Doorduyn J., et al. Natural history, outcome measures and trial readiness in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy in children and adults: protocol of the LAST STRONG study. *BMC Neurol.* 2021; 21 (1): 313. Published 2021 Aug 12.
- Jones K.J. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *Journal of Medical Genetics.* 2001. № 10 (38). С. 649–657.
- Løkken N., Born A.P., Duno M., Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2015; 52 (4): 547–553.
- Camelo C.G., Artileiro M.C., Martins Moreno C.A., et al. Brain MRI Abnormalities, Epilepsy and Intellectual Disability in LAMA2 Related Dystrophy – a Genotype/Phenotype Correlation. *J Neuromuscul Dis.* 2023; 10 (4): 483–492.
- Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin Genet.* 2008; 74 (6): 502–512.
- Tan D., Ge L., Fan Y., et al. Natural history and genetic study of LAMA2-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (1): 319. Published 2021 Jul 19.
- Zambon A.A., Ridout D., Main M., et al. LAMA2-related muscular dystrophy: Natural history of a large

- pediatric cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7 (10): 1870–1882.
9. Oliveira J., Parente Freixo J., Santos M., Coelho T. LAMA2 Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 7, 2012.
 10. Natera-de Benito D., Muchart J., Itzep D., et al. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: An electro-clinico-radiological characterization. *Epilepsia.* 2020; 61 (5): 971–983.
 11. Huang X., Tan D., Zhang Z., et al. Unique genotype-phenotype correlations within LAMA2-related limb girdle muscular dystrophy in Chinese patients. *Front Neurol.* 2023; (14): 1158094. Published 2023 May 3.
 12. Salvati A., Bonaventura E., Sesso G., Pasquariello R., et al. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: A systematic review of the literature. *Seizure.* 2021; (91): 425–436.
 13. Radner S., Banos C., Bachay G., et al. $\beta 2$ and $\gamma 3$ laminins are critical cortical basement membrane components: ablation of Lamb2 and Lamc3 genes disrupts cortical lamination and produces dysplasia. *Dev Neurobiol.* 2013; 73 (3): 209–229.
 14. Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; (71–72): 174–187.
 15. Alkan A., Sigirci A., Kutlu R., et al. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *Journal of Child Neurology.* 2007. Vol. 22, № 5. P. 655–659.
 16. Arreguin A.J., Colognato H. Brain Dysfunction in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: Lessons From Human Case Reports and Mouse Models. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2020. Vol. 13. P. 118.
 17. De Laat E.C.M., Houwen-van Opstal S.L.S., Bouman K., et al. A 5-year natural history study in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy: the Extended LAST STRONG study. *BMC Neurol.* 2024; 24 (1): 409. Published 2024 Oct 23.
 18. Enzmann C., Steiner L., Pospieszny K., et al. & Swiss-Reg-NMD Group (2024) A Multicenter Cross-Sectional Study of the Swiss Cohort of LAMA2-Related Muscular Dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases.*
 19. Alpern G.D. Developmental profile 3 (3rd ed.). 2009.
 20. Смирнов И.И., Попова Е.С., Серебровская О.В. и соавт. Изучение возможности применения методики для оценки расстройств развития экспрессивной речи у детей 3–6 лет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024. № 2 (124). С. 103–109.
 21. Caravale B., Castronovo A., Narducci L., et al. Neurodevelopment in Preterm Children at 12 Months: Aligning Clinical Observations and Parental Insight. 2025. № 9 (12).
 22. Yeleswarapu SP W.C., Chan Y.H., et al Outcomes from an enhanced developmental screening programme in Singapore 2025. (202:106220).
 23. Папина Ю.О., Заваденко Н.Н., Мельник Е.А и соавт. Оценка социально-эмоционального, когнитивного, коммуникативного развития и адаптивного поведения детей со спинальной мышечной атрофией 5q. *Нервно-мышечные болезни.* № 1 (15). С. 39–52.
 24. Borella L.F.M., Pereira F.V., Mimura P.M.P., et al. Widening the spectrum of LAMA 2 congenital muscular dystrophy (MDC1A): cobblestone malformation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022; 80 (3): 333–334.
 25. Jayakody H., Zarei S., Nguyen H., et al. Cobblestone Malformation in LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy (MDC1A). *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79 (9): 998–1010.
 26. Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C., et al. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13 (1): 72–76.
 27. Ahmed M., Marziali L.N., Arenas E., et al. French-Constant C. Laminin $\alpha 2$ controls mouse and human stem cell behaviour during midbrain dopaminergic neuron development. 2019. № 16 (146).
 28. Morales M., Margolis E.B. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behavior. № 2 (18). P. 73–85.
 29. Zha J., Yu Y., Cao F., et al. LAMA2 variants associated with muscular dystrophy, brain structural abnormalities, and epilepsy: a genotype-phenotype study. *Front Neurol.* 2026; (16): 1728652. Published 2026 Jan 6.
 30. Ding M., Wang X., Zeng Y., et al. Missense mutations in LAMA2 causing a new phenotype of mild cognitive impairment, proximal myopathy, seizure, and severe leukoencephalopathy: A case report and protein analysis. *Clin Neuropathol.* 2019; 38 (3): 100–108.

References

1. Oliveira J, Gruber A, Cardoso M, et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- $\alpha 2$ variome and its related phenotypes. *Hum Mutat.* 2018; 39 (10): 1314–1337.
2. Bouman K, Groothuis JT, Doorduyn J, et al. Natural history, outcome measures and trial readiness in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy in children and adults: protocol of the LAST STRONG study. *BMC Neurol.* 2021; 21 (1): 313. Published 2021 Aug 12.
3. Jones KJ. The expanding phenotype of laminin $\alpha 2$ chain (merosin) abnormalities: case series and review. *Journal of Medical Genetics.* 2001. № 10 (38). С. 649–657.
4. Løkken N, Born AP, Duno M, Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2015; 52 (4): 547–553.

5. Camelo CG, Artilheiro MC, Martins Moreno CA, et al. Brain MRI Abnormalities, Epilepsy and Intellectual Disability in LAMA2 Related Dystrophy – a Genotype/Phenotype Correlation. *J Neuromuscul Dis.* 2023; 10 (4): 483–492.
6. Oliveira J, Santos R, Soares-Silva I, et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin Genet.* 2008; 74 (6): 502–512.
7. Tan D, Ge L, Fan Y, et al. Natural history and genetic study of LAMA2-related muscular dystrophy in a large Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16 (1): 319. Published 2021 Jul 19.
8. Zambon AA, Ridout D, Main M, et al. LAMA2-related muscular dystrophy: Natural history of a large pediatric cohort. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7 (10): 1870–1882.
9. Oliveira J, Parente Freixo J, Santos M, Coelho T. LAMA2 Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 7, 2012.
10. Natera-de Benito D, Muchart J, Itzep D, et al. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: An electro-clinico-radiological characterization. *Epilepsia.* 2020; 61 (5): 971–983.
11. Huang X, Tan D, Zhang Z, et al. Unique genotype-phenotype correlations within LAMA2-related limb girdle muscular dystrophy in Chinese patients. *Front Neurol.* 2023; (14): 1158094. Published 2023 May 3.
12. Salvati A, Bonaventura E, Sesso G, Pasquariello R, et al. Epilepsy in LAMA2-related muscular dystrophy: A systematic review of the literature. *Seizure.* 2021; (91): 425–436.
13. Radner S, Banos C, Bachay G, et al. $\beta 2$ and $\gamma 3$ laminins are critical cortical basement membrane components: ablation of Lamb2 and Lamc3 genes disrupts cortical lamination and produces dysplasia. *Dev Neurobiol.* 2013; 73 (3): 209–229.
14. Yurchenco PD, McKee KK, Reinhard JR, Rüegg MA. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; (71–72): 174–187.
15. Alkan A, Sigirci A, Kutlu R, et al. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22 (5): 655–659.
16. Arreguin AJ, Colognato H. Brain Dysfunction in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: Lessons From Human Case Reports and Mouse Models. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2020; (13): 118.
17. De Laat ECM, Houwen-van Opstal SLS, Bouman K, et al. A 5-year natural history study in LAMA2-related muscular dystrophy and SELENON-related myopathy: the Extended LAST STRONG study. *BMC Neurol.* 2024; 24 (1): 409. Published 2024 Oct 23.
18. Enzmann C, Steiner L, Pospieszny K, et al. & Swiss-Reg-NMD Group (2024) A Multicenter Cross-Sectional Study of the Swiss Cohort of LAMA2-Related Muscular Dystrophy. *Journal of neuromuscular diseases.*
19. Alpern GD. Developmental profile 3 (3rd ed.). 2009.
20. Smirnov II, Popova ES, Serebrovskaya OV, et al. Studying the possibility of using methods for assessing expressive speech developmental disorders in children 3–6 years old. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024; 124 (11 vyp 2): 103–109 (in Russ.).
21. Caravale B, Castronovo A, Narducci L, et al. Neurodevelopment in Preterm Children at 12 Months: Aligning Clinical Observations and Parental Insight. 2025. № 9 (12).
22. Yeleswarapu SP WC, Chan YH, et al Outcomes from an enhanced developmental screening programme in Singapore 2025. (202:106220).
23. Papina YuO, Zavadenko NN, Melnik EA, et al. Assessment of social-emotional, cognitive, communicative development and adaptive behavior in children with spinal muscular atrophy 5q. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases.* 2025; 15 (1): 39–52 (in Russ.).
24. Borella LFM, Pereira FV, Mimura PMP, et al. Widening the spectrum of LAMA 2 congenital muscular dystrophy (MDC1A): cobblestone malformation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022; 80 (3): 333–334.
25. Jayakody H, Zarei S, Nguyen H, et al. Cobblestone Malformation in LAMA2 Congenital Muscular Dystrophy (MDC1A). *J Neuropathol Exp Neurol.* 2020; 79 (9): 998–1010.
26. Vigliano P, Dassi P, Di Blasi C, et al. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13 (1): 72–76.
27. Ahmed M, Marziali LN, Arenas E, et al. French-Constant C. Laminin $\alpha 2$ controls mouse and human stem cell behaviour during midbrain dopaminergic neuron development. 2019. № 16 (146).
28. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behavior. № 2 (18). P. 73–85.
29. Zha J, Yu Y, Cao F, et al. LAMA2 variants associated with muscular dystrophy, brain structural abnormalities, and epilepsy: a genotype-phenotype study. *Front Neurol.* 2026; (16): 1728652. Published 2026 Jan 6.
30. Ding M, Wang X, Zeng Y, et al. Missense mutations in LAMA2 causing a new phenotype of mild cognitive impairment, proximal myopathy, seizure, and severe leukoencephalopathy: A case report and protein analysis. *Clin Neuropathol.* 2019; 38 (3): 100–108.

Поступила: 12.05.2026

Принята в печать: 05.06.2026